

doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2024.12.021

综述

《2024 国际共识:使用小分子药物治疗炎症性肠病患者的心血管事件的预防和管理》要点

卓庆清¹, 关富¹ 编译, 张鸣青², 李国平³ 审校

1. 梅州市人民医院(梅州市医学科学院)消化内科, 广东梅州 514031; 2. 厦门大学附属翔安医院消化内科; 3. 汕头大学医学院第二附属医院消化内科

【摘要】 JAK 抑制剂和 S1P 受体调节剂是被批准用于治疗炎症性肠病的小分子药物 (small molecule drugs, SMDs)。由于心血管方面的考虑, 这些药物在临床实践中的应用可能受到限制。本文主要为风险评估、监测和管理策略提供指导, 旨在最大限度地降低 SMDs 的潜在心血管风险。

【关键词】 心血管事件; 炎症性肠病; 预防; 小分子药物

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2024)12-1685-04

收稿日期: 2024-04-28

Key points of preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus

ZHUO Qingqing¹, GUAN Fu¹, ZHANG Mingqing², LI Guoping³

1. Department of Gastroenterology, Meizhou People's Hospital (Meizhou Academy of Medical Sciences), Meizhou 514031; 2. Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University; 3. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, China

【Abstract】 Janus kinase (JAK) inhibitors and sphingosine 1 phosphate (S1P) receptor modulators are small-molecule drugs (SMDs) approved for IBD treatment. Their use in clinical practice might be limited due to cardiovascular concerns. We aimed to provide guidance on risk assessment, monitoring and management strategies, aiming to minimize potential cardiovascular risks of SMDs and to facilitate an adequate shared decision-making.

【Key words】 Cardiovascular events; Inflammatory bowel disease; Prevention; Small-molecule drugs

克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的两种主要形式, 其特征为周期性发作和缓解, 并可能导致肠道组织损伤和并发症。

目前 IBD 的治疗手段包括皮质类固醇、免疫调节剂和氨基水杨酸盐等常规疗法, 以及生物制剂和靶向小分子药物 (small molecule drugs, SMDs) 等先进疗法。在过去 20 年中, 生物制剂一直是治疗中重度 IBD 的基本策略。然而, 由于生物制剂本身具有一些固有的局限性 (如疗效中等、可能存在免疫原性以及需要注射给药等), 近年来针对 IBD 的药物研究与开发主要集中在 SMDs 上。Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂和鞘氨醇 1 磷酸 (sphingosine 1 phosphate, S1P) 受体调节剂是已获得 FDA 和/或 EMA 批准用于 IBD 治疗的

SMDs。尽管 JAK 抑制剂和 S1P 调节剂具有潜在的益处, 但其与心血管安全性问题相关可能会对其在临床实践中的应用造成限制。

根据类风湿性关节炎文献中的证据, 托法替尼这种 JAK 抑制剂可能会在已有心血管风险因素的患者中增加发生重大心血管事件 (major cardiovascular events, MACE) 的风险, 并且还可能增加静脉血栓栓塞事件 (venous thromboembolism event, VTE)、感染和恶性肿瘤的风险。对此, FDA 在托法替尼和其他 JAK 抑制剂 (如乌帕替尼和巴瑞替尼) 的说明书中加入了警示性内容, 并限制了这些药物在患者有抗肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制剂治疗失败或不耐受史的情况下使用。EMA 最近发布了相关指南, 旨在降低治疗免疫介导炎症性疾病 (immune-mediated inflammatory diseases, IMIDs) 时使用 JAK 抑制剂引发严重不良事件的风险。此外, 在临床试验中发现, S1P 调节剂与心血管事件有关, 尤其是与心脏传导异常和缓慢性心律失常相关。

第一作者简介: 卓庆清, 主治医师, 研究方向: 消化系统疾病。E-mail: zhuoqingqingmz@163.com

通讯作者: 关富, 硕士, 主治医师, 研究方向: 消化系统疾病。E-mail: guanfu928@163.com

因此,鉴于心血管安全性的担忧,IBD 患者和消化内科医师可能对使用 SMDs 持保留态度。在不断扩大的治疗选择环境下,IBD 中的共同决策过程变得比以往任何时候都更为关键。共同决策过程的基本前提是以患者能够理解和参与为导向,通过传达基于证据的信息,从而促进与患者偏好相符的决策。为了减轻心血管风险并确保在 IBD 患者中安全使用 SMDs,制定策略是必要的,同时也需要允许医师和患者在决定使用这些疗法时进行充分的互动。为了解决这一问题,来自 IBD 和心脏病学领域的一组国际专家汇聚在一起,旨在制定针对使用 SMDs 治疗的 IBD 患者预防和管理心血管事件的实用立场声明。这些共识声明为临床医师提供了指导,旨在最大限度地降低接受 SMDs 治疗患者的心血管风险。

1 JAK 抑制剂与总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 轻度升高相关,且 LDL-C 与 HDL-C 比率通常稳定。这些血脂变化可通过他汀类药物治疗逆转 (证据级别:1,同意:100%)

托法替尼和其他 JAK 抑制剂(如乌帕替尼)在治疗 IBD 和其他 IMIDs 过程中会引发脂质代谢异常。一项荟萃分析评估了 1 157 例接受托法替尼治疗的 UC 患者的脂质代谢变化情况。经过 8 周的诱导期后,接受每日两次 10 mg 托法替尼治疗的患者总胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 水平显著升高,而这些指标与 C 反应蛋白水平呈负相关。在维持治疗阶段,与安慰剂相比,接受每天两次 5 mg 或 10 mg 托法替尼治疗患者的总胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 水平也有所升高,其中托法替尼 10 mg 组升高的水平普遍高于 5 mg 组。在整个维持期内,与安慰剂相比,托法替尼对脂质水平的影响保持相对稳定,并呈现回到诱导期基线水平的趋势。这些研究结果表明,脂质水平的变化具有剂量依赖性和可逆性。此外,LDL-C 与 HDL-C 的比率以及总胆固醇与 HDL-C 的比率也未发生显著变化。一项针对类风湿性关节炎患者的随机对照试验发现,接受托法替尼治疗的个体所观察到的脂质升高可以通过阿托伐他汀治疗得到有效缓解。

2 从整个 IBD 人群中获得的现有证据并未表明 JAK 抑制剂会增加心血管事件的风险 (证据级别:3,同意:100%)

在 JAK 抑制剂治疗 IBD 的临床试验中,有关心血管事件的总体病例报告非常有限。最有力的证据来自对托法替尼的研究,有长期扩展研究和试验汇总分析的数据可供参考。一些新型的 JAK 抑制剂,如乌帕替

尼和非格替尼,在 IBD 的诱导和维持治疗试验中显示出良好的安全性特征。然而,由于 IBD 人群心血管事件发生率较低,并且这些试验持续时间有限,因此通过长期扩展研究和真实世界登记研究收集更多数据以全面了解这些药物的心血管安全性特征显得至关重要。

3 JAK 抑制剂的亚型选择在 IBD 心血管安全性中的作用尚不清楚 (证据级别:5,同意:100%)

目前已研发出几种 JAK 抑制剂,其对 JAK 的四种细胞内亚型具有不同的亲和力:JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2)。理论上,选择性靶向特异性 JAK 亚型具有优势:通过选择性抑制特异性亚型,JAK 抑制剂有可能更精确地调节免疫应答和炎症通路,从而最大限度地减少脱靶效应,提高总体风险-获益比。然而,虽然亚型选择性很有前景,但其对心血管安全性的影响需要仔细评估,而且迄今为止,无证据表明在 IBD 中,选择性 JAK 抑制剂在心血管方面比非选择性抑制剂更安全。使用选择性 JAK 抑制剂(如乌帕替尼和非格替尼)还需要更多的长期数据。

4 心血管危险因素和动脉粥样硬化性心血管事件病史会影响接受 JAK 抑制剂治疗的 IBD 患者发生心血管事件的风险 (证据级别:3,同意:100%)

虽然在 JAK 抑制剂治疗 IBD 的临床试验中,发生心血管事件的病例数低,但这些病例始终见于既往患动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 或有危险因素的患者。在一项托法替尼治疗 UC 的项目中,共报告了 9 例心血管事件,所有病例均发生在至少存在一种心血管危险因素的患者中,例如年龄较大、吸烟状况、血脂异常、高血压、糖尿病或肥胖。

5 应权衡 JAK 抑制剂相关心血管事件的潜在风险与失控的炎症风险 (证据级别:5,同意:100%)

全身性炎症是动脉粥样硬化性心血管事件的公认危险因素,即使在一般人群中也是如此。此外,炎症性疾病(如类风湿关节炎和 IBD)与全身性炎症相关,而全身性炎症本身会增加心血管风险。事实上,IBD 患者发生动脉血栓性事件的风险略高,尽管 ASCVD 的传统危险因素在 IBD 人群中并未占过高比例。多项研究已经证实了这种风险的增加,更为重要的是,活动性疾病可能会进一步提高心血管事件(包括心肌梗死和中风)的风险。这些发现强调了认识到活动性炎症是 IBD 患者面临的潜在可改变的心血管危险因素的重要性。在这种情况下,当评估 JAK 抑制剂的风险和获益特征时,将这些药物可能引起的心血管风险与未得到控制的炎症和其他因素带来的风险进行权衡就显得至关重要。

6 S1P受体调节剂可能与剂量依赖性、短暂的心动过缓和房室传导阻滞风险相关(证据级别:1,同意:100%)

据报道,与S1P受体调节剂相关的不良事件之一是窦性心动过缓,即心率缓慢(<60 次/min)。这种效应在治疗开始后不久表现得更为显著,特别是在首次用药时,随着时间的推移会逐渐恢复正常。在调整剂量阶段,对治疗前和治疗开始后的心率进行监测至关重要。除心动过缓外,S1P受体调节剂还与房室传导阻滞相关。房室传导阻滞的特点是心房和心室之间的传导功能受损,从而引起电冲动的延迟或完全阻断。与窦性心动过缓相似,房室传导阻滞更有可能在治疗开始的前几小时内发生,因此在这段时间内需要进行密切监测。与S1P受体调节剂相关的大多数房室传导阻滞属于一、二度类型,完全性心脏传导阻滞罕见。

7 S1P受体调节剂可能与新发高血压有关(证据级别:1,同意:92%)

据报道,在多发硬化和IBD患者中,新发高血压(包括高血压危象)是与S1P受体调节剂相关的潜在不良反应。目前尚不清楚S1P受体调节剂如何导致新发高血压,因为一些研究表明S1P具有抗高血压作用。然而,该过程被认为牵涉到调节血管平滑肌细胞中的S1P受体以及T细胞的动员,从而引起血管收缩和外周阻力增加。此外,应避免摄入高含量酪胺(即超过150 mg)的食物,因为奥扎莫德与酪胺敏感性增加有关,可能导致高血压。

8 所有IBD患者均应进行心血管危险因素筛查和危险分层(证据级别:5,同意:79%)

随着IBD整体人群的老龄化,心血管疾病已成为IBD患者的重要合并症。随着对IBD与心血管疾病关联性认识的增加,对该人群进行心血管危险因素的主动评估和危险分层已成为必要。多项研究表明,慢性炎症是将IBD与心血管疾病联系在一起的重要驱动因素之一。

9 在开始使用JAK抑制剂或S1P受体调节剂之前,应进行心血管危险因素筛查和危险分层(证据级别:5,同意:100%)

鉴于S1P受体调节剂和JAK抑制剂的潜在心血管效应,在IBD患者开始使用这类药物之前,筛查心血管危险因素和进行危险分层尤为重要。基于个体心血管风险特征的危险分层,可实现个体化的治疗策略。

10 心血管危险因素的管理应遵循心脏病专家和初级保健医师合作制定的适用于一般人群的指南(证据级别:5,同意:100%)

针对已确诊患有心血管疾病或已知存在心血管疾

病风险因素的IBD患者,必须采取适当的管理策略,包括改善生活方式和药物干预,以有效减少心血管事件的发生。针对是否需要生活方式改变或药物干预(如降压药或降脂药物),应根据非IBD人群指南中的个体特定情况进行评估。初级保健医师、心脏科医师和消化科医师通过多学科方法的合作是实现全面管理计划的关键组成部分。

11 应对IBD患者进行有关心血管风险的咨询和教育。鼓励调整健康的生活方式(证据级别:5,同意:100%)

促进健康生活方式改变是患者咨询和教育不可或缺的组成部分。鼓励IBD患者采用并坚持健康的生活方式,可以降低其心血管风险。生活方式改变的关键要素包括鼓励定期进行体育锻炼、戒烟以及采用均衡营养的饮食。健康生活方式的改变也与整体生活质量的提高有关。为了使患者能够做出明智的生活方式选择,积极参与心血管健康管理、咨询和教育至关重要。

12 对有ASCVD病史或有显著风险的IBD患者,如无合适的替代治疗方案,应考虑使用JAK抑制剂治疗(证据级别:5,同意:100%)

根据目前的共识和监管建议,除非无适当的替代疗法,否则在已确诊为ASCVD或存在显著心血管风险的患者中应避免使用JAK抑制剂。JAK抑制剂已被证明是对于未能从其他治疗手段中获益的患者最有效的治疗方法之一。因此,对于有生物制剂治疗经验的患者,尤其是那些炎症负担较重者,即使存在心血管风险因素,JAK抑制剂的益处也可能大于风险。尽管如此,对于心血管状况较差的患者,应通过在共同决策过程中有效沟通潜在风险,从而做出使用JAK抑制剂治疗的个体化决策。

13 在开始使用JAK抑制剂时,应在基线、诱导治疗后以及每6个月进行定期测量血脂谱,包括总胆固醇、LDL-C、HDL-C和甘油三酯。血脂异常的管理应当遵循当前的指南(证据级别:5,同意:82%)

托法替尼和其他JAK抑制剂与血脂变化有关。有证据表明,胆固醇酯分解能力的降低与脂质水平的升高有关。建议在开始托法替尼治疗后,应监测脂质浓度4~8周。

14 在维持期,应以JAK抑制剂维持缓解的最低有效剂量为目标。对于有已知心血管危险因素的患者,应避免较高的维持剂量(证据级别:5,同意:92%)

由于JAK抑制剂的安全性与剂量相关,因此应寻求能够有效维持缓解的最低剂量。然而,临床试验和现实世界数据显示,在某些情况下(例如,之前治疗方

案多次失败、炎症负担较高),可能需要更高剂量的 JAK 抑制剂来维持。对于已确诊心血管疾病或具有不利心血管风险因素的患者,如可能,应避免采用最高维持剂量的 JAK 抑制剂(例如,托法替尼 10 mg bid 或乌帕替尼 30 mg qd)。对于心血管风险较高的 IBD 患者,如果在较低剂量下无法维持缓解状态,在无其他治疗选择且在严格的心血管监测下,应谨慎考虑使用较高剂量。

15 在考虑使用 S1P 受体调节剂进行治疗时,应仔细审查伴随用药情况,并留意可能出现的心脏传导异常症状(证据级别:5,同意:90%)

在考虑应用 S1P 受体调节剂进行治疗时,重要的是审查可能与这些药物发生相互作用的其他药物。奥扎莫德的活性代谢产物在体外可抑制单胺氧化酶-B,因此,同时使用奥扎莫德与可增加去甲肾上腺素或 5-羟色胺(如阿片类药物、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药)的药物时,可能存在严重的不良反应风险,包括高血压危象。抗心律失常药物通常用于治疗心律失常,而与 S1P 受体调节剂联合使用可能会产生额外的心脏传导效应,从而增加了心律失常和传导障碍的风险。

16 IBD 患者在考虑使用 S1P 受体调节剂进行治疗时,应当注意进行动态心电图监测,并了解是否存在心脏传导异常的症状史(证据级别:5,同意:83%)

在患者开始使用 S1P 受体调节剂时,根据药物说明书应进行常规基线心电图检查(electrocardiogram, ECGs),以便发现无症状的心脏传导异常,如房室传导阻滞。对于存在心律失常或传导异常症状(如晕厥、头晕、心悸)的患者,以及已知或怀疑存在此类疾病风险因素的患者,应在进行综合心血管评估(由全科医师或心脏病专家进行)基础上考虑进行 24 h 或更长时间的动态心电图监测,具体操作视当地实践和可用性而定。

17 对于有心脏传导异常危险因素或未受控制高血压的 IBD 患者,在开始使用 S1P 受体调节剂之前,应考虑进行心脏病科会诊(证据级别:5,同意:77%)

对于已知存在的心脏传导障碍(如房室传导阻滞、病态窦房结综合征或窦房传导阻滞)或有心血管疾病史(如缺血性心脏病、心肌病、心脏停搏、心脏手术、外科及介入治疗的瓣膜病)、高龄、QT 间期延长或未控制的高血压患者,临床医师应谨慎开具 S1P 受体调节剂。这些患者发生窦性心动过缓或房室传导阻滞的风险较高。在这类患者中,对心脏功能进行密切监测并仔细评估风险收益比是非常重要的。

18 对于接受 S1P 受体调节剂治疗的 IBD 患者,应进行定期血压监测(证据级别:5,同意:100%)

S1P 受体调节剂与心血管效应相关,包括对新发高血压的影响。定期监测血压有助于及早发现并及时进行干预,以预防并发症。这有助于识别可能更易患高血压或出现异常血压变化的患者。鉴于 S1P 受体调节剂常用于 IBD 的长期治疗,因此定期进行血压监测可提供药物持续作用的重要信息。鉴于奥扎莫德可能对酪胺敏感并对高血压产生潜在影响,因此在奥扎莫德治疗期间建议采用低酪胺饮食。如果发生高血压,应根据现行指南进行治疗。

尽管 JAK 抑制剂和 S1P 受体调节剂在治疗 IBD 方面显示出了显著疗效,但由于这些药物可能存在心血管风险,一些临床医师在处方时可能会持谨慎态度。患者亦可能对带有警示框的药物持不同意见。然而,我们必须认识到,每例患者对风险和益处的评估是有个体差异的,他们的治疗偏好受到一系列独特因素的影响,这些因素衡量了对他们来说哪些更为重要。然而,我们必须意识到,每例患者对风险和收益的评估因素各异,他们的治疗偏好受到一系列独特因素的影响。医师在实施专门的共同决策过程时,往往低估了患者为达到更好的疾病控制和避免并发症而对风险的接受度。因此,在 IBD 的各种临床情况下制定治疗决策时均应考虑这些因素。这些风险的证据主要来自于其他 IMIDs 的研究,例如对类风湿性关节炎进行口服观察或在多发性硬化症中使用芬戈莫德。尽管 IBD 患者发生 MACE 和心脏传导异常的总体风险似乎较低,但在某些临床情况下仍需谨慎对待。本共识旨在基于现有证据提供实用建议,协助临床医师最大限度地降低 SMDs 的心血管风险,并以一种充分知情决策的方式向患者传递信息。对于已确诊的心血管疾病及其危险因素的管理超出了本共识的讨论范围,此时消化内科医师应寻求初级保健医师和心血管专科医师的支持。尽管目前的证据令人放心,但仍需要对新药(如选择性 JAK1 抑制剂)进行额外的长期扩展试验和真实世界观察研究,以全面了解这些药物的安全性。

本文摘译自: Olivera PA, Dignass A, Dubinsky MC, et al. Preventing and managing cardiovascular events in patients with inflammatory bowel diseases treated with small-molecule drugs, an international Delphi consensus [J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(8): 1270-1280. DOI: 10.1016/j.dld.2024.03.010.