

COPD 长效支气管舒张剂初始治疗发生心肺不良事件的风险 —— 一项基于人群的相对安全性研究

Samy Suissa, PhD; Sophie Dell'Aniello, MSc; and Pierre Ernst, MD

背景 长效支气管舒张剂，包括长效 β_2 -受体激动剂 (LABA) 和抗胆碱能药物噻托溴铵，均被推荐作为 COPD 的初始维持治疗药物。迄今为止，关于这两种长效支气管舒张剂的研究规模十分有限，且在心血管、脑血管和肺部不良事件的相对风险方面结果仍存有争议。此外，对于初始治疗时（也是受试者处于心肺不良事件风险较高的时间窗）的信息目前仍知之甚少。

方法 我们选取 2002-2012 年期间来自英国临床实践研究数据链中初始使用长效支气管舒张剂、且年龄在 55 岁以上的患者作为研究队列。通过高维度倾向评分和先前吸入性糖皮质激素的使用情况这两方面，对初始应用噻托溴铵治疗的患者及初始应用 LABA 治疗的患者进行逐一匹配。所有患者的随访时间为 1y，观察急性心肌梗死、中风、心力衰竭、心律失常和肺炎等不良事件的发生情况。

结果 共入组 26 442 例噻托溴铵作为初始治疗的患者以及 26 442 例 LABA 作为初始治疗的患者，其中大部分患者为单一支气管舒张剂与吸入性糖皮质激素联合治疗。相较于 LABA 作为初始治疗，噻托溴铵作为初始治疗相关的急性心肌梗死风险比为 1.10 (95%CI 0.88 ~ 1.38)，中风的危险比为 1.02 (95%CI 0.78 ~ 1.34)，心律失常的危险比为 0.81 (95%CI 0.60 ~ 1.09)，以及心力衰竭的危险比为 0.90 (95%CI 0.79 ~ 1.02)。噻托溴铵作为初始治疗的肺炎发病率明显偏低 (风险比为 0.81; 95%CI 0.72 ~ 0.92)。

结论 以噻托溴铵作为 COPD 初始治疗药物与以 LABA 作为初始治疗相比，并不会在治疗的第一年内增加心血管不良事件发生的风险。而使用 LABA 作为初始治疗发生肺炎的风险更高，可能是由于在实际应用中吸入的糖皮质激素残留在 LABA 吸入器中所致。

【英文原件请参阅 CHEST 2017;151(1):60-67】

缩略语 CPRD = 临床实践研究数据链；HDPS = 高维度倾向评分；HES = 医院事件统计数据库；HR = 风险比；ICS = 吸入性糖皮质激素；LABA = 长效 β_2 -受体激动剂；MI = 心肌梗死
From the Centre for Clinical Epidemiology (Drs Suissa and Ernst and Ms Dell'Aniello), Lady Davis Institute – Jewish General Hospital;

Department of Epidemiology and Biostatistics (Drs Suissa and Ernst), McGill University; Montreal, QC, Canada.

This research was funded in part by grants from the Canadian Institutes of Health Research, Canadian Foundation for Innovation, and Boehringer-Ingelheim. Dr Suissa is the recipient of the James

长效支气管舒张剂，包括长效 β_2 -受体激动剂 (LABA) 和长效抗胆碱能受体拮抗剂噻托溴铵，是 COPD 管理中维持治疗的一线推荐药物^[1]。然而，这类药物可能会导致心脏相关并发症，包括快速性心律失常和冠状动脉机能不全等。迄今为止，关于两者的安全性比较结论仍不明确^[2~5]。

目前已有一些观察性研究和随机试验分析了噻托溴铵与 LABA 的安全性，但关于两者的安全性差别目前尚无定论，一些研究认为两者应用时在心血管或脑血管不良事件方面没有差异^[6]，也有研究发现噻托溴铵应用时不良事件发生比率高^[7, 8]，而另一些研究发现 LABA 应用时不良事件发生比率高^[9]。究其原因，大多数研究所包含的样本量过低^[6~8, 10]，甚至是最大的随机试验也存在样本量不足的问题^[11]，此外，评估心血管风险的随访时间过短^[9, 10]。此外，一些随机试验存在部分患者

在随机化之前就已经使用长效支气管舒张剂，例如在噻托溴铵预防 COPD 急性加重的研究 (POET-COPD) 中，有 82% 的患者在入院前就已经使用了长效支气管舒张剂^[8, 10, 11]。所以这类研究的患者属于已有治疗经历，无法提供初始治疗的数据，而初始治疗时是患者最易受到心肺不良事件影响的阶段。观察支气管舒张剂对心脏的影响研究最需要关注的是初始治疗阶段，因为治疗开始时存在交感神经和副交感神经的调节变化，最易发生心肺不良事件。故对于 COPD 起始治疗使用 LABA 或噻托溴铵在心血管和肺的不良事件发生风险方面存在怎样的差异目前仍属未知。

我们的研究是基于真实世界的大样本人群的临床数据，评估了 COPD 初始治疗中应用噻托溴铵或 LABA 在急性心肌梗死 (MI)、中风、心力衰竭、心律失常以及肺炎发生等方面的相对安全性差异。

方 法

数据来源

本研究的数据取自英国一个初级保健数据库的临床实践研究数据链接 (CPRD) 的数据，共包含来自 600 多个临床研究中心超过 1 000 万人初级诊疗病历的登记资料。由经过严格规范培训的全科医生使用 Read 临床分类法来记录患者的医疗信息，包括人口统计学数据、生活方式和医学诊断等诸多方面，并通过英国处方核定权威字典自动录入处方信息，CPRD 数据也可以关联医院事件统计数据库系统 (HES) 并获取住院信息资料。关于药物应用和

诊断的记录信息也经过验证，以确保数据质量的可靠^[12~14]。

研究设计

基础队列由新使用长效支气管舒张剂的患者 (LABA 或噻托溴铵) 组成，时间范围从 2001 年 1 月 1 日 (噻托溴铵于其后 1y 进入英国市场) 到 2012 年 8 月 31 日。队列研究中的所有患者在正式确定新药物使用前至少需要有 2y 的病史记录资料。我们的研究除外了首次应用年龄在 55 岁以下的患者，以增加 COPD 诊断的可靠性。此外，在同一天同时使用两种支气管舒张药的患者也被排除在外。

McGill Professorship award. The sponsors were not directly involved in the design and conduct of the study; the collection, management, analysis, and interpretation of the data; or the preparation, review, or approval of the manuscript. Boehringer Ingelheim was invited to comment on the study protocol and the manuscript. Modifications

resulting from comments were made independently by the authors on the basis of scientific and editorial merit.

CORRESPONDENCE TO: Samy Suissa, Centre for Clinical Epidemiology, Jewish General Hospital, 3755 Cote Ste-Catherine, H-461, Montreal, QC, Canada H3T 1E2; e-mail: samy.suissa@mcgill.ca

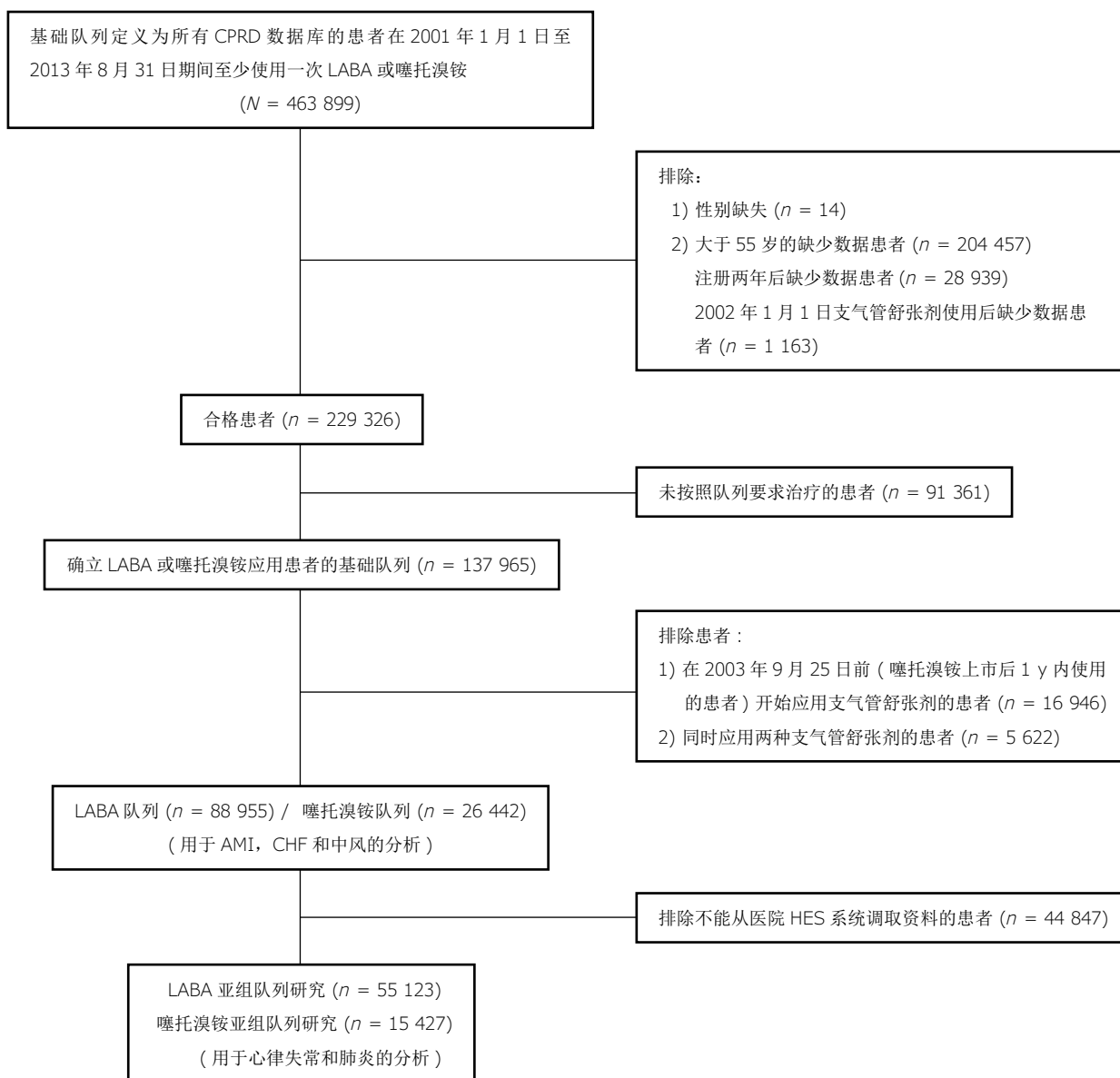


图 1 研究队列的流程

AMI = 急性心肌梗死; CHF = 充血性心力衰竭; CPRD = 临床实验研究数据链; HES = 医院事件统计数据库; LABA = 长效 β_2 -受体激动剂。

为避免较严重的患者有倾向选择应用新的支气管舒张剂等混杂因素的出现，我们仅纳入噻托溴铵在英国上市 (2002 年 9 月 25 日) 1y 后开始首次应用的患者。因此，队列患者的入组时间被严格定义为 2003 年 9 月 25 日或之后的第 1 个处方日期。受试者入组队列后随访的时间为 1y，随访终点为发生心血管或肺炎等不良事件、入组后 1y、死亡日期、2013 年 8 月 31 日或实验全部完成，上述各项事件

以最早发生的为准记录。

终点事件

对于心肌梗塞、心力衰竭和中风患者，我们按照 GPs 诊断范围的 Read 代码详细记录了在入组后 1y 发生上述不良反应的情况。这些诊断代码和算法已被证明在判断预后方面非常有效，且此前已经在一些 CPRD 研究中加以应用^[15~19]。对于心

表 1] 根据倾向评分和先前应用 ICS 情况匹配的 26 442 例噻托溴铵新应用患者及 26 442 例 LABA 新应用患者这两个队列的基线特征; 以及亚群体研究 (与 HES 数据库相连) 中 55 123 例 LABA 新应用患者和 15 427 例噻托溴铵新应用患者的基线特征

分 类	全组队列用以评估 AMI、休克以及心力衰竭		亚组队列用以评估心律失常和肺炎	
	噻托溴铵	LABA	噻托溴铵	LABA
病例数	26 442	26 442	15 427	15 427
进入队列研究的平均年龄 (SD)	71.5 (9.0)	71.8 (9.3)	71.9 (9.0)	72.2 (9.4)
女性患者人数 (%)	11 741 (44.4)	11 700 (44.2)	6 726 (43.6)	6 699 (43.4)
进入队列研究的年份 (%)				
2007 年前	7 321 (27.7)	9 347 (35.3)	4 174 (27.1)	5 104 (33.1)
2007-2009 年	8 865 (33.5)	9 088 (34.4)	5 253 (34.1)	5 418 (35.1)
2010-2012 年	10 256 (38.8)	8 007 (30.3)	6 000 (38.9)	4 905 (31.8)
吸烟人数 (%)	24 288 (91.9)	22 544 (85.3)	14 103 (91.4)	13 082 (84.8)
肥胖人数 (%)	6 509 (24.6)	6 680 (25.3)	3 760 (24.4)	3 807 (24.7)
不肥胖	18 579 (70.3)	18 024 (68.2)	10 851 (70.3)	10 655 (69.1)
数据缺失	1 354 (5.1)	1 738 (6.6)	816 (5.3)	965 (6.3)
酒精依赖人数 (%)	431 (1.6)	390 (1.5)	185 (1.2)	175 (1.1)
进入队列研究前的合并症 (%)				
心肌梗死	308 (1.2)	331 (1.3)	163 (1.1)	169 (1.1)
心律失常	750 (2.8)	788 (3.0)	456 (3.0)	424 (2.7)
动脉粥样硬化 / PVD	394 (1.5)	351 (1.3)	203 (1.3)	173 (1.1)
中风	162 (0.6)	180 (0.7)	95 (0.6)	89 (0.6)
心力衰竭	753 (2.8)	752 (2.8)	477 (3.1)	488 (3.2)
高血压	2 609 (9.9)	2 432 (9.2)	1 553 (10.1)	1 462 (9.5)
高血脂	495 (1.9)	463 (1.8)	285 (1.8)	264 (1.7)
先天性血管异常	7 (0.0)	5 (0.0)	4 (0.0)	2 (0.0)
糖尿病	3 188 (12.1)	3 225 (12.2)	1 900 (12.3)	1 933 (12.5)
肺炎	512 (1.9)	548 (2.1)	295 (1.9)	310 (2.0)
肾疾病	1 607 (6.1)	1 526 (5.8)	914 (5.9)	878 (5.7)
甲状腺疾病	2 350 (8.9)	2 391 (9.0)	1 368 (8.9)	1 417 (9.2)
进入队列研究前服用的药物 (%)				
心血管药物				
ACE 抑制剂	7 591 (28.7)	7 613 (28.8)	4 491 (29.1)	4 509 (29.2)
血管紧张素受体阻断剂	2 912 (11.0)	2 960 (11.2)	1 773 (11.5)	1 819 (11.8)
β-受体阻滞剂	5 167 (19.5)	5 054 (19.1)	2 956 (19.2)	2 848 (18.5)
噻嗪类利尿剂	4 809 (18.2)	4 836 (18.3)	2 754 (17.9)	2 792 (18.1)
循环利尿剂	5 723 (21.6)	6 027 (22.8)	3 372 (21.9)	3 541 (23.0)
抗心律失常药	1 408 (5.3)	1 581 (6.0)	901 (5.8)	963 (6.2)
地高辛 (洋地黄)	1 238 (4.7)	1 294 (4.9)	762 (4.9)	786 (5.1)
硝酸盐	2 497 (9.4)	2 630 (9.9)	1 367 (8.9)	1 463 (9.5)
呼吸系统药物				
短效 β-激动剂	20 520 (77.6)	20 574 (77.8)	11 890 (77.1)	11 934 (77.4)
异丙托溴铵	6 674 (25.2)	7 789 (29.5)	4 113 (26.7)	4 475 (29.0)
吸入皮质类固醇	7 367 (27.9)	7 367 (27.9)	4 372 (28.3)	4 372 (28.3)
口服皮质类固醇	7 203 (27.2)	7 385 (27.9)	4 323 (28.0)	4 650 (30.1)
甲基黄嘌呤	489 (1.8)	549 (2.1)	284 (1.8)	260 (1.7)

药物延长 QT 间期

大环内酯类	5 428 (20.5)	5 651 (21.4)	3 090 (20.0)	3 198 (20.7)
抗抑郁药	5 283 (20.0)	5 267 (19.9)	2 921 (18.9)	2 922 (18.9)
抗精神病药	371 (1.4)	413 (1.6)	204 (1.3)	216 (1.4)
其他 ^[22]	22 987 (86.9)	23 049 (87.2)	13 316 (86.3)	13 387 (86.8)
其他药物				
胰岛素	667 (2.5)	682 (2.6)	394 (2.6)	439 (2.8)
阿司匹林	9 115 (34.5)	9 359 (35.4)	5 139 (33.3)	5 275 (34.2)
NSAID	5 189 (19.6)	5 383 (20.4)	2 916 (18.9)	2 943 (19.1)
对乙酰氨基酚	12 147 (45.9)	12 314 (46.6)	6 693 (43.4)	6 780 (43.9)
阿片类药物	10 654 (40.3)	10 767 (40.7)	5 811 (37.7)	5 904 (38.3)

律失常和肺炎的不良反应情况，由于不能完全参照 GPs 诊断系统，我们使用了可以与医院病例系统 HES 数据库相连接的亚群研究记录。心律失常应用 ICD-10 编码 I46.x-I49.x、R00.0 及 R00.1 作为住院诊断编码。肺炎应用 J10.0、J11.0、J12-J18、J22、J69、J85.0、J85.1 及 J86 作为住院诊断编码。以上来自住院数据的定义此前已被用于诸多 COPD 研究中^[2, 3, 20]。

协变量

测定的协变量包括年龄、性别、BMI、吸烟状况和过度饮酒。对于入组前这年有诊断为心律不齐、心脏肥大、动脉粥样硬化、贫血、高血压、先天性心血管疾病、糖尿病、甲状腺疾病、高脂血症及肾功能衰竭等疾病的患者，记录其基线合并症并作为研究结果进行评估。此外，基线期间应用的所有药物如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂、袢利尿剂、抗心律失常药物、地高辛（洋地黄）、硝酸盐、阿司匹林、胰岛素、口服降糖药、非甾体类抗炎药、阿片类镇痛药和乙酰氨基酚等均记录在案。由于 QT 延长是导致严重心律失常的一个危险因素，我们还记录了可导致 QT 延长的药物，如大环内酯类药物、抗抑郁药、西沙比利及抗精神病药物等^[21]。

在进入队列前的 1y 内使用其他呼吸系统疾病

药物治疗，如短效 β_2 -受体激动剂和抗胆碱能药物、甲基黄嘌呤、吸入糖皮质激素（无论是单独使用还是与 LABA 联合使用）和口服糖皮质激素等，可作为 COPD 严重程度的评判依据。由于吸入性糖皮质激素和 LABA 往往在一个吸入器内同时给予，因此也可作为基线期间测量的变量之一进行记录。此外，如出现使用强的松龙治疗或经由医生诊断，这类事件记录为 AECOPD。

数据分析

鉴于可能存在干扰 LABA 或噻托溴铵作为 COPD 起始治疗决定的潜在影响，我们应用了高维度倾向评分 (HDPS) 技术，将一位首次应用噻托溴铵的患者与一位首次应用 LABA 的患者进行匹配形成分析队列^[22]。由此，对 5 个研究组 / 亚组（根据结果事件分亚组）队列的每位患者，我们首先记录其在进入队列前 1y 的数据（如诊断、体征、症状、临床过程和处理措施等，一共多达 500 个变量）并除外入组前 1mo 出现 AECOPD 的患者；应用 logistic 回归分析年龄、性别、先前 MI、中风、心律失常、心力衰竭和肺炎等因素来评估初始应用噻托溴铵治疗的时机。然后通过最接近的倾向评分和先前吸入性糖皮质激素的使用情况来逐一匹配噻托溴铵患者和 LABA 患者，从而形成 5 个分析亚组。

我们评估了应用两种长效支气管舒张剂 1y 累积不良事件发生率和构成比。采用时间依赖的 Cox

比例风险回归模型进行分析，评估当前应用不同支气管舒张剂对风险发生的影响。当前应用定义为在Cox模型风险集定义的60d内的处方。该模型包括了在HDPS模型中未包含的患者特征（例如，10岁的年龄组别、性别和加入队列的日期等），以及从HDPS模型中得到每例患者的倾向评分。

随后，我们进行了一系列灵敏度分析。首先，我们应用了意向治疗模式，比较了入组时两种长效支气管舒张剂的应用情况，而不考虑在1y随访期使用长效支气管舒张剂的模式。其次，60d阶段时间窗用来定义并分析当前使用，我们还用了30d阶段和90d阶段对此进行了重复验证。再者，在

队列入组前的2y，研究分析根据并发哮喘、吸入性糖皮质激素的使用以及COPD的诊断记录进行分层。最后，研究结果以最大倾向分数距离差值为0.05进行重复分析。所有的分析应用SAS 9.4版本完成。

我们预计在CPRD所有患者中，长效支气管舒张剂的使用者将超过16万，而其中初始应用者较少。根据不同结果区分的亚组每组队列包含2万人，能达到90%检测出1.4倍的不同结果比率的检测效能。本研究设计经由CPRD（协议书13_093RA）的独立科学顾问委员会和犹太综合医院伦理委员会（JGH协议书#13-096）批准。

结 果

该研究基础队列包含了从2001年1月1日至

2013年8月31日期间的共计463 899例应用LABA或噻托溴铵的患者。通过该基础队列各种排除条件筛选，我们进一步确立了88 955例LABA的新应用

表 2] COPD 患者经过 1 y 治疗后随访结果，比较噻托溴铵及 LABA 引起的心血管事件和严重肺炎风险的原始 HR 与校正 HRs，来自完成性分析

支气管舒张药	患者人数	事件数	每年人数	每年每 1 000 人发生率	原始 HR ^a	校正 HR (95% CI) ^b
AMI						
LABA	26 442	155	15 122	10.3	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	26 442	160	14 706	10.9	1.06	1.10 (0.88 ~ 1.38)
中风						
LABA	26 442	108	15 129	7.1	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	26 442	105	14 730	7.1	1.00	1.02 (0.78 ~ 1.34)
心力衰竭						
LABA	26 442	552	14 949	36.9	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	26 442	469	14 585	32.2	0.87	0.90 (0.79 ~ 1.02)
心律失常						
LABA	15 427	100	8 804	11.4	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	15 427	81	8 586	9.4	0.83	0.81 (0.60 ~ 1.09)
肺炎						
LABA	15 427	580	8 790	66.0	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	15 427	452	8 507	53.1	0.80	0.81 (0.72 ~ 0.92)

HR = 风险比；未列缩略语的注解参见表 1。

^a 在高维度倾向评分和既往 ICS 使用情况匹配后；

^b 在高维度倾向评分和既往 ICS 使用情况匹配后，进一步调整了在 HDPS 模型中未包含的患者特征（10 岁的年龄组别、性别和加入队列的日期）以及倾向评分的十分位数。

表 3] COPD 患者经过 1y 治疗后的随访结果，比较噻托溴铵及 LABA 引起的心血管事件和严重肺炎风险的原始 HR 与校正 HRs。来自意向性治疗分析

支气管舒张药	患者人数	事件数	每年人数	每年每 1 000 人发生率	原始 HR ^a	校正 HR (95% CI) ^b
AMI						
LABA	26 442	252	24 784	10.2	1	1.00 (reference)
噻托溴铵	26 442	278	24 773	11.2	1.10	1.15 (0.97 ~ 1.36)
中风						
LABA	26 442	218	24 806	8.8	1	1.00 (Reference)
噻托溴铵	26 442	196	24 822	7.9	0.90	0.91 (0.75 ~ 1.11)
心力衰竭						
LABA	26 442	849	24 425	34.8	1	1.00 (Reference)
噻托溴铵	26 442	794	24 466	32.4	0.93	0.96 (0.87 ~ 1.06)
心律失常						
LABA	15 427	159	14 438	11.0	1	1.00 (Reference)
噻托溴铵	15 427	146	14 420	10.1	0.92	0.90 (0.72 ~ 1.13)
肺炎						
LABA	15 427	902	14 212	63.5	1.00	1.00 (Reference)
噻托溴铵	15 427	815	14 207	57.4	0.90	0.91 (0.83 ~ 1.00)

HDPS = 高维度倾向评分；未列缩略语的注解参见表 1。

^a 在高维度倾向评分和既往 ICS 使用情况匹配后；

^b 在高维度倾向评分和既往 ICS 使用情况匹配后，进一步调整了在 HDPS 模型中未包含的患者特征 (10 岁的年龄组别、性别和加入队列的日期) 以及倾向评分的十分位数。

患者和 26 442 名噻托溴铵的新应用患者以及亚组研究，其中与 HES 数据库相连的有 55 123 例 LABA 新应用患者和 15 427 例噻托溴铵新应用患者，用于心律失常和肺炎亚组分析 (图 1)。这些研究队列患者的基线特征在 e-表 1 中有描述。分析队列包括根据高维度倾向评分和先前吸入性糖皮质激素 (ICS) 使用情况确定的 26 442 例新应用噻托溴铵患者，以及与之匹配的 15 427 例 LABA 新应用患者。这些分析队列的基线特征描述参见表 1，两组之间显示良好的匹配。

如表 2 所示，使用噻托溴铵或使用 LABA 作为初始治疗在 1y 内引发心血管事件风险的比率相似。与 LABA 作为初始治疗相比，以噻托溴铵作为初始治疗相关的急性心肌梗死风险比为 1.10 (95%CI 0.88 ~ 1.38)，中风的危险比为 1.02 (95%CI 0.78 ~ 1.34)，心律失常的风险比为 0.81 (95%CI 0.60 ~

1.09)，以及心力衰竭的风险比为 0.90 (95%CI 0.79 ~ 1.02)。噻托溴铵作为初始治疗的肺炎发病率明显偏低 (风险比为 0.81；95%CI 0.72 ~ 0.92)。意向治疗分析显示两组间基本结果相似 (表 3)。

灵敏度分析结果见 e-表 2 ~ 6，我们更换了 60 d 时间窗为 30- 的和 90-d 的，并进行了重复验证，但未改变结果。同时，研究分析根据并发哮喘、吸入性糖皮质激素的使用以及 COPD 的诊断记录进行分层，并以最大倾向分数距离差值为 0.05 进行重复分析，亦未出现不同的结果。

讨 论

在本次针对 COPD 两种长效支气管舒张剂的安全性观察比较研究中，我们发现应用噻托溴铵或 LABA 初始治疗有相似的心血管疾病事件风险，包

括急性心肌梗塞、中风、心衰或心律不齐。然而，与 LABA 作为初始治疗（其中大多数与吸入性糖皮质激素联合）的患者相比，噻托溴铵的严重肺炎发生率较低。

噻托溴铵和 LABA 都有引起心脏并发症的风险^[6]。事实上，长效抗胆碱能药可抑制副交感神经的活动，而 LABA 可刺激交感神经紧张，均可能导致快速性心律失常和冠状动脉功能不全^[2, 4]。此外，这些药物引起的上述风险一般在初始治疗时即可发生。来自荷兰的一项观察性研究报告显示，目前噻托溴铵和 LABA 的应用观察安全风险终点没有差异，包括中风、短暂性脑缺血发作、心肌梗死、心力衰竭或室性心律失常，且具有较宽的可信区间 (OR 0.89, 95%CI 0.55 ~ 1.44)^[6]。来自英国的一项观察性研究报告发现，与 LABA 相比，噻托溴铵的心绞痛发生率 (HR 1.38, 95%CI 0.88 ~ 2.16)、心肌梗死发生率 (HR 1.26, 95%CI 0.72 ~ 2.21) 和中风发生率 (HR 1.49, 95%CI 0.91 ~ 2.45) 在数值上皆偏高，但结果的可信区间偏宽^[7]。虽然这项研究包括将近 11 000 例应用这些支气管舒张剂的患者，但样本量仍不足以发现有临床意义的风险增加。此外，加拿大的一项研究显示几种心血管事件的发生风险没有差异，但与噻托溴铵相比，初始治疗应用 LABA 的患者发生中风的危险更高 (OR 1.73, 95%CI 1.06 ~ 2.83)^[9]。POET-COPD 试验是唯一的一项大规模随机试验用以比较长效支气管舒张剂的，其结果也显示应用噻托溴铵的患者心律失常和心血管事件风险无统计学意义上的显著差异^[8]。尽管也有大样本的研究，但迄今发表的多数研究，无论是观察性的还是随机的，结果仍有很大的争议。鉴于此，本研究对 COPD 初始应用长效支气管舒张剂第 1 年的心血管和脑血管风险发生情况进行了精准的比较。

本研究中应用噻托溴铵治疗的患者肺炎发生率较应用 LABA 治疗的患者低 19%，可能是因为使用

LABA 治疗的患者同时固定应用了吸入性糖皮质激素。实际上，来自一些随机试验和观察性研究的充足证据证明吸入糖皮质激素，尤其是氟替卡松，会增加肺炎的发生风险^[20, 23 ~ 25]。在我们的研究中，有 78% 使用 LABA 的患者接受了包括吸入性糖皮质激素的联合吸入治疗，其中 2 / 3 为氟替卡松，该药的肺炎发生风险甚至增加 2 倍以上。这也是我们研究的不足之处，即无法进行噻托溴铵和 LABA 单一治疗的比较。事实上，近 80% 的患者应用 LABA 与 ICS 组合吸入器。而本研究也旨在体现真实世界的临床情况。基于人群代表性的临床数据显示，尽管治疗指南建议使用单一的药物，而 LABA 和吸入激素的组合吸入器治疗仍作为一线维持治疗药物而普遍应用于临床^[1]。我们的研究评估了这些药物在临床应用中的风险。

本研究的一个主要优点在于是大样本队列研究，50 000 多例应用长效支气管舒张剂初始治疗的患者进入队列研究。相比较可信区间过于宽泛的小规模观察性风险评估，本研究结果更准确可靠^[7, 8]。另外，我们的研究仅包含了长效支气管舒张剂作为初始治疗的患者，这也区别于大部分安全性研究容易出现的混淆性结果偏差^[26]。例如，POET-COPD 试验中 82% 的患者，以及重度慢性阻塞性肺疾病 (INVIGORATE) 研究关于茚达特罗与噻托溴铵的比较研究，都存在随机化之前使用了长效支气管舒张剂的情况。因此这些研究包含了入组前使用长效支气管舒张剂的患者，存在以往使用长效支气管舒张剂时有急性心肌梗死和心律失常等经历的患者，有选择性地避免该类长效支气管舒张剂药物的使用，从而隐藏风险^[8, 11]。另一项观察性研究为避免上述问题，以从未使用这些长效支气管舒张剂药的新患者作为研究对象，但是可能由于研究队列的样本量过小，得出了矛盾的结果^[7]。另一项声称针对新患者的研究，事实上也包括了从 LABA 到长效毒蕈碱拮抗剂、以及从长效毒蕈碱拮抗剂到 LABA 交替用药的患者，这也会引起偏倚，

尤其是仅有 90 d 的短期随访^[9]。

我们观察的事件本身采用了验证来定义，不太容易被错误分类。然而，对于长效支气管舒张剂的应用记录是从处方获取的，因此不能确定药物是否实际使用，这可能会引起一些暴露错误分类。我们根据年龄和药物治疗情况来界定的 COPD 可能会包含了并无 COPD 的哮喘患者，而噻托溴铵主要应用于 COPD，联合 ICS 的 LABA 主要应用于哮喘，研究中采用高维度倾向评分可以有效减少上述情况。最后，尽管我们使用了高维度倾向评分来控制基线时 COPD 严重程度的差异，并且对两组长效支气管舒张剂应用队列进行了匹配平衡，但亦不

能完全消除残留混杂因素。

总之，在 COPD 治疗中推荐作为一线维持治疗的长效支气管舒张剂之间，所致的心血管和脑血管安全风险基本相似。这项真实世界针对 COPD 初始治疗的研究发现，与 LABA 相比，噻托溴铵作为初始维持治疗并不会增加心血管事件的发生风险，但明显降低了肺炎发生的风险，这可能与 LABA 往往与吸入性糖皮质激素联合应用有关。因此，由于这种风险差异的存在，噻托溴铵可能具有一定的优势。但作为 COPD 的初始治疗使用长效支气管舒张剂，也应该考虑这两种药物在初始治疗的有效性。

(葛海燕 译 朱惠莉 校)

参 考 文 献

- 1 Rabe KF, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-555
- 2 Wilchesky M, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan Cohort Study. *Chest* 2012;142(2):298-304
- 3 Wilchesky M, et al. Bronchodilator Use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142(2):305-311
- 4 Singh S, et al. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68(1):114-116
- 5 Lahousse L, et al. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;4(2):149-164
- 6 Verhamme KM, et al. Tiotropium Handihaler and the risk of cardio- or cerebrovascular events and mortality in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25(1):19-26
- 7 Jara M, et al. A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. *BMJ Open* 2012;2(3)
- 8 Vogelmeier C, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;64(12):1093-1103
- 9 Gershon A, et al. Cardiovascular safety of inhaled longacting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013;173(13):1175-1185
- 10 Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012;142(5):1104-1110
- 11 Decramer ML, et al. Once-daily Indacaterol Versus Tiotropium For Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1(7):524-533
- 12 Jick SS, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003;23(5):686-689
- 13 Herrett E, et al. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(1):4-14
- 14 Herrett E, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44(3):827-836
- 15 Hammad TA, et al. Determining the predictive value of Read / OXMIS codes to identify incident acute myocardial infarction in the General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(12):1197-1201
- 16 Andersohn F, et al. Use of first-and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(16):1950-1957
- 17 Renoux C, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the

- risk of stroke: a nested case-control study. *Br Med J* 2010;340:c2519
- 18 Renoux C, et al. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(1):34–41
 - 19 Filion KB, et al. Thiazolidinediones and the risk of incident congestive heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(8):785–796
 - 20 Ernst P, et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):162–166
 - 21 Resources for professionals: QT drug lists by risk group. <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>. Accessed December 7, 2013
 - 22 Schneeweiss S, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20(4):512–522
 - 23 Calverley PM, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356(8):775–789
 - 24 Suissa S, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68(11):1029–1036
 - 25 Dransfield MT, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):210–223
 - 26 Miettinen OS, Caro JJ. Principles of nonexperimental assessment of excess risk, with special reference to adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989;42:325–331



**COPD 长效支气管舒张剂初始治疗
发生心肺不良事件的风险 ——
一项基于人群的相对安全性研究**

*Samy Suissa, PhD; Sophie Dell'Aniello,
MSc; and Pierre Ernst, MD*