

大剂量阿托伐他汀预防经皮冠状动脉介入治疗术患者心血管事件有效性的Meta分析

付俊涛*, 娄小飞, 孙志, 杨翠, 张丽霄, 杜书章*(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

中图分类号 R473 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1226-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.24

摘要 目的:系统评价大剂量阿托伐他汀预防经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者心血管事件的有效性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、Central、中国期刊全文数据库、万方数据库等,收集在常规治疗(对照组)的基础上加大剂量阿托伐他汀(试验组)预防PCI术患者心血管事件的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane 5.1.0系统评价手册进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计2 081例患者。Meta分析结果显示,试验组患者PCI术心肌梗死发生率[OR=0.55,95%CI(0.43,0.71), $P<0.001$]、主要不良心血管事件发生率[OR=0.58,95%CI(0.44,0.78), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:大剂量阿托伐他汀可有效降低患者PCI术心肌梗死和主要不良心血管事件发生率。

关键词 阿托伐他汀;经皮冠状动脉介入治疗术;Meta分析;有效性

Effectiveness of High-dose Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis

FU Juntao, LOU Xiaofei, SUN Zhi, YANG Cui, ZHANG Lixiao, DU Shuzhang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness of high-dose atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention (PCI), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, Central, CJFD and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) of high-dose atorvastatin (test group) based on conventional treatment (control group) in the prevention of cardiovascular events in patients with PCI were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 systematic reviewers manual. RESULTS: Totally 12 RCT were enrolled, involving 2 081 patients. Results of Meta-analysis showed, the incidence of myocardial infarction [OR=0.55, 95% CI(0.43, 0.71), $P<0.001$] and the main adverse cardiovascular events [OR=0.58, 95% CI(0.44, 0.78), $P<0.001$] in test group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: High-dose atorvastatin can effectively reduce the incidence of perioperative myocardial infarction and the main cardiovascular events in patients with PCI.

KEYWORDS Atorvastatin; Percutaneous coronary intervention; Meta-analysis; Effectiveness

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是非常重要的治疗冠状动脉疾病的方法之一,尽管其相对安全、手术相关并发症在近年已有较大幅度的降低,但是心肌梗死、主要不良心血管事件依然有可能发生。2011年,有Meta分析结果显示,接受PCI的患者在术前给予他汀类药物能显著降低患者心肌梗死和主要不良心血管事件发生率^[1]。而2013年的研究则表明,在PCI术前给予他汀类药物并不能降低心肌梗死的发生率^[2],此结论在近年来新的相关临床研究中也有报道^[3]。因此,有必要更新他汀类药物预防PCI患者心血管事件的疗效。为此,在本研究中笔者采用Meta分析的方法,系统评价了大剂量阿托伐他汀预防

PCI患者心血管事件的有效性,以为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 拟行PCI的冠心病患者,包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、非ST段抬高型急性冠状动脉综合征、心肌梗死患者;性别与年龄均不限;给药方式不限。

1.1.3 干预措施 在PCI术前,试验组患者给予阿托伐他汀及常规治疗;对照组患者仅给予常规治疗。常规治疗主要包括

[11] Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1):66.

[12] 毋楠,张兴安,周青梅,等.右美托咪啶联合丙泊酚对全麻手术患者血流动力学的影响[J]. *中国药房*, 2014, 25(8): 696.

* 硕士研究生。研究方向:循证医学。电话:0371-66917015。E-mail:975639657@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:循证医学与药物经济学。电话:0371-66917015。E-mail:dushuzhang911@163.com

(收稿日期:2015-06-28 修回日期:2015-12-27)

(编辑:刘明伟)

给予阿司匹林、氯吡格雷、肝素等药物。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①PCI围手术期心肌梗死发生率;②PCI围手术期主要不良心血管事件发生率。其中,心肌梗死定义为:对于稳定型心绞痛患者或者非ST段抬高型急性冠脉综合征患者肌酸激酶同工酶水平 ≥ 3 倍的正常值;对于ST段抬高型急性冠脉综合征患者肌酸激酶同工酶水平相比基线高出20%。终点只统计自发的心肌梗死,而周期性心肌梗死不纳入统计^[1]。主要不良心血管事件定义为死亡、心肌梗死、靶血管血运重建。

1.1.5 排除标准 排除重复发表、未检索出原文、语言为中英文以外、数据资料不全的文献,当同一研究有多篇报道时,选择数据较完善的一篇。

1.2 检索策略

以“atorvastatin”“percutaneous coronary intervention”“PCI”“stents”“angioplasty”“randomized”“randomly”“randomized controlled trials”为检索词进行组合编写检索式并检索Medline、EMBASE、Central等数据库;以“阿托伐他汀”“经皮冠状动脉介入术”“PCI”“随机对照试验”为关键词检索中国期刊全文数据库、万方数据库。检索时限均从各数据库建库起至2015年10月。RCT检索策略遵循Cochrane系统评价手册5.1.0,其他检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库进行相应的调整。

1.3 资料提取

由两位评价者根据纳入与排除标准筛选文献,按照事先设计好的表格独立提取资料,并交叉核对,对遇到分歧难以确

定是否纳入的研究则通过讨论决定。提取的信息包括:发表年份、作者、疾病类型、例数、干预措施、随访时间、结局指标等。

1.4 质量评价

由两位评价者按照Cochrane系统评价员手册5.1.0中的偏倚风险评估工具独立对纳入的文献进行质量评价,对评估结果有异议时则协商解决。偏倚风险评估工具有7个条目,分别为随机序列的产生、分配隐藏、对受试者和干预提供者施盲、对结果评价者施盲、结果数据不完整、选择性结果报道和其他偏倚风险来源。每个条目分为低风险偏倚、高风险偏倚、偏倚风险不清楚3个等级。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行分析。心肌梗死、主要不良心血管事件发生率均为二分类变量,采用M-H法进行分析。采用比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验判定各独立研究的异质性是否有统计学意义。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图评价潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

经检索,初检出文献403篇,去除重复文献152篇,阅读题目与摘要后排除文献225篇,阅读全文后去除文献14篇,最终纳入12篇(项)RCT^[2-13],合计2 081例患者。全部为英文文献。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表年份	临床特征	n		既往是否服用过阿托伐他汀	干预措施		术后随访时间	结局指标
			试验组	对照组		试验组	对照组		
Zem'anek D ^[2]	2013	稳定型心绞痛	100	102	是	阿托伐他汀80 mg/d,术前7 d	安慰剂	住院天数	①
Jang Y ^[3]	2014	非ST段抬高型急性冠状动脉综合征	163	172	否	阿托伐他汀80 mg,术前12 h+40 mg,术前2 h	安慰剂	30 d	①②
Pasceri V ^[4]	2004	稳定型心绞痛	76	77	否	阿托伐他汀40 mg/d,术前7 d	安慰剂	30 d	①②
Patti G ^[5]	2007	非ST段抬高型急性冠状动脉综合征	86	85	否	阿托伐他汀80 mg,术前12 h+40 mg,术前2 h	安慰剂	30 d	①②
Kinoshita M ^[6]	2007	稳定型心绞痛	21	21	否	阿托伐他汀5~20 mg/d,术前2周,使低密度脂蛋白胆固醇<70 mg/dl	安慰剂	6个月	①②
Briguori C ^[7]	2009	稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛	338	330	否	阿托伐他汀80 mg,术前24 h	安慰剂	住院天数	①②
Di Sciascio G ^[8]	2009	稳定型心绞痛、非ST段抬高型急性冠状动脉综合征	192	191	是	阿托伐他汀80 mg,术前12 h+40 mg,术前2 h	安慰剂	30 d	①②
Toso A ^[9]	2011	稳定型心绞痛	77	84	否	阿托伐他汀80 mg,术前48 h	安慰剂,术前48 h	住院天数	①
Veselka J ^[10]	2011	稳定型心绞痛	100	100	否	阿托伐他汀80 mg/d,术前2 d	安慰剂	45个月	①②
Yu XL ^[11]	2011	非ST段抬高型急性冠状动脉综合征	41	40	否	阿托伐他汀80 mg,术前12 h+40 mg,术前2 h	安慰剂	30 d	①②
Nafasi L ^[12]	2014	稳定型心绞痛、心肌梗死	95	95	是	阿托伐他汀80 mg,术前24 h	安慰剂,术前24 h	住院天数	①
Li Q ^[13]	2013	稳定型心绞痛	106	109	是	阿托伐他汀80 mg,术前12 h	安慰剂	30 d	①

2.2 方法学质量评价结果

纳入研究方法学质量评价结果见图1、图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PCI围手术期心肌梗死发生率 11项研究(试验组1 289例,对照组1 297例患者)报道了PCI围手术期心肌梗死发生率^[2-12],各研究间无统计学异质性($P=0.11$, $I^2=36\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者心肌梗死发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.55,95%CI(0.43,0.71), $P<0.001$]。

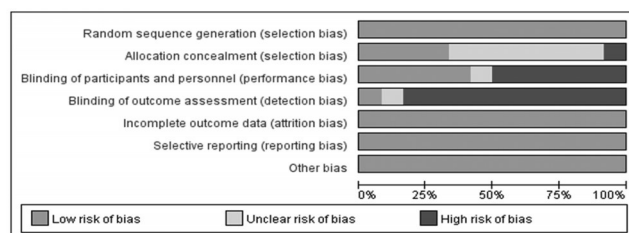


图1 偏倚风险比例

Fig 1 Proportion of risk of bias

2.3.2 PCI围手术期不良心血管事件发生率 9项研究(试验

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Zemanek 2013	+	+	+	+	+	+	+
Veselka 2011	+	+	+	+	+	+	+
Toso 2011	+	+	+	+	+	+	+
Sciaccio 2009	+	+	+	+	+	+	+
Pascari 2004	+	+	+	+	+	+	+
Nafasi 2014	+	+	+	+	+	+	+
Li 2013	+	+	+	+	+	+	+
Kinoshita 2007	+	+	+	+	+	+	+
Jiang 2014	+	+	+	+	+	+	+
Bingun 2009	+	+	+	+	+	+	+

图2 偏倚风险总结

Fig 2 Summary of risk of bias

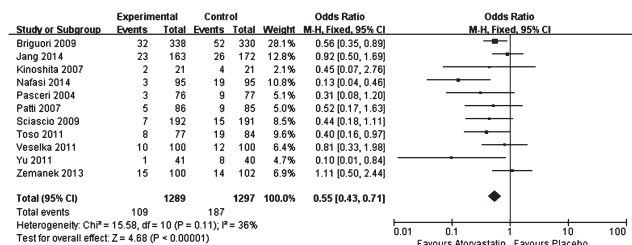


图3 两组患者PCI围手术期心肌梗死发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of incidence of myocardial infarction of PCI in 2 groups

组1 123例,对照组1 125例患者)报道了PCI围手术期不良心血管事件发生率^[9-8,10-11,13],各研究间无统计学异质性($P=0.40$, $I^2=4%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者主要不良心血管事件发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.58,95%CI(0.44, 0.78), $P<0.001$]。

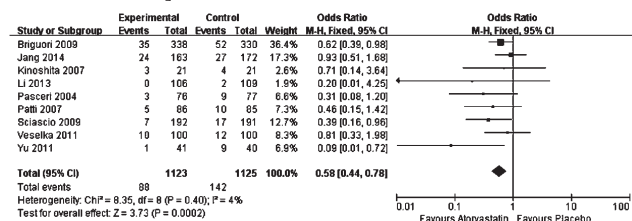


图4 两组患者PCI围手术期不良心血管事件发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of incidence of main cardiovascular events in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

选择PCI围手术期心肌梗死发生率、主要不良心血管事件发生率为指标,绘制倒漏斗图,详见图5、图6。结果,倒漏斗图基本对称,提示纳入的研究存在发表偏倚的可能性较小。

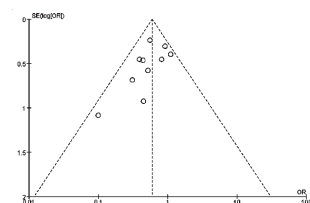


图5 PCI围手术期心肌梗死发生率的倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of incidence of myocardial infarction of PCI

3 讨论

围手术期心肌梗死是常见的PCI并发症^[14]。研究表明,侧

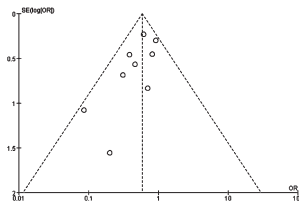


图6 主要不良心血管事件发生率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of incidence of main cardiovascular events

支闭塞、末端栓塞、冠状动脉夹层以及侧循环受损等均可引起围手术期心肌梗死^[15]。尽管许多围手术期心肌梗死患者的心脏功能并没有改变,但病死率却较高^[16]。相关研究表明,肌酸激酶同工酶水平的升高与患者PCI术后死亡率大幅增加相关^[17]。他汀类药物、抗血栓药以及β受体阻滞药均可以降低周期性心肌梗死的发生率。他汀类药物是羟甲基戊二酸辅酶A还原酶抑制剂^[18],该类物质已被证实具有快速的抗炎、抗血栓、抗氧化效应,可改善内皮质功能障碍以及稳定动脉粥样硬化,是预防PCI围手术期心肌梗死的重要药物。有研究表明,早期给予大剂量使用阿托伐他汀可显著改善急性冠状动脉综合征患者的预后^[19]。如, Ray KK等^[20]研究表明,PCI术前给予大剂量阿托伐他汀(80 mg)可显著降低主要不良心血管事件发生率,与安慰剂比较,随访30 d后可降低28%,2年后可降低6%。本研究在最初设计时曾根据患者的疾病类型进行分类研究,分为稳定型心绞痛患者和冠状动脉综合征患者。但在进行亚组分析时发现,干预对总体研究差异有统计学意义,对各亚组差异无统计学意义,分析后认为造成这样结果的原因可能是各亚组纳入研究数量较少,造成亚组结果假阴性的可能比较大,故在最终研究中未进行亚组分析。

本次系统评价共纳入12项RCT,合计2 081例患者。Meta分析结果显示,试验组患者PCI围手术期心肌梗死发生率、主要不良心血管事件发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,大剂量阿托伐他汀可减少患者PCI围术期心肌梗死和主要不良心血管事件发生率。

本研究的局限性包括:(1)各研究没有统一阿托伐他汀的用药剂量与给药时间,可能对心肌梗死和主要不良心血管事件有影响;(2)纳入的12项研究中有4项研究的随访时间不足30 d;(3)患者基本信息不完整,未对不同性别患者的情况进行分析。

参考文献

- [1] Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies[J]. *Circulation*, 2011, 123 (15):1 622.
- [2] Zem' anek D, Branny M, Martinkovicova L, et al. Effect of seven-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term statin therapy: a randomized study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):2 494.

- [3] Jang Y, Zhu J, Ge J, *et al.* Preloading with atorvastatin before percutaneous coronary intervention in statin-naive Asian patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a randomized study[J]. *Cardiol*, 2014, 63(5):335.
- [4] Pasceri V, Patti G, Nusca A, *et al.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study[J]. *Circulation*, 2004, 110(6):674.
- [5] Patti G, Pasceri V, Colonna G, *et al.* Atorvastatin pre-treatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49(12):1 272.
- [6] Kinoshita M, Matsumura S, Sueyoshi K, *et al.* Randomized trial of statin administration for myocardial injury: is intensive lipid-lowering more beneficial than moderate lipid-lowering before percutaneous coronary intervention? [J]. *Circ*, 2007, 71(8):1 225.
- [7] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, *et al.* Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. *Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2 157.
- [8] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, *et al.* Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDARECAPTURE (Atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized trial [J]. *Am Coll Cardiol*, 2009, 54(6):558.
- [9] Toso A, Leoncini M, Maioli M, *et al.* Short-term high-dose atorvastatin for periprocedural myocardial infarction prevention in patients with renal dysfunction[J]. *Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011, 12(5):318.
- [10] Veselka J, Zem' anek D, H' ajek P, *et al.* Effect of two-day atorvastatin pretreatment on long-term outcome of patients with stable angina pectoris undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9):1 295.
- [11] Yu XL, Zhang HJ, Ren SD, *et al.* Effects of loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on periprocedural myocardial injury[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(1):87.
- [12] Nafasi L, Rahmani R, Shafiee A, *et al.* Can a high dose of atorvastatin prior to percutaneous coronary intervention reduce periprocedural myocardial infarction?[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(3):381.
- [13] Li Q, Deng SB, Xia S, *et al.* Impact of intensive statin use on the level of inflammation and platelet activation in stable angina after percutaneous coronary intervention: a clinical study[J]. *Med Clin (Barc)*, 2013, 140(12):532.
- [14] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update[J]. *Eur Heart*, 2005, 26(23):2 493.
- [15] Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention.[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(6):602.
- [16] Park DW, Kim YH, Yun SC, *et al.* Frequency, causes, predictors, and clinical significance of peri-procedural myocardial infarction following percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart*, 2013, 34(22):1 662.
- [17] Jang JS, Jin HY, Seo JS, *et al.* Prognostic value of creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(6): 959.
- [18] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, *et al.* Effectiveness of in-laboratory highdose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 2010, 56(7): 550.
- [19] Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, *et al.* Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. [J]. *Circulation*, 2005, 111(4):412.
- [20] Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, *et al.* Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 2005, 46(8):1 405.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-01-14)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅