

新北市政府 112 年度自行研究報告

研究報告名稱：

史他汀類藥物的使用和謾妄風險：更新系統
回顧和統合分析

研究機關：新北市立聯合醫院

研究人員：李銘嘉

研究期程：112.01.01-112.12.31

新北市政府 112 年度自行研究成果摘要表

計 畫 名 稱	史他汀類藥物的使用和譫妄風險：更新系統回顧和統合分析
期 程	自 112 年 1 月 1 日至 112 年 12 月 31 日
經 費	430,000 元
緣 起 與 目 的	本研究案預計執行系統性搜尋，回顧現行關於史他汀與譫妄風險相關研究並進行統合分析，以了解兩者之相關性。
方 法 與 過 程	(一)、本統合分析嚴格按照 PRISMA 指南進行。並在 PROSPERO 網站進行了前瞻性註冊。 (二)、搜尋策略 我們選擇納入評估了史他汀類藥物對加護病房重症或外科手術病人譫妄的預防或治療效果的研究。我們搜索了 PubMed、Cochrane Library 和 EMBASE database，限制為人類受試者和在 1950 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日之間發表的隨機對照研究和觀察性研究（包含世代研究或病例對照研究），並限制英語文獻。我們預計使用以下關鍵字進行搜尋：“Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors”，“delirium”，“statin”，“atorvastatin”，“cerivastatin”，“fluvastatin”，“lovastatin”，“pravastatin”，“rosuvastatin”，“simvastatin”，“deliirum”。所有搜索到的文章都會導入了

	EndNote 軟件（X8 版，Thomson ResearchSoft，CT，USA）並自動刪除重複文獻。由兩名評估者獨立閱讀所有標題和摘要並篩選相關文章。此外，我們搜索了的任何可取得的參考書目和回顧性文章，以尋找其他可以包含在本研究中的潛在文章。若有意見分歧處，則通過共識或與第三位評審員協商解決。 (三)、 資料萃取和結果測量 我們使用標準化的資料萃取表格，包含各篇研究之年份、研究地點、研究人群、受試者特質、譴妄相關結果、效果量大小及其 95% 信賴區間等資料。對於僅報告粗效果量的研究，我們會聯繫了作者並請求他們提供調整後效果量的數據和相關資料。結果評估是透過使用譴妄評估工具 (CAM, CAM-ICU) 或資料庫的診斷碼來分析譴妄的發生率。我們收集納入研究中的數據來計算與史他汀類藥物使用相關譴妄風險的 95% 信賴區間的粗或調整後的勝算比。 (四)、 偏差風險評估 為了檢查納入研究的品質，我們使用了用於隨機對照試驗的 Cochrane Risk of Bias 工具和用於觀察性研究的 Newcastle-Ottawa 量表。所有納入的研究均由兩名評估者獨立評估；任何意見分歧均通過討論解決。 (五)、 統計分析
--	---

	我們預計進行了一項統合分析，使用隨機效應或固定效應模型來計算合併效應大小，如果研究間具有高異質性，則使用隨機效應模型。我們使用 I^2 統計量評估了研究之間的統計異質性，I^2 值 <50%、50%至 75%和>75% 被認為分別表示低、中和高異質性。我們進行排除敏感性分析以研究個別研究的對異質性及效果的影響。我們將嘗試對研究設計（隨機對照試驗與觀察性研究）、進行研究的國家以、發表年份及史他汀類別及使用劑量進行亞組分析。我們預計使用漏斗圖 (Funnel plots)、線性迴歸法 (Egger's test)、剪補法 (Duval and Tweedie's trim-and-fill approach)、經典失敗安全數 (Classic fail-safe N) 等多種方法來評估發表偏差。來評估發表偏差。此外，我們預計通過調整年齡和性別來進行統合迴歸 (meta-regression)，以探索異質性的潛在來源。所有統計分析均會使用 RevMan5 和 Comprehensive Meta-Analysis 軟件進行。
研究發現及建議	在搜尋到的 264 篇的研究中，13 篇被納入統合分析，其中 4 篇為隨機對照試驗，9 篇為觀察性研究。統計數據顯示，史他汀使用與低譫妄風險並無明確關聯（勝率比為 0.82；95% 置信區間為 0.64 至 1.04；p 值為 0.09），結果存在顯著的異質性（$I^2=90\%$）。另外，漏斗圖顯示其具有

	對稱性，發表偏誤風險較低。基於 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach)證據等級評估，我們給予等級 C，建議程度為弱。 綜合目前的證據，史他汀的使用與謾妄風險無關，但亞組分析顯示，在 2015 年後、亞洲發表及隨機對照試驗的研究設計有好處，可能存在種族差異。未來仍需更多高品質的隨機對照試驗納入，以進一步確認此結果。
備註	

研究內容

壹、摘要(包含研究目的、研究方法、重要發現、主要建議及政策意涵)。

研究目的：由於現行證據關於史他汀類藥物使用與譫妄風險相關性的研究結果不一致。因此我們進行了最新的系統回顧和統合分析來探討此種相關性，以期未來可應用於重症病人和手術病人。

研究方法：我們預計搜索 PubMed、Cochrane Library 和 EMBASE database 等資料庫，將搜索範圍限制在人類病人和 2022 年 12 月 31 日之前發表的英文文章。效果量和 95% confidence interval (CI) 定義為勝算比 (Odds ratio, OR) 與其 95% CI，以表明史他汀類藥物使用組和不使用組之間譫妄發生率的差異。如果研究間存在高異質性，我們將選擇使用隨機效應模式進行分析。另外，我們會使用 Cochrane Risk of Bias tool 及 Newcastle-Ottawa scale 對納入之隨機對照試驗及觀察性研究進行風險偏差評估。對於發表偏差，我們預計使用漏斗圖(Funnel plots)、線性迴歸法(Egger's test)、剪補法(Duval and Tweedie's trim-and-fill approach)、經典失敗安全數(Classic fail-safe N)等多種方法來進行評估。

研究結果：在搜尋到的 264 篇的研究中，13 篇被納入統合分析，其中 4 篇為隨機對照試驗，9 篇為觀察性研究。統計數據顯示，史他汀

使用與低譫妄風險並無明確關聯（OR 為 0.82；95% CI 為 0.64 至 1.04； p 值為 0.09），結果存在顯著的異質性（ $I^2=90\%$ ）。另外，漏斗圖顯示其具有對稱性，發表偏誤風險較低。亞組分析顯示，在 2015 年後、亞洲發表及隨機對照試驗的研究設計有好處，可能存在種族差異。基於 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach)證據等級評估，我們給予等級 C，建議程度為弱。

研究結論： 綜合目前的證據，史他汀的使用與譫妄風險無關，但仍需更多高品質的隨機對照試驗納入，以進一步確認此結果。

貳、主旨及背景說明(與現行業務關聯性)。

譫妄是一種短時間內出現的急性混亂狀態，主要表現為注意力、意識或認知的干擾¹。大約 30% 的老年病人在住院期間都會出現譫妄²，尤其是外科病人（10%至 50%）³和重症病人（70%）⁴。發生譫妄的病人會導致住院時間延長，功能和認知能力下降，且有更高的死亡率和機構化風險^{5,6}。目前還沒有可靠的介入措施可以預防譫妄；但是，避免譫妄風險因子、非藥物的介入似乎可以減少其發生率⁷。此外，完整的 ABCDE(Awakening, Breathing, Coordination, Delirium monitoring/management, and Early exercise/mobility) 組合式照護似乎與降低譫妄風險相關(adjusted odds ratio [OR] 0.60；95% confidence interval [CI]，0.49 至 0.72)。

藥物方面，目前證據並不支持在高風險設施中，例如急診、重症加護病房、心臟手術和其他術後照護等，使用藥物來預防譫妄^{8,9}。然而，研究者仍持續評估膽鹼酯酶抑制劑¹⁰、抗精神病藥物¹¹、dexmedetomidine¹²、褪黑激素¹³和史他汀類藥物¹⁴的潛在益處。

參、相關研究、文獻之檢討。

史他汀藥物具有多重藥理特性，包括抗炎、免疫調節和抗凝血¹⁵。¹⁶。雖然譫妄的病理生理學尚不清楚，但已知中樞神經系統的炎症改變是一個關鍵因素¹⁷。2016年，Vallabhajosyula等人的統合分析中包括了六項觀察性研究，結果顯示史他汀使用與重症和心臟手術病人譫妄的減少風險無關¹⁴。而之後的研究報導了不一致的證據，包括隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）¹⁸⁻²¹和觀察性研究²²⁻²⁴。2018年，Oh等人²⁴一項回顧性觀察性研究中發現，史他汀使用與非使用史他汀相比，譫妄的風險降低了34% (OR 0.66, 95% CI 0.45至0.97, $p = 0.036$)。2021年，Xu等人²¹進行了一項RCT，在其中觀察到手術前rosuvastatin治療可以降低全麻下選擇性手術後譫妄的發生率（OR 0.52, 95% CI, 0.31至0.89, $p < 0.05$ ）。然而，2017年，Page等人¹⁹一項RCT，卻發現在給予simvastatin和安慰劑的組之間，無譫妄天數的平均差異並不顯著（平均差異0.4天，95% CI， -1.3至2.1； $p = 0.66$ ）¹⁹。由於上述研究結果的不一致性，我們預計進行了一項更新的系統評價和統合分析，以闡明史他汀使用與重症和手術病人譫妄風險之間的關聯。

肆、研究方法(包含研究內容、範圍、對象、限制與過程)。

一、 研究主題與目的

- (一)、 有關史他汀類藥物使用與譫妄風險之間關聯的研究結果並不一致。我們針對重症及手術病患執行了最新的系統性文獻回顧和統合分析，以深入探討此一相關性。。

二、 研究方法與進度說明

- (一)、 本統合分析嚴格按照 PRISMA 指南²⁵ 進行，並在 PROSPERO 網站進行了前瞻性註冊，註冊碼為 CRD42022307045。
- (二)、 **搜尋策略：**我們選擇納入評估了史他汀類藥物對重症加護病房 (Intensive care unit, ICU) 或外科手術病人譫妄的預防或治療效果的研究。我們搜索了 PubMed、Cochrane Library 和 EMBASE database，限制為人類受試者和在 1950 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日之間發表的隨機對照研究和觀察性研究（包含世代研究或病例對照研究），並限制英語文獻。我們預計使用以下關鍵字進行搜尋：
- “Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors”，

“delirium”, “statin”, “atorvastatin”, “cerivastatin”,
“fluvastatin”, “lovastatin”, “pravastatin”, “rosuvastatin”,
“simvastatin”, “deliirum”。

所有搜索到的文章都會導入了 EndNote 軟件（X8 版，Thomson ResearchSoft，CT，USA）並自動刪除重複文獻。由兩名評估者獨立閱讀所有標題和摘要並篩選相關文章。此外，我們搜索了的任何可取得的參考書目和回顧性文章，以尋找其他可以包含在本研究中的潛在文章。若有意見分歧處，則通過共識或與第三位評審員協商解決。

(三)、 **資料萃取和結果測量：**我們使用標準化的資料萃取表格，包含各篇研究之年份、研究地點、研究人群、受試者特質、譫妄相關結果、效果量大小及其 95% CI 等資料。對於僅報告粗效果量的研究，我們會聯繫了作者並請求他們提供調整後效果量的數據和相關資料。結果評估是透過使用譫妄評估工具，混亂評估方法(Confusion Assessment Method, CAM), 混亂評估方法加護病房版(CAM-ICU)或資料庫的診斷碼來分析譫妄的發生率並計算譫妄風險

的 95% CI 的粗或調整後的 OR。

(四)、**偏差風險評估**：為了檢查納入研究的品質，我們使用針對 RCT 的 Cochrane Risk of Bias 工具²⁶和用於觀察性研究的 Newcastle-Ottawa 量表²⁷。Cochrane Risk of Bias 工具評估偏差的潛在來源，包括選擇偏差（隨機序列生成和分組隱匿）、執行偏差（受試者和人員的盲性）、檢測偏差（結果評估的盲性）、損耗偏差（不完整的結果數據）和報導偏差（選擇性報告）。根據評估結果，每項研究都將被歸類為具有低風險（綠色）、不明確風險（黃色）或高風險（紅色）的偏差。如果由於每項研究的參與者都很少，退出率低於 20%，則認為損耗偏差的風險很低。我們預計在 clinicaltrials.gov 和 biomedcentral.com 上搜索了相關的任何研究計畫以評估報導偏差。Newcastle-Ottawa 量表通過使用五個項目來評估流行病學研究中的三個主要偏差來源：一個選擇偏差、兩個測量偏差及兩個干擾偏差。每一篇研究在每個項目將被歸類為具有高風險或低風險。所有納入的研究均由兩名評估者獨立評

估；任何意見分歧均通過討論解決。

(五)、**統計分析：**我們預計進行了一項統合分析，以確定在隨機對照試驗和觀察型研究中使用史他汀類藥物與譫妄的關係。效果量和 95% CI 定義為 OR 和其 95% CI，以表明史他汀類藥物使用和不使用之間譫妄發生率的差異。選擇隨機效應或固定效應模型來計算合併效應大小，如果研究間具有高異質性，則使用隨機效應模型。我們使用 I^2 統計量評估了研究之間的統計異質性²⁸。 I^2 值 <50%、50%至 75% 和 >75% 被認為分別表示低、中和高異質性。我們進行逐一排除敏感性分析以研究個別研究對異質性及效果的影響。我們將嘗試對研究設計（RCT 與觀察性研究）、進行研究的國家、發表年份及史他汀類別進行亞組分析。我們預計使用漏斗圖 (Funnel plots)、線性迴歸法 (Egger's test)、剪補法 (Duval and Tweedie's trim-and-fill approach)、經典失敗安全數 (Classic fail-safe N) 等多種方法來評估發表偏差^{29,30}。此外，我們預計通過調整年齡和性別來進行統合迴歸 (meta-regression)，以探索異質性的

潛在來源。所有統計分析均會使用 RevMan5 和 Comprehensive Meta-Analysis(CMA)軟件進行。

伍、研究發現

一、 文獻搜尋結果

在初步搜索後，共搜尋到 264 篇潛在相關的研究文獻。經過仔細篩選後，保留了 25 篇研究用於進一步全文審閱。在詳細閱讀全文後，我們排除了 8 篇綜述文章、3 篇重複的研究，以及 1 篇成本效益分析報告。最終，納入了 13 篇文章進行統合分析，納入排除流程圖請見圖一，其中 4 篇是 RCTs¹⁸⁻²¹ 和 9 篇是觀察性研究^{22-24, 31-36}。納入的研究特質如表一，納入的 13 篇研究涵蓋了來自 8 個國家的 300,590 名參與者，參與者的平均年齡範圍從 51.0 至 73.9 歲，男性的百分比在 7.4%至 88%之間。

二、 偏誤風險評估

使用 Cochrane Risk of Bias 工具評估 4 篇 RCTs¹⁸⁻²¹ 的結果顯示，其中 3 篇研究^{18, 19, 21} 在所有評估項目中的風險都為低；只有 Sohrevardi 等人²⁰ 的研究在隨機序列生成、選擇性報告和其他偏誤方面的風險不明確，請見表二。9 篇觀察性研究^{22-24, 31-36} 使用 Newcastle-Ottawa 量表評估後的得分範圍從 6 到 8，請見表三。其中有 5 篇研究^{22-24, 35, 36} 並未證明在研究開始時不存在要觀察的結果。所有的研究都沒有描述隨訪是否完整。這 9 項研究都至少校正了一項潛在的重要干擾因子。因此，所有研

究都被評估為高品質。

三、 統合分析、敏感性分析及發表偏誤

我們的研究結果顯示，史他汀的使用與譫妄的風險降低無關（OR，0.82；95%CI，0.64 至 1.04； $p=0.09$ ；圖二）。此外，觀察到顯著的統計異質性（ $I^2=90\%$ ）。當我們一次移除 11 項研究中的任何一項時，仍觀察到高異質性（ $I^2=75\%$ 至 91%）。當移除 Redelmeier 等人³¹的研究時，異質性最低，75%。敏感度分析請見圖三，每當單獨移除一項研究後，結果都不一致，當我們移除由 Redelmeier 等人³¹或 Mariscalco 等人³⁴所進行的研究時，史他汀使用與譫妄風險之間的關聯變得顯著（OR，0.76；95%CI，0.62 至 0.93； $p=0.009$ 或 OR，0.77；95%CI，0.60 至 0.98； $p=0.04$ ）。另外，這些研究中對 OR 的漏斗圖如圖四，顯示對稱性。Egger 回歸截距法的結果顯示沒有出版偏差的顯著證據（截距，0.40，雙尾；95%CI，-2.69 至 3.48； $p=0.778$ ）。Duval 和 Tweedie 的修剪與填充分析結果建議右側平均效應缺少 2 項研究，使用修剪與填充方法獲得的調整後 OR 為 0.92（95%CI，0.71 至 1.18）。經典的失敗安全數的結果建議需要 86 篇無效或零報告來將平均效應相關的 p 值提高到 0.05 的 α 水平以上。此外，史他汀的使用也與減少的無譫妄天

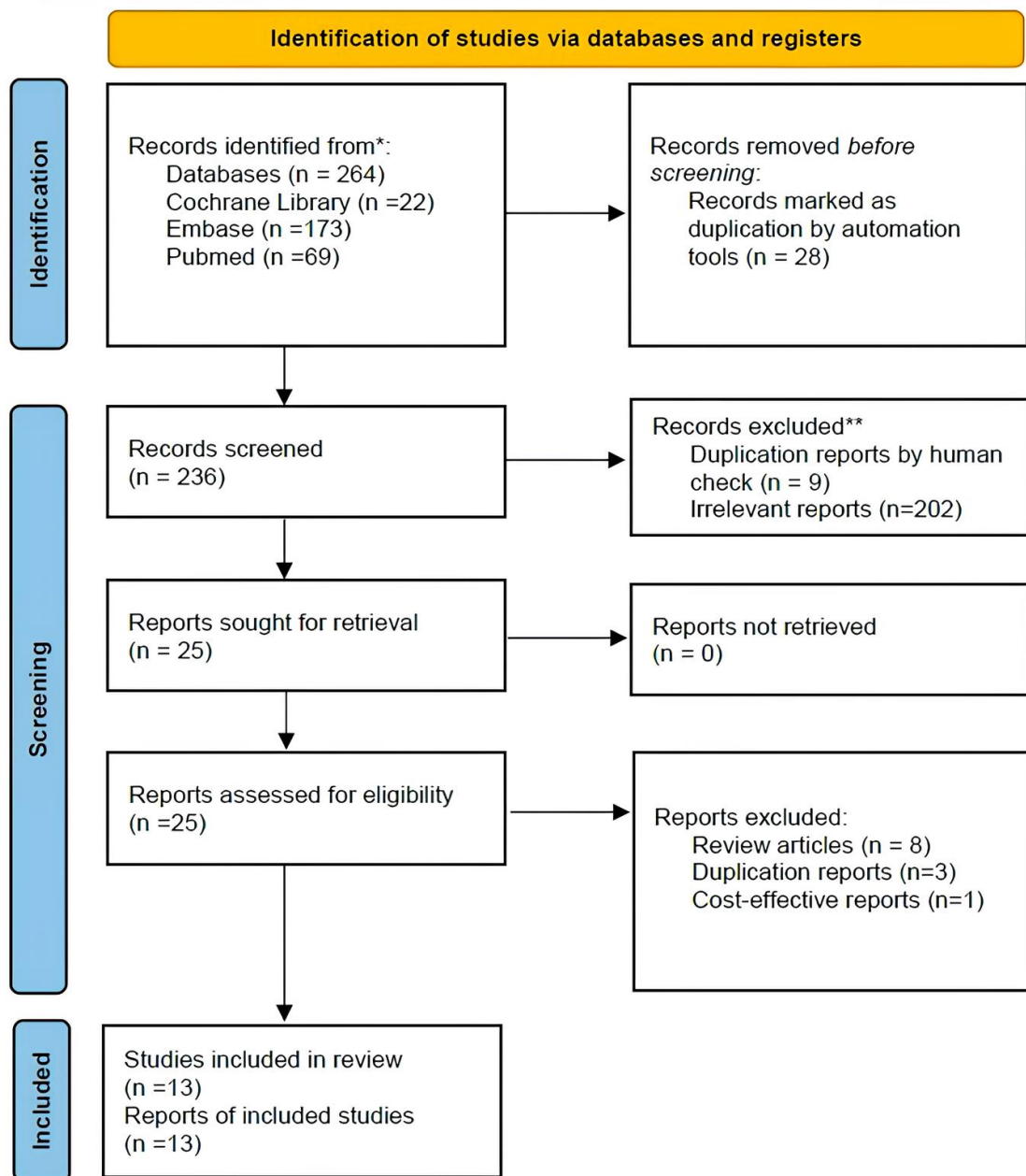
數無關 (OR, 0.76; 95%CI, 0.62 至 0.93; $p=0.009$ 或 OR, 0.77; 95%CI, 0.60-0.98; $p=0.04$, 圖五), 漏斗圖請見圖六。

四、亞組分析與統合回歸

在研究設計的亞組分析中, 2 個 RCTs^{19, 21} 的結果顯示, 服用史他汀與降低譫妄的風險有關 (OR, 0.55; 95% CI, 0.34 至 0.90; $p = 0.018$; 圖七 a)。然而, 在 9 項觀察性對列研究中^{22-24, 31-36}, 服用史他汀與譫妄的風險降低無關 (OR, 0.85; 95% CI, 0.66 至 1.10; $p = 0.208$; 圖七 b), 所有 9 項觀察性對列研究都控制了至少一個風險因子, 包括年齡、性別、手術類型、手術持續時間、共病或藥物。觀察性對列研究中仍觀察到高異質性 ($I^2=92\%$)。專注於 2015 年之前發表的研究的亞組分析結果表明, 服用史他汀與譫妄的風險無關 (OR, 1.07; 95% CI, 0.86 至 1.33; $p = 0.543$; 圖八 a)。但是, 服用史他汀在 2015 年之後發表的研究中與譫妄的風險有關 (OR, 0.60; 95% CI, 0.46 至 0.79; $p < 0.001$; 圖八 b)。另外, 以地區分為美國、歐洲及亞洲的亞組分析結果顯示, 美國的研究中服用史他汀與譫妄的風險無關 (OR, 0.85; 95% CI, 0.51 至 1.41; $p = 0.526$; 圖九 a), 或者在歐洲 (OR, 1.03; 95% CI, 0.61 至 1.74; $p = 0.924$; 圖九 b)。然而, 服用史他汀在亞洲進行的研

究中與譫妄有關 (OR, 0.74; 95% CI, 0.70 至 0.78; $p < 0.001$; 圖九 c)。以親水性或疏水性史他汀做亞組分析, 結果均與譫妄風險降低有關 (OR, 0.84; 95% CI, 0.37 至 0.66; $p < 0.001$; 圖十 a; 及 OR, 0.48; 95% CI, 0.36 至 0.63; $p < 0.001$; 圖十 b)。統合回歸則顯示年齡和男性對模型的預測能力不佳 ($p = 0.961$ 和 0.453)。

使用 GRADE 方法, 我們對這次統合分析的證據給予低等級, 並給予建議強度弱。



圖一、研究納入排除流程圖

表一、納入研究特質

Author and year	Study Type	Country	Study Population	Statins Use (n)	Age (years, mean±SD)	Male (%)	Outcome Incident delirium: n(%) Delirium free days: mean±SD	Risk estimate (95% CI)
Redelmeier et al. 2008 ³¹	RCS	Canada	Patients with elective surgery	Statins user (19,501)	71.9±4.7	48.2%	273 (1.4%)	aOR 1.28 (1.12 to 1.46)
				Statins nonuser (264,657)	73.9±6.1	49.9%	2,912 (1.1%)	
Katznelson et al. 2009 ³²	PCS	Canada	Patients with cardiac surgery	Statins user (686)	Not provided	Not provided	73 (10.6%)	Not provided
				Statins nonuser (383)			49 (12.8%)	
Cruz et al. 2012 ³²	PCS	Brazil	Patients with cardiac surgery	Statins user (68)	62.9±10.9	70.6%	8 (11.8%)	aOR 0.63 (0.43 to 0.93)
				Statins nonuser (101)	61.5±11.4	59.4%	15 (14.9%)	
Mariscalco et al. 2012 ³⁴	PCS	Italy	Patients with cardiac surgery	Statins user (1577)	67.4±9.3	79.5%	53 (3.4%)	aOR 1.49 (0.97 to 2.29)
				Statins nonuser (1577)	67.5±9.2	79.5%	36 (2.3%)	
Morandi et al. 2014 ³⁵	PCS	United States	Patients in ICU	Statins user (319)	65 [58-72]*	60%	253 (79.3%)	Not provided
				Statins nonuser (444)	57 [46-68]*	55%	342 (77%)	
Page et al. 2014 ³⁶	PCS	United Kingdom	Patients in ICU	Statins user (151)	77±11	57%	50 (33%)	Not provided
				Statins nonuser (319)	63±19	52%	125 (40%)	
Needham et al. 2016 ¹⁸	RCT	United States	Patients with surgery	Rosuvastatin 40 mg/day (137)	52±18	53%	4.76±3	Not provided
				Placebo (135)	52±16	48%	4.03±2.61	
Mather et al. 2017 ²³	RCS	United States	Patients in ICU	Statins user (1475)	<55:21.3% 55-70:37.8% >70:40.9%	52.9%	Not provided	aOR 0.47 (0.38 to 0.56)
				Statins nonuser (1475)	<55:20.7% 55-70:33.5% >70:43.8%	54.6%	Not provided	
Page et al. 2017 ¹⁹	RCT	United Kingdom	Patients with Mechanical ventilation in ICU	Simvastatin 80 mg/day (71)	61.9 ±15.3	63%	66 (93%) 5.7±5.1	Not provided
				Placebo (71)	62.1±17.3	52%	67 (94%) 6.1±5.2	
Oh et al. 2018 ²⁴	RCS	Korean	Patients with total knee arthroplasty under spinal anesthesia	Statins user (922)	71.5±6.6	7.4%	35 (3.5%)	aOR 0.66 (0.45 to 0.97)
				Statins nonuser (5028)	70.9±6.9	8.7%	269 (5.4%)	
Lee et al. 2018 ²²	RCS	Korean	Patients with vascular surgery	Statins user (291)	69 [61-75] *	86.3%	25 (8.6%)	aOR 0.74 (0.70 to 0.79)
				Statins nonuser (291)	70 [61-74]*	88.0%	39 (13.4%)	
Sohrevardi et al. 2021 ²⁰	RCT	Iran	Patients with delirium	Atorvastatin 40 mg/day (40)	51±19	50%	2±1	Not provided
				Placebo (50)	65±24	30%	1±0.25	
Xu et al. 2021 ²¹	RCT	China	Patients with elective surgery and general anesthesia	Rosuvastatin 40 mg/day (410)	66.3±5.1	41.2%	23 (5.6%)	aOR 0.52 (0.31-0.89)
				Placebo (411)	66.5±5.3	45.3%	42 (13.5%)	

* Numbers are median and interquartile range.

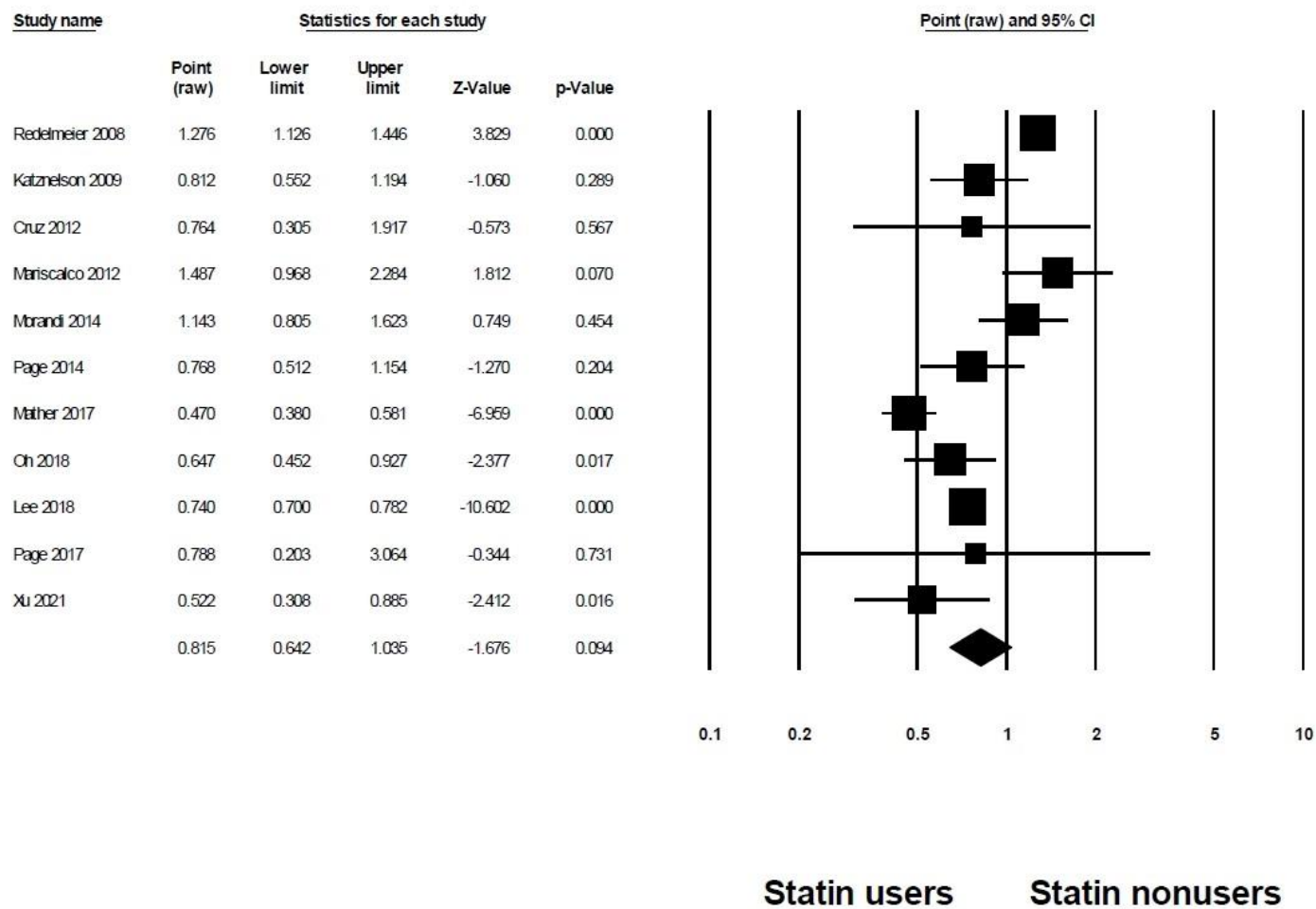
Abbreviations: aOR , adjusted odds ratio; CI, confidence interval; ICU, Intensive care unit; PCS, Prospective cohort study; RCS, retrospective cohort study; RCT, Randomized controlled trial.

表二、隨機對照試驗風險偏誤評讀結果

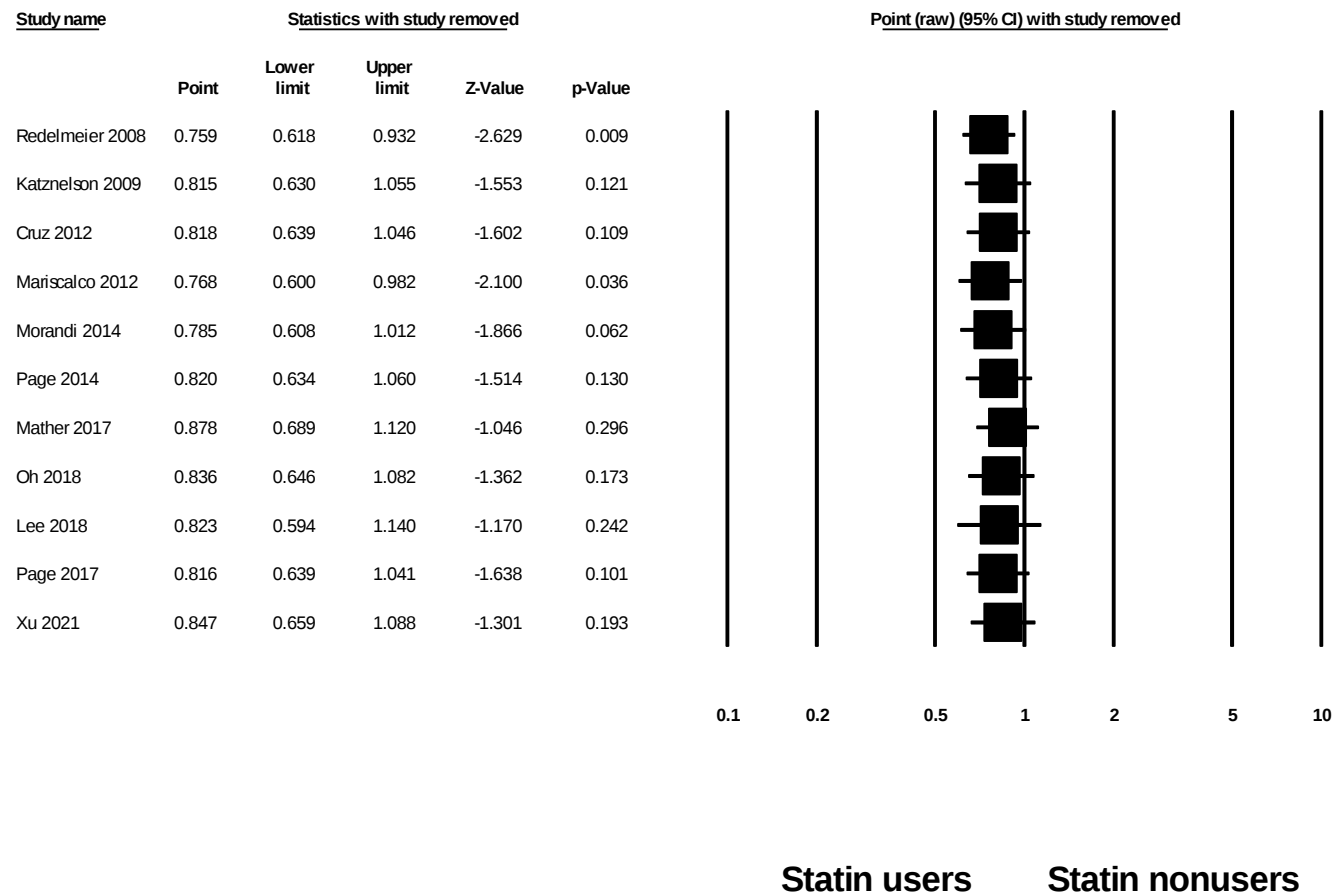
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Needham 2016	+	+	+	+	+	+	+
Page 2017	+	+	+	+	+	+	+
Sohrevardi 2021	?	+	+	+	+	?	?
Xu 2021	+	+	+	+	+	+	+

表三、觀察性研究風險偏誤評讀結果(Newcastle–Ottawa Quality Assessment Scale: Cohort Studies)

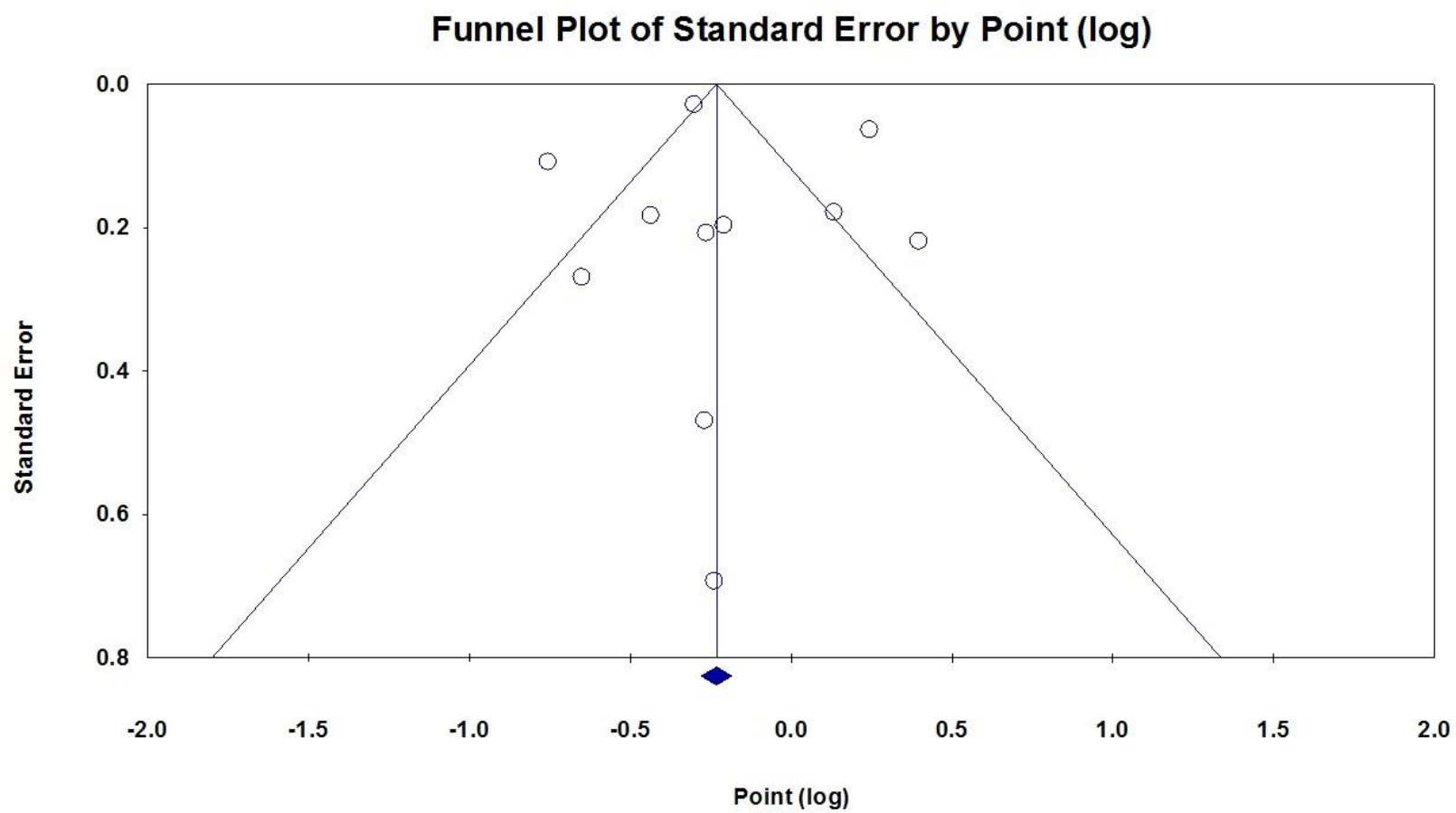
	Redelmeier_2008_Canada	Katznelson_2009_Canada	Cruz_2012_Brazil	Mariscalco_2012_Italy	Morandi_2014_United States	Page_2014_United Kingdom	Mather_2017_United States	Lee_2018_Korean	Oh_2018_Korean
Representativeness of the exposed cohort 1. Truly /somewhat representative of underlying population * 2. Selected group of users/ no description of the derivation of the cohort	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Selection of the non-exposed cohort 1. Drawn from the same community as the exposed cohort * 2. Drawn from a different source/ no description of the derivation of the non-exposed cohort	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ascertainment of exposure 1. Secure record/ structured interview * 2. Written self-report/ no description	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study 1. Yes * 2. No/unclear	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis 1. Study controls for main confounders * 2. Study controls for any additional confounding factor (s) *	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Assessment of outcome 1. Independent blind assessment/ record linkage * 2. Self-report/no description	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Was follow-up long enough for outcomes to occur 1. Yes * 2. No	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Adequacy of follow up of cohorts 1. Complete follow up / subjects lost to follow up unlikely to introduce bias * 2. Incomplete follow-up/ no description of those lost/no statement	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total Score	8	8	8	8	7	7	6	6	7



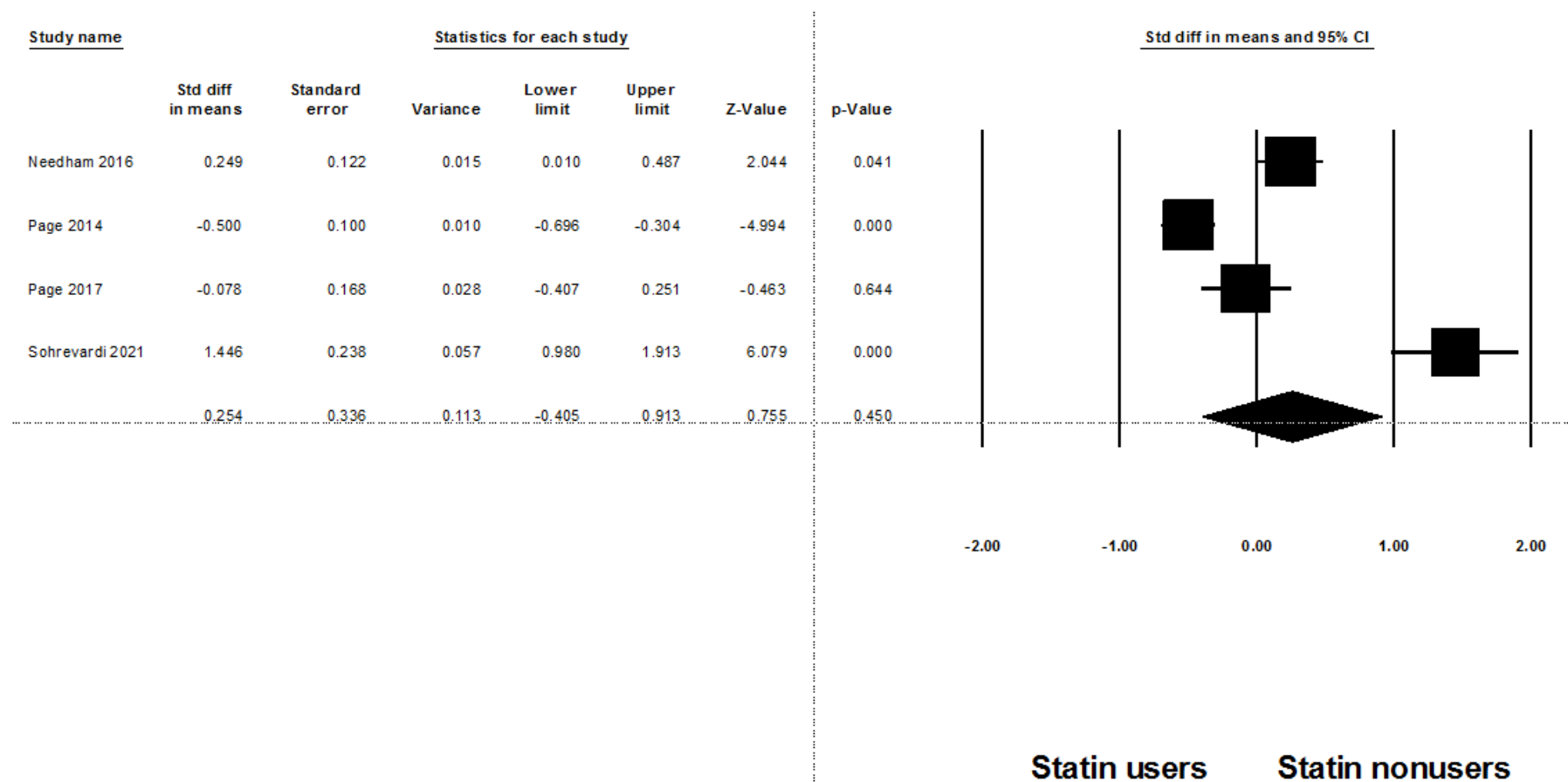
圖二、使用史他汀類藥物和譫妄風險之森林圖。



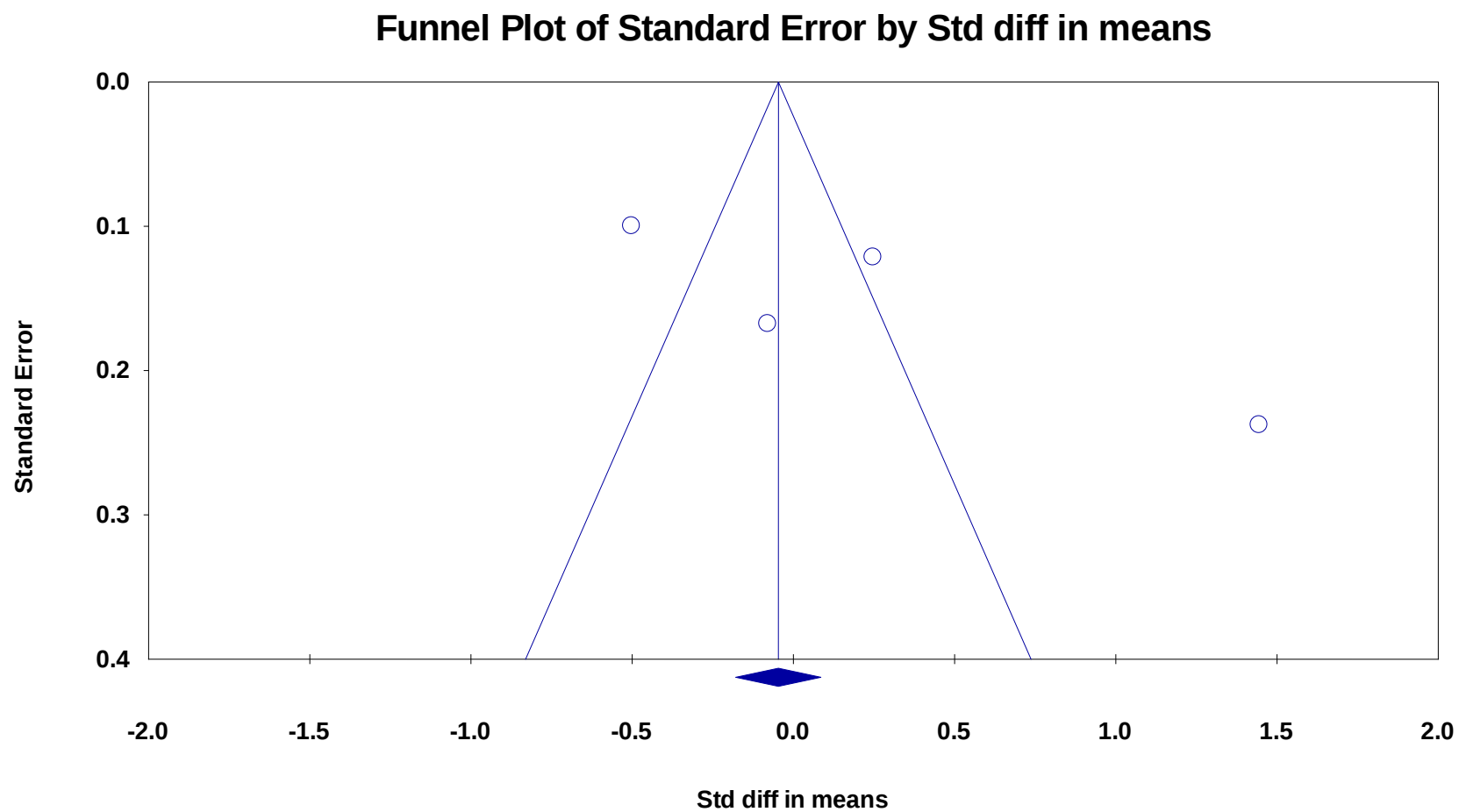
圖三、依序移除每一項研究及其點估計值和 95% 信賴區間的敏感度分析



圖四、使用史他汀類藥物和謾妄風險之漏斗圖。

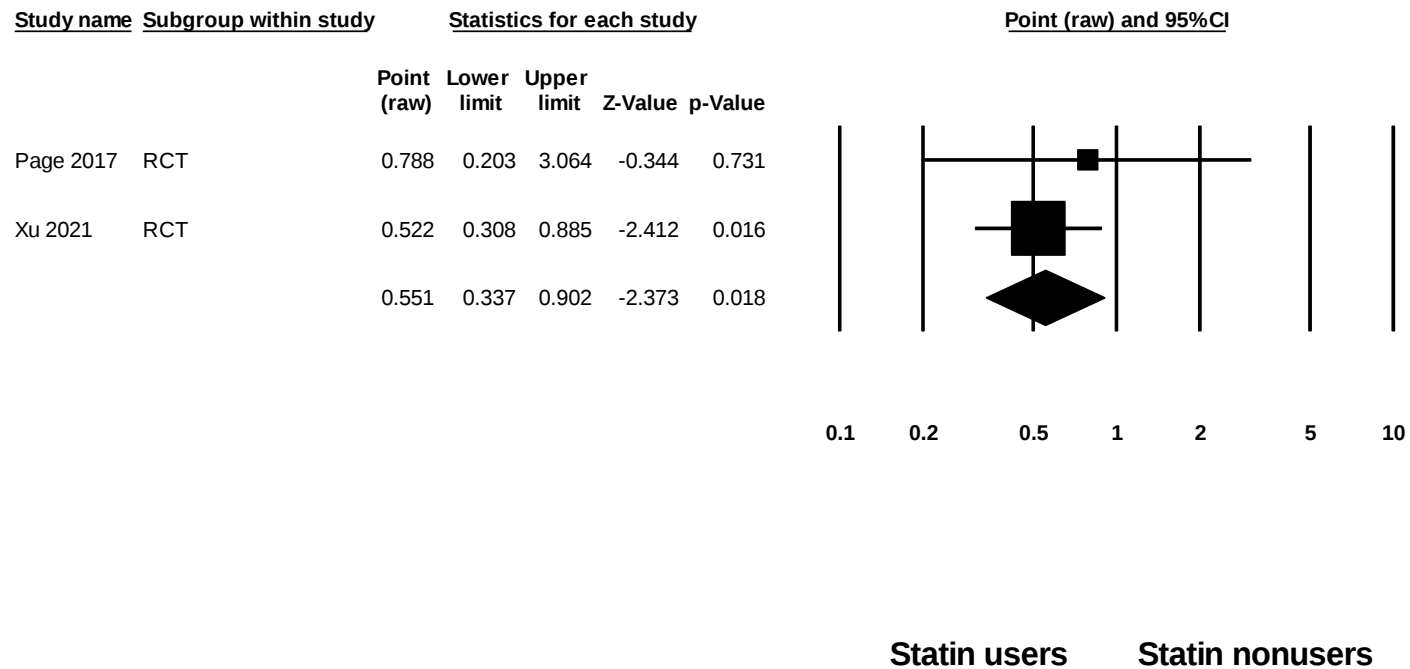


圖五、史他汀類藥物使用者和非使用者之間與無謔妄天數之森林圖



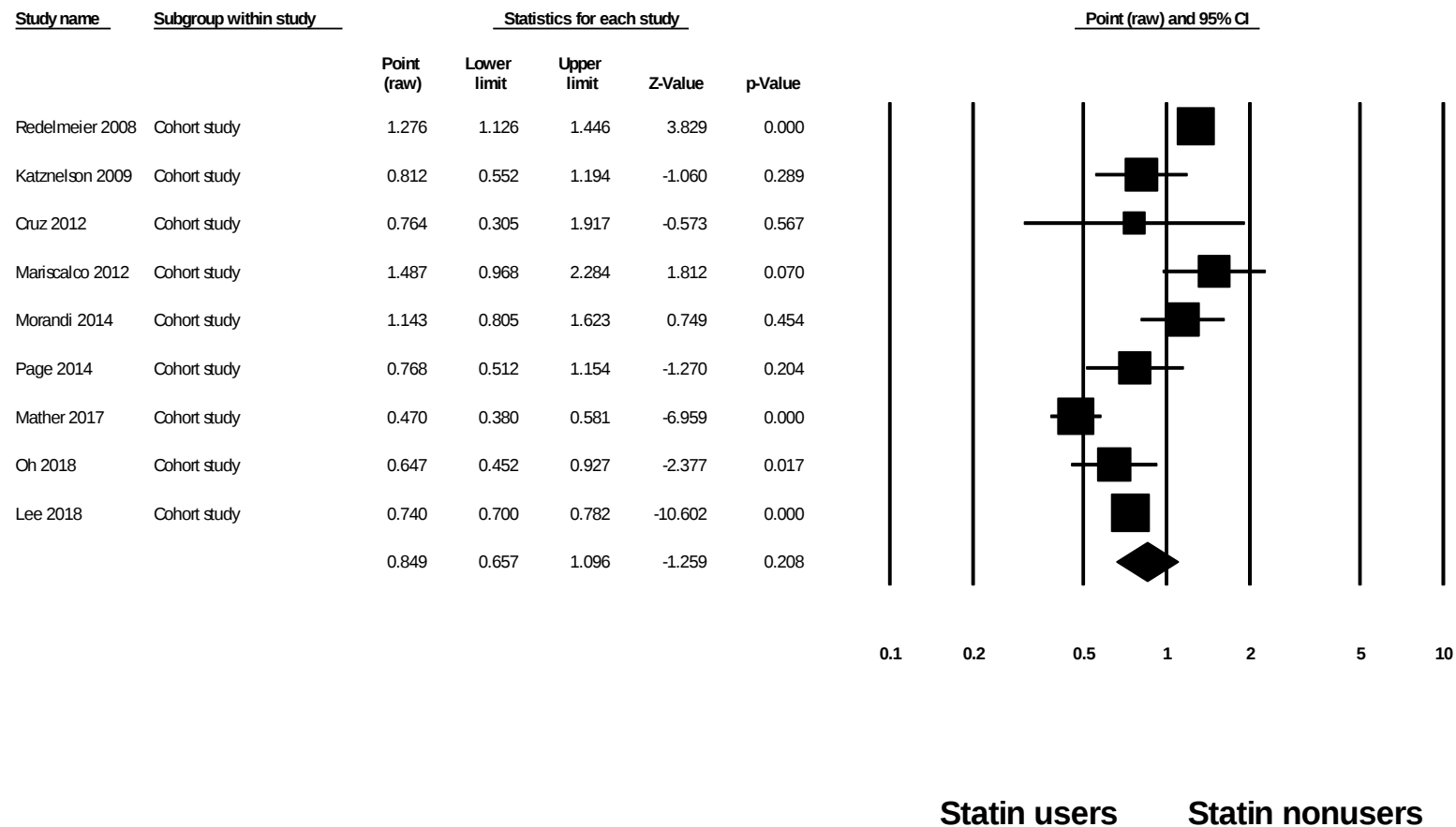
圖六、史他汀類藥物使用者和非使用者之間與無謔妄天數之漏斗圖

(a)隨機對照試驗



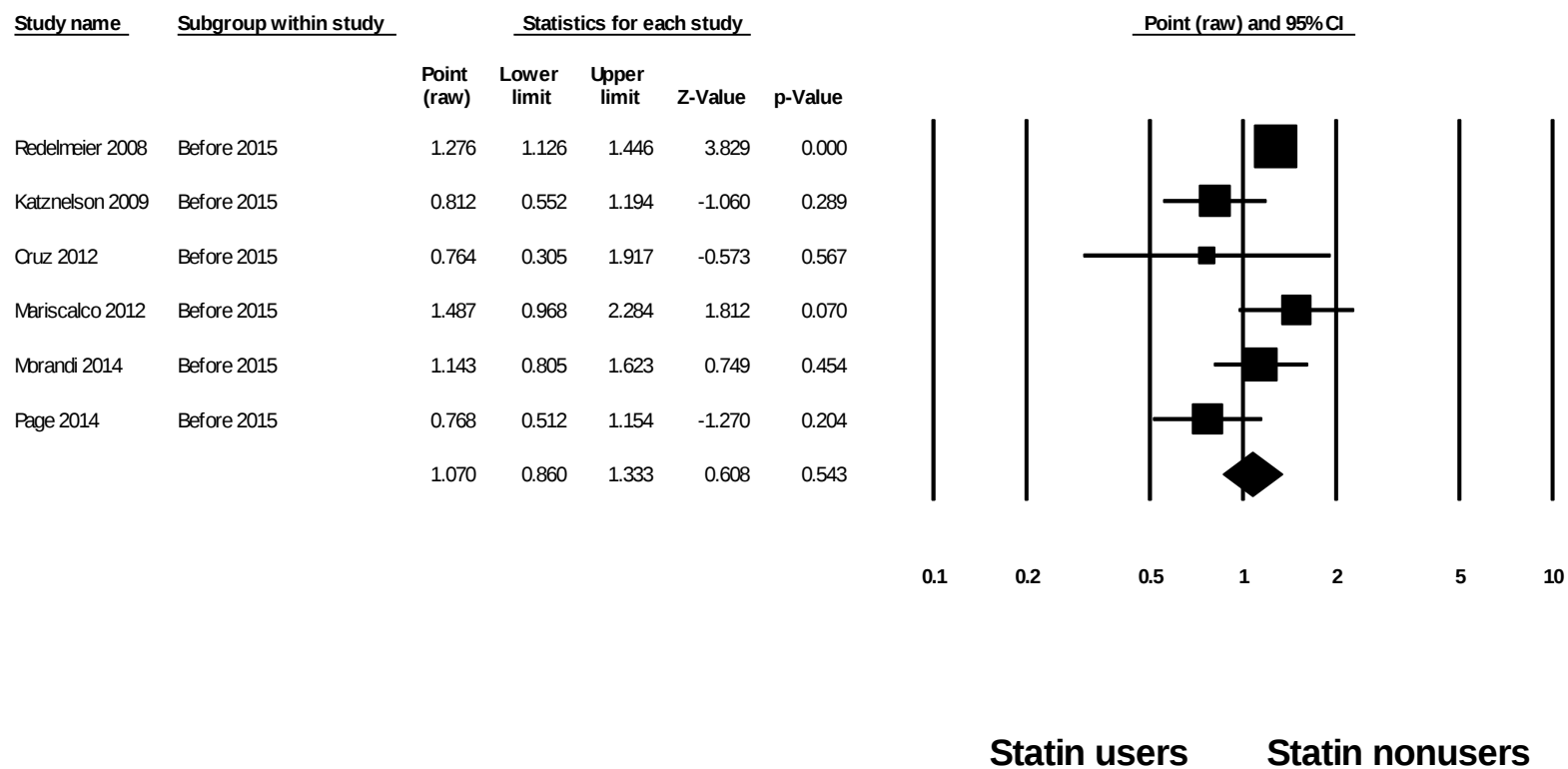
圖七、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)隨機對照試驗 (b)觀察性研究

(b) 觀察性研究



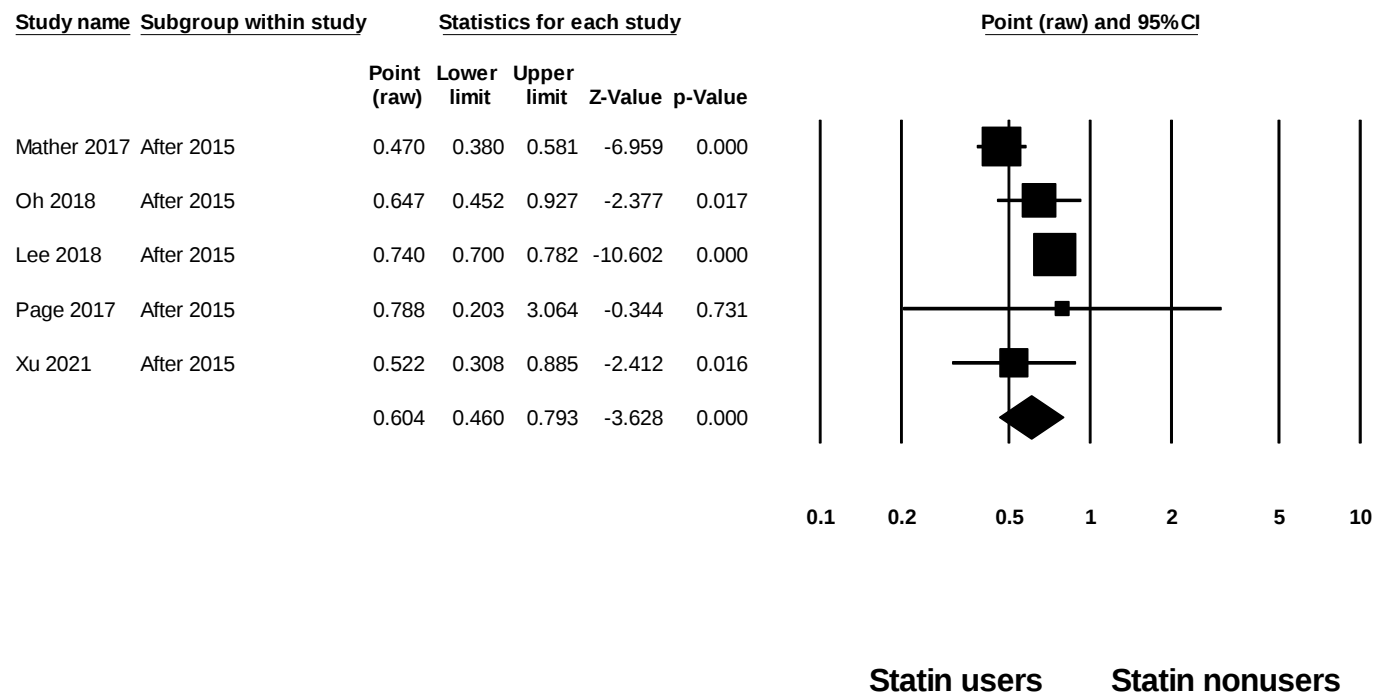
圖七、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)隨機對照試驗 (b)觀察性研究

(a) 2015 年之前研究



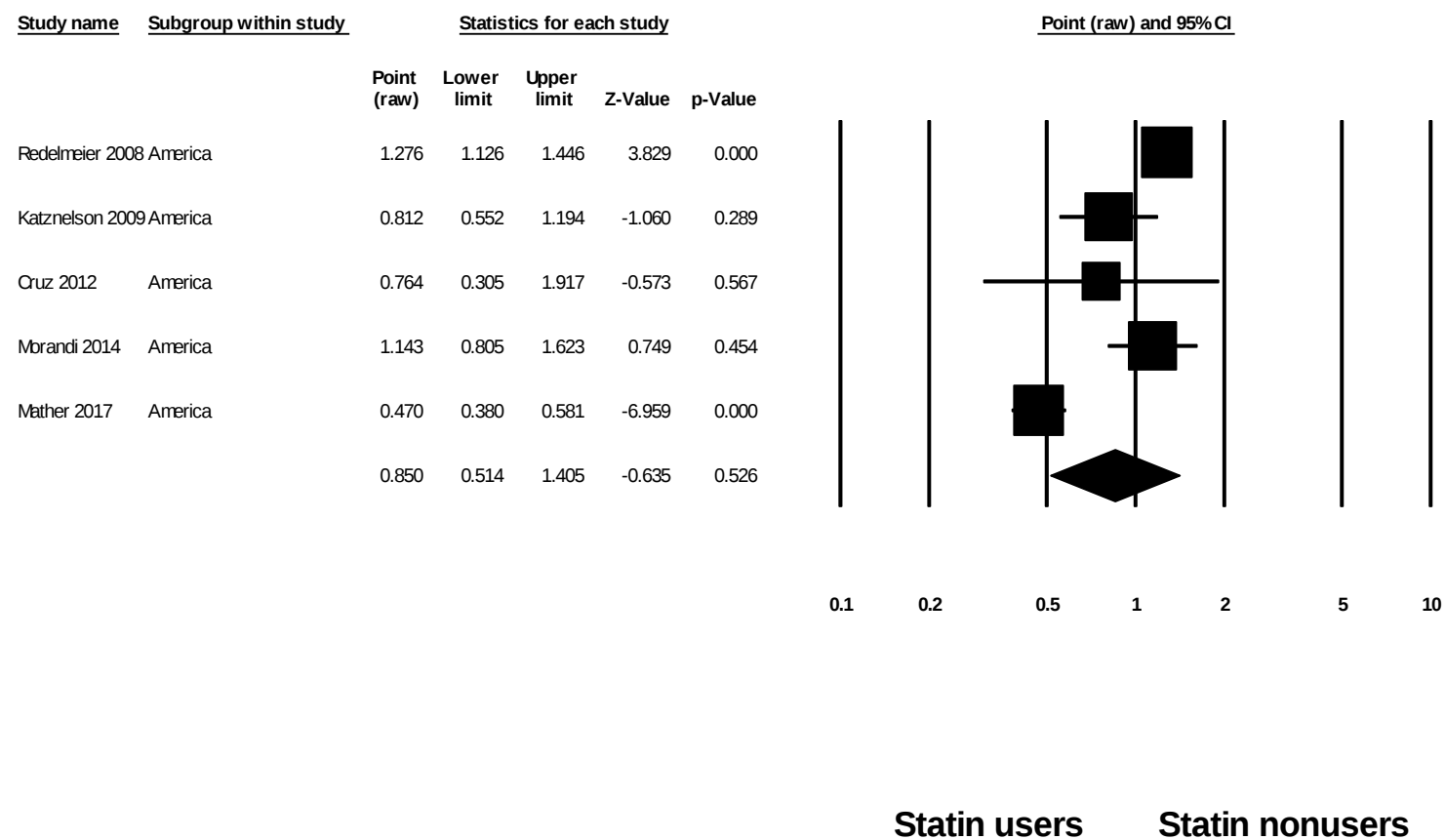
圖八、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)2015 年之前研究 (b)2015 年之後研究

(b) 2015 年之後研究



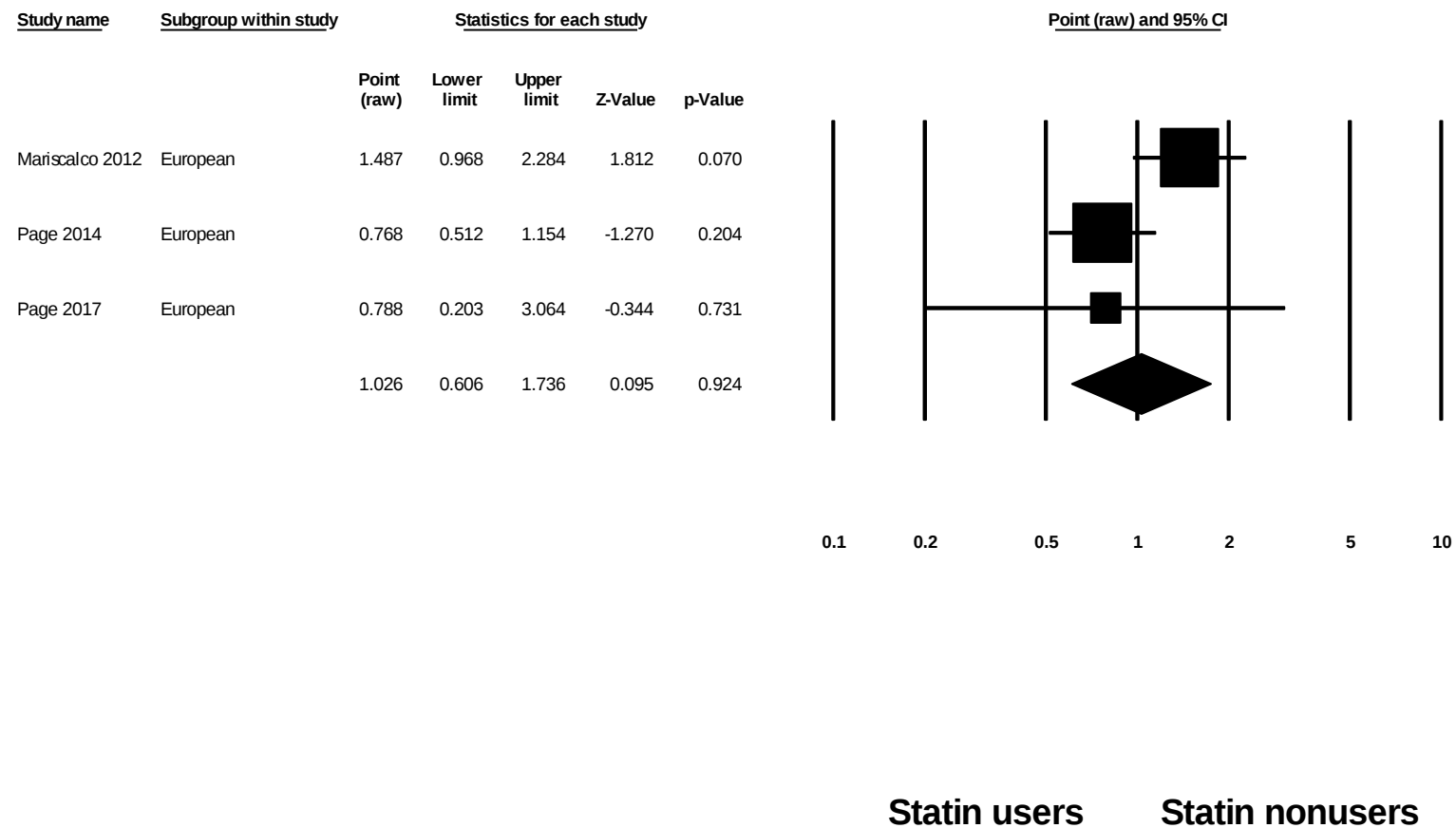
圖八、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)2015 年之前研究 (b)2015 年之後研究

(a) 美洲



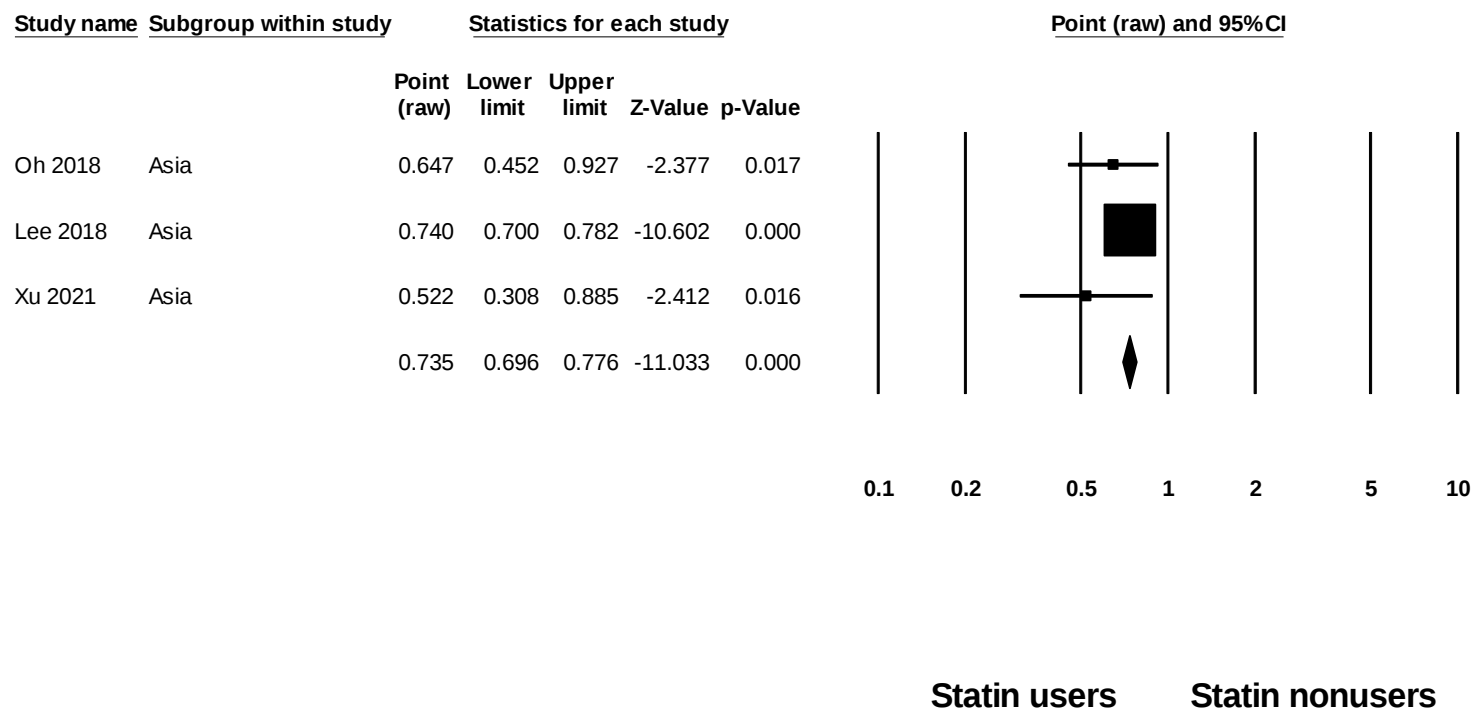
圖九、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a) 美洲 (b) 歐洲 (c) 亞洲

(b)歐洲



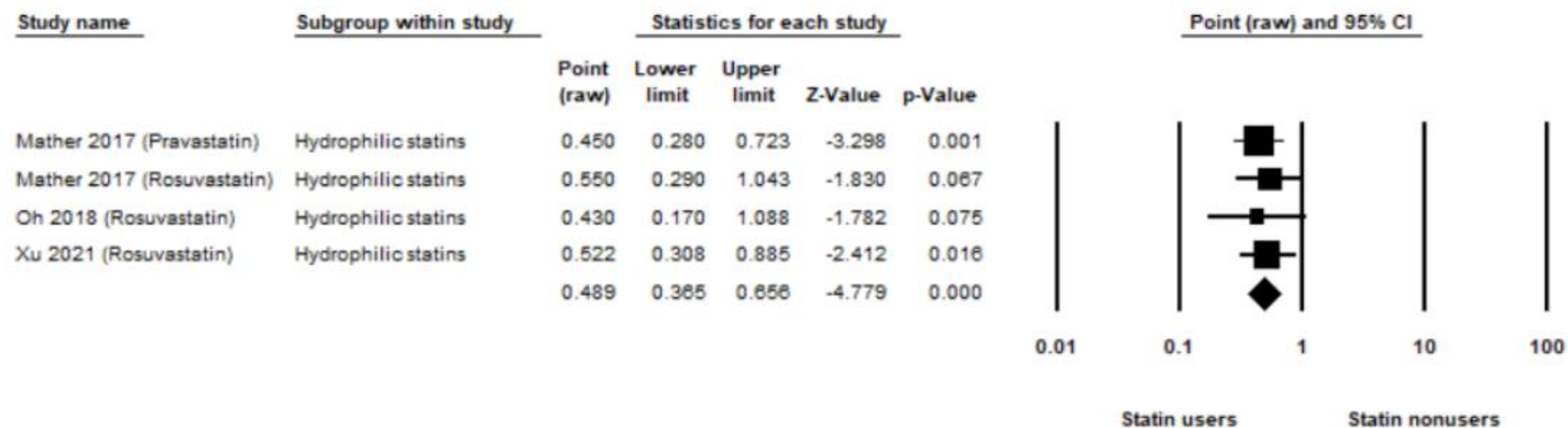
圖九、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)美洲 (b)歐洲 (c)亞洲

(c) 亞洲



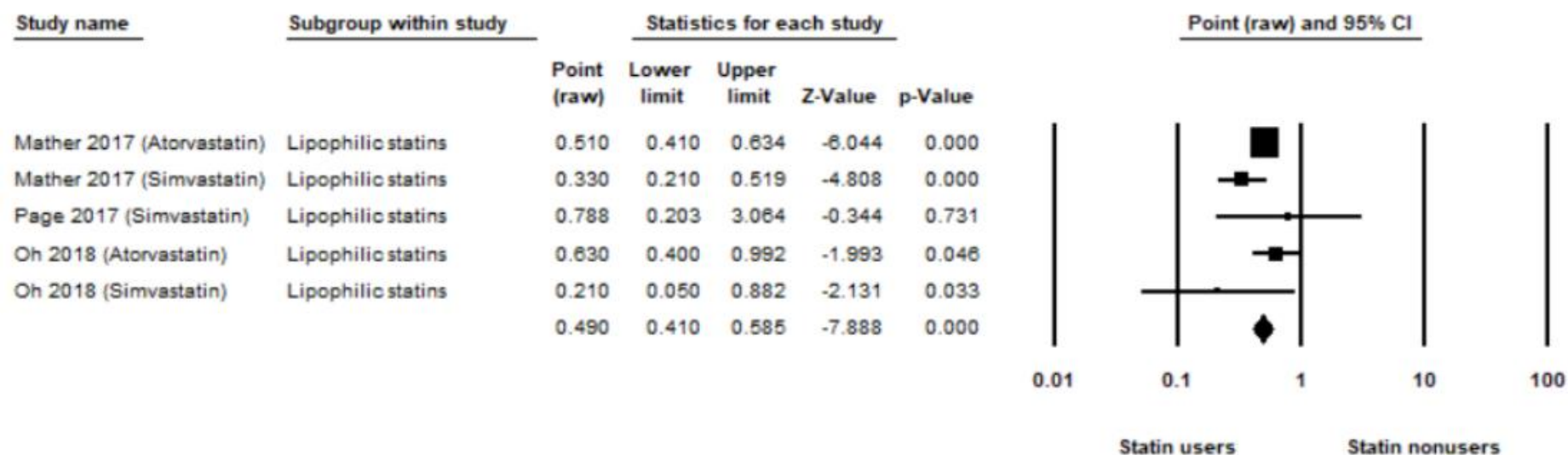
圖九、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)美洲 (b)歐洲 (c)亞洲

(a)親水性



圖十、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)親水性史他汀 (b)親脂性史他汀

(b)親脂性



圖十、史他汀類藥物與譫妄風險之分組分析 (a)親水性史他汀 (b)親脂性史他汀

陸、結論與建議(分立即可行之建議及長期性建議)

(一)、 討論

在此統合分析中，我們評估了史他汀藥物使用與 ICU 重症和手術病人譫妄風險之間的關聯，並未觀察到使用史他汀藥物預防譫妄的好處。此結果與 Vallabhajosyula 等人¹⁴所進行的統合分析的結果相似。根據 GRADE 方法定義的整體證據品質被認為是低的，建議等級為弱，主要原因因是高異質性。

中樞神經系統的炎症改變是譫妄病理生理學的主要因素，史他汀藥物可能通過減少神經炎症、有害神經遞質、腦低灌注和微血栓來減輕譫妄，表明史他汀藥物可能用於譫妄的治療。然而，史他汀藥物對譫妄的臨床效果仍然存在爭議。在重症病人中，在 ICU 中使用史他汀藥物與譫妄的風險降低有關，尤其是在早期敗血症病人中；此外，停用之前使用的史他汀藥物的與譫妄的發生率增加有關。史他汀藥物的抗炎作用可能提供神經保護，幫助記憶恢復，減少認知功能障礙的嚴重性，並減輕重症和手術病人的血-腦屏障損傷。這些多效作用可能通過修飾神經炎症過程和啟動促炎微膠細胞的過程，有助於預防或減輕重症和手術病人的譫妄^{34, 35, 37}。

亞組分析的結果顯示 2015 年之前發表的研究，史他汀藥物使用與譫妄的風險無關，這一結果與之前的統合分析¹⁴結果相同，表明史他汀藥

物可能不會減少重症和心臟手術病人的譫妄發生率。但是，上述統合分析僅包括 2015 年之前發表的 6 項觀察性研究。我們研究的優點是，與先前的統合分析相比，我們多納入了 7 項研究，包括 2 項 RCTs。此外，我們的結果顯示，史他汀藥物使用與 2015 年之後發表的 2 項隨機對照試驗中的譫妄風險降低有關，這些試驗是在亞洲進行的。我們假設這一發現可能與亞洲人與其他人之間的種族差異有關，但是，需要更多的研究來確認這一結果和假設。一般而言，RCTs 中的偏誤應該比觀察性研究少，我們認為這 2 項 RCTs 中的所有病人都使用相同的全身麻醉方案和相同的管理方法，可能是降低偏誤風險和揭示史他汀藥物對譫妄的真實效果的另一個原因。史他汀藥物類型與譫妄的關聯則需要更多的研究來確認。我們的統合分析有幾個限制，首先，我們的分析中納入的研究很少。此外，研究的設計和人群之間的異質性可能使綜合結果產生偏誤。其次，我們的研究主要分析了觀察性研究，這些研究本身具有其局限性。所有研究並不一致地報告了詳細的病人基線數據，特別是入住 ICU 時的器官功能評估和入院前的譫妄評估。此外，這些病人的史他汀治療的時機、劑量、持續時間或類型均未提供確定的信息。因此，無法進行按史他汀藥物類型劃分的亞組分析。最後，研究沒有提供有關醫療人員在譫妄識別培訓方面的詳細信息。

(二)、 結論

總結來說，本研究對 1975 年至 2021 年發表的研究進行了系統性回顧和統合分析，重點關注了史他汀治療在減少重症或手術病人譫妄風險方面的作用；研究結果表明，史他汀類藥物在降低譫妄風險方面並無明顯效果。鑑於譫妄的多因素特性，研究過程中發現病患特性、醫療人員的處理方式，以及所開出的處方藥特性之間存在廣泛的預期的變異。為了更準確地界定史他汀類藥物在術後使用與譫妄風險之間的關聯性，需進行更深入的研究。這些研究應該包括對不同的史他汀藥物（根據其親脂性或親水性和半衰期）的評估、術前藥物給藥的時機，以及術後何時重新開始藥物治療的分析。

(三)、建議

根據本研究結果，雖然史他汀在減少譫妄風險方面的好處並不顯著，但我們仍需要透過更精確的臨床研究來探討其潛在的預防作用。在譫妄的多因素成因下，建議立即採取的行動包括對院內高風險病人進行小型前瞻性隨機對照試驗，以及回溯性分析院內加護病房及術後病人譫妄與史他汀使用的關聯性。同時，為了提升醫療照護品質，有必要對醫療團隊進行譫妄相關的專業培訓。

就長遠策略而言，我們應該追求與其他醫療機構的合作，共同開展大型多中心研究，進一步探索史他汀在預防譫妄中的作用，特別是針對不同亞群患者的效果。此外，運用國家健保資料庫進行深入的數據分析，將有

助於我們對於史他汀使用與譫妄發病相關性有一個系統性的了解。最後，持續地監測與收集國際上有關史他汀和譫妄的最新研究資料，並定期更新我們的綜合分析，將使我們能夠基於穩固的證據作出臨床決策。

柒、參考資料(如：重要法規、會議紀錄、參考書目等)

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, APA Press, Washington, DC 2013.
- 2 Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *Journal of general internal medicine*. 1998; 13: 234-42.
- 3 Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Archives of internal medicine*. 1995; 155: 461-5.
- 4 McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51: 591-8.
- 5 Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery*. 2009; 249: 173-8.
- 6 Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010; 304: 443-51.
- 7 Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, *et al*. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2015; 175: 512-20.
- 8 Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2013; 41: 263-306.
- 9 Mu JL, Lee A, Joynt GM. Pharmacologic agents for the prevention and treatment of delirium in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and metaanalysis. *Critical care medicine*. 2015; 43: 194-204.
- 10 Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, *et al*. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2009; 37: 1762-8.
- 11 Hirota T, Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013; 74: e1136-44.
- 12 Li X, Yang J, Nie XL, Zhang Y, Li XY, Li LH, *et al*. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PloS one*. 2017; 12: e0170757.
- 13 Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, *et al*. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry*. 2014; 71: 397-403.

- 14 Vallabhajosyula S, Kanmanthareddy A, Erwin PJ, Esterbrooks DJ, Morrow LE. Role of statins in delirium prevention in critical ill and cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2017; 37: 189-96.
- 15 Okay K. Pleiotropic effects of statins: New evidences. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2021; 49: 533-35.
- 16 Satny M, Hubacek JA, Vrablik M. Statins and Inflammation. *Current atherosclerosis reports*. 2021; 23: 80.
- 17 Subramaniam S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesthesia and analgesia*. 2019; 128: 781-88.
- 18 Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, Hough CL, Wozniak AW, Jackson JC, *et al*. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016; 4: 203-12.
- 19 Page VJ, Casarin A, Ely EW, Zhao XB, McDowell C, Murphy L, *et al*. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017; 5: 727-37.
- 20 Sohrevardi SM, Nasab FS, Mirjalili MR, Bagherniya M, Tafti AD, Jarrahzadeh MH, *et al*. Effect of atorvastatin on delirium status of patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial. *Archives of medical science : AMS*. 2021; 17: 1423-28.
- 21 Xu XQ, Luo JZ, Li XY, Tang HQ, Lu WH. Effects of perioperative rosuvastatin on postoperative delirium in elderly patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *World journal of clinical cases*. 2021; 9: 5909-20.
- 22 Lee DS, Lee MY, Park CM, Kim DI, Kim YW, Park YJ. Preoperative statins are associated with a reduced risk of postoperative delirium following vascular surgery. *PloS one*. 2018; 13: e0192841.
- 23 Mather JF, Corradi JP, Waszynski C, Noyes A, Duan Y, Grady J, *et al*. Statin and Its Association With Delirium in the Medical ICU. *Critical care medicine*. 2017; 45: 1515-22.
- 24 Oh TK, Park HY, Shin HJ, Jeon YT, Do SH, Hwang JW. The Role of Perioperative Statin Use in the Prevention of Delirium After Total Knee Replacement Under Spinal Anesthesia. *The Journal of arthroplasty*. 2018; 33: 3666-71.e1.
- 25 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021; 372: n71.
- 26 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011; 343: d5928.

- 27 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010; 25: 603-5.
- 28 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003; 327: 557-60.
- 29 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997; 315: 629-34.
- 30 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21: 1539-58.
- 31 Redelmeier DA, Thiruchelvam D, Daneman N. Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008; 179: 645-52.
- 32 Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, Friedman Z, Abbey SE, Fedorko L, *et al*. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009; 110: 67-73.
- 33 Cruz JN, Tomasi CD, Alves SC, Macedo RC, Giombelli V, Cruz JG, *et al*. The incidence of delirium in patients pretreated with statins who remain in an intensive care unit after cardiac surgery. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2012; 24: 52-7.
- 34 Mariscalco G, Cottini M, Zanobini M, Salis S, Dominici C, Banach M, *et al*. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations. *The Annals of thoracic surgery*. 2012; 93: 1439-47.
- 35 Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, Pandharipande PP, Shintani AK, Vasilevskis EE, *et al*. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study. *Critical care medicine*. 2014; 42: 1899-909.
- 36 Page VJ, Davis D, Zhao XB, Norton S, Casarin A, Brown T, *et al*. Statin use and risk of delirium in the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014; 189: 666-73.
- 37 Wang H, Lynch JR, Song P, Yang HJ, Yates RB, Mace B, *et al*. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007; 206: 59-69.