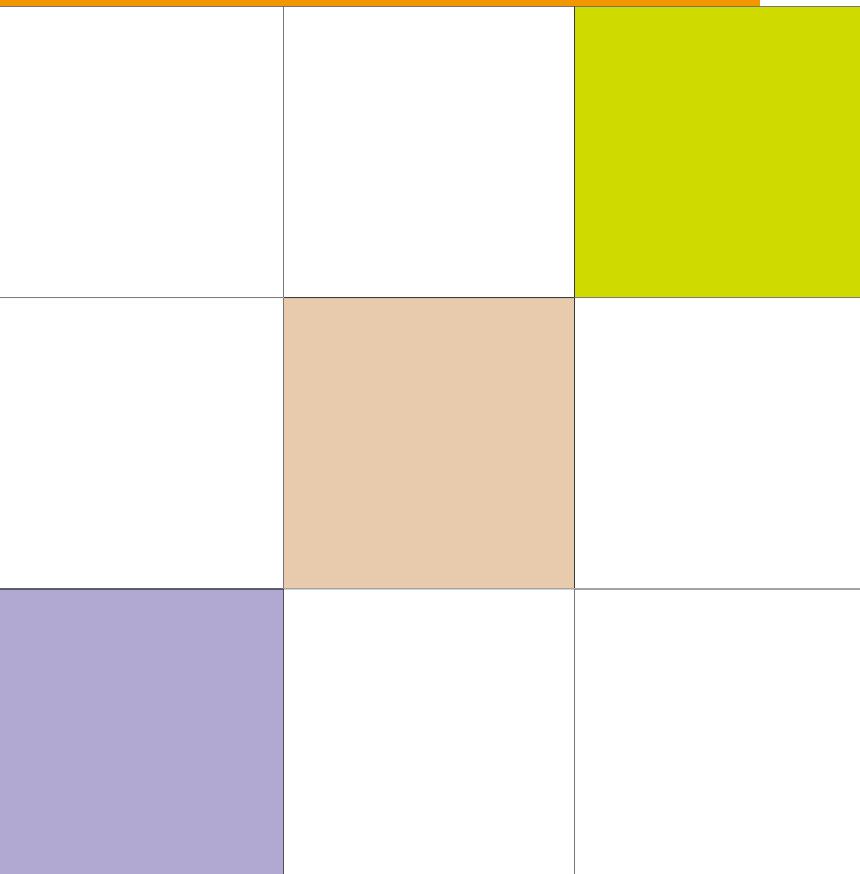


台灣腦中風防治指引2008

Taiwan Guidelines
for the Management
of Stroke 2008

主編 胡漢華



台灣腦中風防治指引2008

Taiwan Guidelines
for the Management
of Stroke 2008

主編 胡漢華



台灣腦中風學會

目錄

CONTENTS

理事長序	i
第4屆理事長序	ii
第5屆理事長序	iv
第6屆理事長序	v
編者序	vi
腦中風防治指引發展團隊	ix
導言	xiii
方法學	xvii
1 急性缺血性腦中風治療指引	1
1.1 前言	1
1.2 提供腦中風服務的組織架構—腦中風病房或單位	3
1.3 急性缺血性腦中風的評估與檢查	6
1.3.1 急性腦中風到院前的處置	7
1.3.2 醫療評估及多專業領域的評估	9
1.3.3 吞嚥評估	9
1.3.4 實驗室檢查	9
1.3.5 神經影像	10
1.3.6 其他常規檢查	11
1.3.7 附加檢查	11
1.4 一般處置	13
1.4.1 血壓	13
1.4.2 體溫	14
1.4.3 血糖	14
1.4.4 輸液	14
1.4.5 顱內壓升高的處理	15
1.5 特殊治療	19
1.5.1 抗血小板治療	20
1.5.2 血栓溶解劑治療	20
1.5.3 血液稀釋法	23
1.5.4 抗凝血劑治療	23
1.5.5 神經元保護劑	24
2 腦中風危險因子防治指引：高血壓	29
2.1 高血壓與中風或心血管疾病之相關性	29
2.2 高血壓之治療原則	29

台灣腦中風防治指引2008

Taiwan Guidelines for the Management of Stroke 2008

2.3 高血壓藥物之選擇原則 30

2.4 急性中風時高血壓之處理 32

2.5 結論 33

3 腦中風危險因子防治指引：糖尿病 41

3.1 前言 41

3.2 糖尿病患之中風預防 41

 3.2.1 血壓控制 41

 3.2.2 血脂控制 41

 3.2.3 血糖控制 42

 3.2.4 抗血小板藥物 42

3.3 急性中風後血糖之處理 43

4 腦中風危險因子防治指引：血脂肪 47

4.1 前言 47

4.2 血脂肪與腦血管疾病的相關性 47

4.3 血脂肪的治療與腦血管疾病之預防 48

 4.3.1 腦中風病人的血脂肪之非藥物治療原則 50

 4.3.2 具有各種不同腦中風危險因子病人之血脂處理原則 50

4.4 結語 56

5 腦中風危險因子防治指引：凝血疾病與缺血性腦中風 61

5.1 前言 61

5.2 蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III 61

5.3 Factor V Leiden、Factor XII Hageman trait、prothrombin G20210A mutation、congenital dysfibrinogenemia、activated protein C resistance 65

5.4 抗磷脂抗體群 66

5.5 癌症合併缺血性腦中風 70

5.6 懷孕 70

6 靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引 75

6.1 前言 75

6.2 腦中風的全民教育 75

6.3 急性腦中風病人的輸送及急診室的處置 76

6.4 病人的收治及排除條件 76

6.4.1 其他地區或國家之排除條件	77
6.4.2 時間條件	79
6.4.3 劑量條件	79
6.4.4 年齡條件	80
6.4.5 症狀已迅速改善或症狀輕微條件	80
6.4.6 臨床症狀太嚴重條件	80
6.4.7 腦部影像評估為嚴重之中風條件	81
6.4.8 已經使用抗凝血劑的條件	81
6.4.9 中風發作時併發癲癇條件	81
6.4.10 最近有中風病史條件	82
6.4.11 最近發生過急性心肌梗塞條件	82
6.4.12 近期重大手術條件	82
6.4.13 高血糖條件	82
6.4.14 最新注意事項：主動脈剝離	83
6.4.15 新修訂之收案條件與排除條件	83
6.5 血栓溶解劑rt-PA(Actilyse)的使用注意事項	85
6.6 缺血性中風血栓溶解劑治療之用藥後處置	85
6.7 腦出血或其他部位出血副作用之處置	86
6.8 容易造成腦出血的因素	86
6.9 使用血栓溶解劑(rt-PA)的藥物經濟學	87
6.10 結論及展望	87

7 缺血性中風的血小板藥物治療指引 95

7.1 前言	95
7.2 有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的研究證據	96
7.2.1 Aspirin	96
7.2.2 Clopidogrel	97
7.2.3 Dipyridamole	97
7.2.4 Ticlopidine	98
7.2.5 Cilostazol	99
7.2.6 特別的情況	99
7.3 有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的建議	99
7.4 有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的研究證據	100
7.5 有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的建議	101
7.6 有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的研究證據	101
7.6.1 單一口服抗血小板藥物療法	101

台灣腦中風防治指引2008

Taiwan Guidelines for the Management of Stroke 2008

7.6.2 合併使用兩種口服抗血小板藥物療法 102

7.6.3 針劑抗血小板藥物 102

7.7 有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的建議 102

8 大範圍腦梗塞治療指引 109

8.1 前言 109

8.2 大範圍腦梗塞之診斷與監測 109

8.3 大範圍腦梗塞之處置 110

8.3.1 一般治療原則 110

8.3.2 腦水腫之治療 111

9 頸動脈狹窄防治指引 117

9.1 前言 117

9.2 頸動脈狹窄的盛行率 118

9.3 頸動脈狹窄的篩檢與診斷 118

9.4 症狀性頸動脈狹窄的治療 119

9.5 無症狀頸動脈狹窄的治療 122

10 自發性腦出血的內、外科治療指引 133

10.1 前言 133

10.2 腦內出血的臨床症狀、致病原因及診斷 133

10.3 急性腦出血的內科治療 134

10.4 手術治療 138

10.5 拒絕心肺復甦術(DNR)或不再積極治療意願書的取得 139

10.6 自發性腦出血的預防 139

附章 巷內動脈瘤破裂導致蜘蛛膜下腔出血之一般處理原則 143

前言 143

流行病學 143

臨床表徵 144

診斷 144

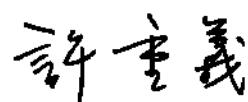
併發症與治療 144

臨床處理流程 147

理事長序

2002年起，台灣腦中風學會委請胡漢華教授(亦是本會創會理事長)擔任召集人，主導「腦中風治療指引」之編寫工作，製作過程中除了參考國外指引、國內專家意見、召開多次編輯小組會議、多次大型研討會，也將指引公佈在本會網站上接受各界指正，近期更將「腦中風治療指引」分別投稿於期刊，透過嚴謹的同儕審查，使「腦中風治療指引」之訂稿更加週延，也更具公信力。

為了方便腦中風治療工作者之使用，因此特別將「腦中風治療指引2008」初稿彙集成冊，先供本會會員作同儕審查，提供修正的建議，作為投稿期刊的準備。謹代表台灣腦中風學會向胡漢華教授帶領的「腦中風治療指引」團隊的貢獻表達敬意與謝意，希望此指引成為醫護腦中風病人的專業同仁之實證治療重要工具書，進而嘉惠病人，更期盼「腦中風治療指引」能早日逐篇刊登在 Acta Neurologica Taiwanica.



第7屆台灣腦中風學會理事長

第4屆理事長序

腦中風是影響國人健康最主要的疾病。在造成國人死亡的十大原因中，腦中風長期居於第二位；而在老年人口中，腦中風更是十大死因之首。除此之外，更有數倍於死亡人數之病人，在中風之後，雖未失去寶貴的生命，但是因而成為殘障，使得我們的社會與整個醫療體系，為了照顧這些病患，付出了極大的資源。因此，腦中風急性期之治療，以及二次中風之預防，成為醫界一個非常重要的努力方向。雖然，腦中風防治之重要性，已廣為大眾所熟知，但是在臨牀上對病人之治療方式，長久以來，存在著一些莫衷一是之看法。因此，如何採取國內外最新發表之臨床證據，發展出一套大家都可接受的本土治療準則，就成為我國從事腦中風防治的同道們的一道課題。

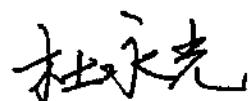
在十年前台灣腦中風學會成立不久後，就有很多國內腦中風學界的前輩，倡議我國應有腦中風治療準則之設立。然而，當時也有另外一些前輩們擔心，一旦治療準則設立，會大幅的影響一些醫師個人長久以來的治療習慣，更有甚者，恐怕也會成為醫療糾紛的來源。在經過一陣紛擾的爭論之後，大多數的前輩們還是達到了一個共識，認為此一治療準則的建立，不但可以在臨牀上，供大家作為病患治療的參考，對於年輕醫師的訓練，也格外具有教育的意義。

終於，在2002年本人擔任腦中風學會的理事長任內，大家達成初步的共識，決定要開始制定我國的腦中風治療指引，並委請胡漢華教授統籌規劃，並決定了一些與腦中風有關的常見疾病，作為治療準則設定的題目。

為了能制定一套周全的治療準則，同時又能去除爭議，並避免一些不必要的疑慮，我們也決定在各項題目訂定後，依國內各專家之專長及興趣，分成不同的小組撰寫內容，並先在北、中、南各地召開研討會，博取眾意，再由各小組人員歸納成初稿，其後將此一初步的指引內容，分批在每年的年會中討論，修正才定稿。並決定將每個題目在醫學期刊上投稿，由同儕審核，最後將這些題目匯集成策，出版專書。

這一部腦中風治療指引的制定，前後花費五、六年的光陰，及我國數十位腦中風專家的心力；希望隨著這一部治療指引的訂定，我國有關腦中風的防治水準能更進一步的提升，而年輕後進們的教育學習，也能有所遵循。

不過，臨床治療的觀念與方法，是隨著新知識及新研究的結果的出現，而有著不斷的變化的。這一部治療指引的出版，只是腦中風治療指引訂定所踏出的第一步，其後更艱鉅的任務，將是不斷的定期更新、修訂、改版，而這一任務的達成，則有賴於更多同仁的投入與參與，希望在不久的將來，這一部我國的腦中風治療指引，能夠更臻於完美，並且更能反映出我國本土研究成果。



台大醫學院神經外科主任教授
亞澳神經外科醫學會 理事長
第4屆台灣腦中風學會理事長

第5屆理事長序

腦中風因其發病迅速，病因複雜，治療及預防均相當困難。加上其高死亡率及高殘障率，腦血管疾病已是目前醫學界的研究重點疾病之一。在胡漢華教授的號召之下，台灣腦中風學會於2002年杜永光教授擔任理事長任內，開始研擬第一個共識：急性缺血性腦中風的處置，接著為自發性腦出血的內外科防治。在我兩年理事長任內(2003-2004)，主要的工作重點即繼續其他共識的討論與編寫。直到2005年盧玉強理事長任內，共完成十一項共識。每一個共識議題，均集合一群專家，經過幾次的大型研討會及小組會議，再由主筆整理完成，刊登於台灣腦中風學會網站，做為腦中風治療之參考及醫學教育之用，同時持續接受各界的指正。

近代醫學進步神速，各種疾病的病理機轉常有新發現，加上先進的檢測儀器及新的治療技術的快速發展，於2005年完成的腦中風防治共識也已到了需要更新的時候。故胡漢華教授再次邀集各共識專家們，根據最新的文獻及本土的研究資料做更新版本。除了刊登於網站以外並印製此單行本，做為神經科或其他相關醫療科系的參考。當然，可預見的，不出幾年，本系列共識仍需再做更新版本。屆時希望有更多更新的本土資料出現，提供國內醫界更佳的腦中風治療依據。

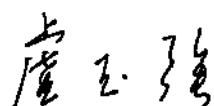
翁文章

第5屆台灣腦中風學會理事長

第6屆理事長序

腦中風是台灣常見而且可怕的疾病，因腦中風造成的死亡，高居台灣十大死因第二位，同時也是造成殘障最主要的原因。腦中風雖然可怕，但也是可以預防及治療的，台灣腦中風學會自2002年起，凝聚全國腦中風專家學者之臨床經驗，參閱國內外文獻，經過多次「腦中風治療與處理共識會議」，於2005年完成第一版「腦中風治療及處理」指引，並刊登於台灣腦中風學會網頁。

腦中風的治療與處理，是需要隨時間不斷更新的，以達到最佳功能。在台灣腦中風治療及處理召集人胡漢華教授、各位主筆及專家努力下，依據證據醫學原則，將所能得到最佳及最新文獻證據，加上我國腦中風專家群的臨床經驗，與腦中風患者的期望，三者結合，更新第一版腦中風治療及處理指引。相信新版2008年「腦中風治療及處理」指引，可以提供醫界最新、最實用、又有效的腦中風預防與治療指引，幫助腦中風病患脫離腦中風可怕之陰霾。



第6屆台灣腦中風學會理事長

編者序

實證醫學與制定醫療準則自90年代起在歐美各國蔚為風潮，在此趨勢下，反思國內腦中風的防治也面臨同樣的狀況，各醫院間或各醫療人員間醫療處置存在著極大的出入，導致治療上的混亂與落差，然而國外的準則又不可能全盤移植，歐美國家施行的準則未必適用於國內，台灣更有著自己不可取代的本土經驗，若能藉由討論達成本土化之共識，相信有助於提升及保證國內腦中風防治的醫療品質。

有鑑於此，早在第三屆理監事會議（2001年）即提出構想，但這項「任重道遠」的大工程卻遲至2002年才開始，在當時理事長杜永光教授的支持下，於2002年1月26日邀集各醫院先進同仁商議制定台灣腦中風治療共識事宜，儘管大家對推動的細節看法歧異，但對建立台灣本土腦中風治療共識有志一同，冀望提供更好的醫療照護以促進病患福祉及提升國內醫學發展的前提下，於眾多的腦中風防治主題中，依其重要性與迫切性定出逐年推動進行之順序。同時對於共識之形成也確立嚴謹的發展原則，以實證醫學為基礎，遵循標準化流程，制定兼顧廣度及深度，並廣納眾言的腦中風治療共識，其間發展歷程在本書導言中有詳細的介紹。

今年（2008年）4月「台灣腦中風學會新版腦中風治療共識」研討會中座無虛席的景況，讓我深深體認其需要性及其價值所在，透過制定共識，大家共同分享了知識及臨床經驗，而客觀地據此發展的共識指引對國內醫療同仁們提供腦中風臨床診療之建議。同時經過系統化建立的共識指引形成知識與資訊的平臺，可以傳承世代的寶貴經驗，厚植國內腦中風防治的智慧資本，有助於醫療的進步與發展。

距離第一個腦中風治療共識—急性缺血性腦中風之一般處理原則的制定，已經過六年的時間，這段期間不論是第一版的發展團隊成員或是後繼的更新團隊成員莫不抱持著使命感參與其中，尤其是主筆及撰寫成員在繁忙的臨床工作之餘，投身於似乎永無休止的文獻回顧與反覆斟酌的文稿編撰，其過程中所付

出的時間與心力濃縮成「台灣腦中風防治2008」一書，書中每一章節內容或精簡或豐富，都是主筆及發展團隊經年累月的心血結晶。由於每一主題由不同主筆及團隊依其思路與邏輯修潤成稿，有其獨特性，因此在集結成書的編輯過程裡，選擇忠於原著，保留各主題原本的書寫形式，而著重於醫學譯名的統一與治療敘述的一致性，即使如此，也耗費半年餘才得以問世。

出書是將腦中風防治共識推廣普及的另一途徑，希望藉由多元的管道（上網、出書、投稿）將腦中風防治共識付諸臨床應用。雖然共識是集國內外文獻資料於大成的臨床建議，但與實際醫療狀況難免仍有些落差，如何拉近共識與實際臨床的距離，有賴於積極的推廣與各界的意見回饋，共識不是恆久不變，也不可能臻於完善，它是個有機體，隨著環境的變遷而與時俱進，因此需要更多活水注入，希望未來有更多有志之士參與共識指引的建立。

腦中風防治共識自倡議推動以來，從組成發展團隊開始到共識指引編纂完成，過程中所投入之人力與物力難以估量，如此艱鉅的任務得以順利進行，感謝參與共識發展的所有先進同仁所做的付出與犧牲，感謝每任理事長對發展共識的全力支持，同時也感謝國衛院及其他贊助單位的經費支持。此書的問世不代表我們已抵達終點，只是途中的一個里程碑，我很榮幸參與了歷史，並與大家一起留下了記錄。

胡漢華

台灣腦中風治療共識 召集人
第1屆台灣腦中風學會理事長

腦中風防治指引發展團隊

總召集人：胡漢華

倡議成員：王寶玉 杜永光 李善敬 林子淦 邱浩彰 洪啓宗 胡漢華
柯德鑫 翁文章 陳志弘 張谷州 連立明 許立奇 許弘毅
陳偉熹 張寓智 陸仁安 黃啓訓 黃勝堅 黃瑞雄 傅維仁
趙雅琴 廖漢文 鄧木火 劉崇祥 鄭建興 劉祥仁 劉家壽
盧玉強 賴明亮 顏玉樹

1 急性缺血性腦中風治療指引

小組主席：劉祥仁

主 筆：張寓智

撰寫成員：張寓智 劉祥仁 陳俊榮 胡漢華 葉炳強 邱德發

小組成員：李宗海 李俐娟 林佳靜 林信光 邱浩彰 邱德發 陳志弘
陳俊榮 胡漢華 柯德鑫 陳獻宗 翁文章 連立明 張谷州
張寓智 傅秉貞 彭家助 黃勝堅 傅維仁 葉守正 葉炳強
趙雅琴 廖漢文 鄧木火 劉祥仁

2 腦中風危險因子防治指引：高血壓

主 筆：盧玉強

撰寫成員：林清煌、盧玉強

小組成員：王寶玉 林清煌 林瑞泰 林興中 胡漢華 柯德鑫 翁文章
張谷州 陳昌明 陳偉熹 陸仁安 葉守正 傅維仁 趙雅琴
劉祥仁 劉嘉爲 盧玉強

3 腦中風危險因子防治指引：糖尿病

小組主席：賴明亮

主 筆：陳志弘

撰寫成員：陳志弘 劉崇祥 賴明亮

小組成員：王寶玉 吳達仁 林瑞泰 林興中 周永強 胡漢華 柯德鑫
翁文章 許立奇 張谷州 陳昌明 陳偉熹 陸仁安 葉守正
傅維仁 趙雅琴 蔡世澤 劉祥仁 劉嘉爲 盧玉強

4 腦中風危險因子防治指引：血脂肪

主 筆：劉嘉爲

撰寫成員：李宗海 劉嘉爲

小組成員：王寶玉 李宗海 林瑞泰 林興中 胡漢華 柯德鑫 翁文章
張谷州 陳昌明 陳偉熹 葉守正 傅維仁 趙雅琴 劉祥仁
劉嘉爲 盧玉強

5 腦中風危險因子防治指引：凝血疾病與缺血性腦中風

小組主席：劉家壽

主 筆：陳偉熹

撰寫成員：林宏昇 陳偉熹 藍曼瑜

小組成員：王寶玉 李劭軒 林瑞泰 林興中 周永強 胡漢華 柯德鑫
翁文章 許立奇 張谷州 陳忠仁 陳昌明 陳偉熹 陸仁安
葉守正 傅維仁 趙雅琴 蔡世澤 劉祥仁 劉家壽 劉嘉爲
盧玉強

6 靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引

小組主席：胡漢華

主 筆：陳俊榮

撰寫成員：胡漢華 連立明 張谷州 陳俊榮 廖漢文

小組成員：王立敏 林瑞泰 邱浩彰 林萍章 翁文章 胡漢華 陸仁安
連立明 許立奇 張谷州 陳昌明 陳俊榮 陳榮基 陳震宇
陳獻宗 彭家勛 葉守正 葉炳強 趙雅琴 廖漢文 鄧木火
蔡松彥 鄭建興 劉祥仁 劉崇祥 劉嘉爲 蘇哲能 巖嘉德

7 缺血性中風的抗血小板藥物治療指引

小組主席：陳獻宗

主 筆：劉崇祥

撰寫成員：許弘毅 陳志弘 陳獻宗 劉崇祥

小組成員：王寶玉 李宗海 林信光 邱浩彰 林瑞泰 胡漢華 翁文章
許立奇 許弘毅 張谷州 陳志弘 陳昌明 陳偉熹 陳獻宗
彭家勛 傅維仁 葉守正 葉炳強 趙雅琴 劉祥仁 劉家壽
劉崇祥 劉嘉爲 盧玉強

8 大範圍腦梗塞治療指引

主 筆：林子淦

撰寫成員：林子淦 連立明 陳威宏 黃勝堅 蘇哲能

小組成員：林子淦 邱浩彰 胡漢華 翁文章 連立明 許立奇 張谷州
陳威宏 陳敏雄 陳偉熹 陳獻宗 黃勝堅 湯頌君 鄭建興
劉祥仁 蘇哲能

9 頸動脈狹窄防治指引

小組主席：杜永光

主 筆：鄭建興

撰寫成員：杜永光 李宗海 邱浩彰 胡漢華 張豐基 陳獻宗 廖漢文
鄭建興

小組成員：杜永光 李宗海 林子淦 林信光 邱浩彰 胡漢華 翁文章
許弘毅 張豐基 陳獻宗 廖漢文 鄧木火 鄭建興 謝宜璋

10 自發性腦出血的內、外科治療指引

主 筆：翁文章

撰寫成員：林子淦 林瑞泰 翁文章

小組成員：王有智 王寶玉 林子淦 林瑞泰 杜永光 胡漢華
黃勝堅 陳昌明 翁文章 葉炳強 傅維仁 顏玉樹
劉嘉爲 鄭建興 蔣永孝 關醴麗

附章 顱內動脈瘤破裂導致蜘蛛膜下腔出血之一般處理原則

小組主席：洪純隆

主 筆：關醴麗

撰寫成員：林志隆 關醴麗 蘇裕峰

小組成員：杜永光 林子淦 邱仲慶 林志隆 林瑞泰 胡漢華
柯德鑫 翁文章 許立奇 陳翰容 葉守正 廖漢文
關醴麗 蘇裕峰

註1：腦中風防治指引發展團隊包括共識更新成員、第一版共識成員及評讀專家。

註2：倡議成員、撰寫成員、小組成員採依姓名筆劃排序方式。

導言

腦中風防治指引的需要性

在世界已開發國家中，腦血管疾病(cerebrovascular disease)大多位居十大死因的第三位⁽¹⁾，也是造成存活者殘障的主要原因，台灣近二十多年來，腦血管疾病雖偶而下降到第三位，大多位居國人十大死因的第二位，急、慢性腦血管疾病的醫療照護已成為社會國家的一大負擔^(2,3)。近年來雖然在相關危險因子(risk factors)，尤其是高血壓的防治得宜，以及腦中風醫療照護的進步，腦血管疾病的死亡率有略為下降的趨勢⁽⁴⁾，但其高死亡率及殘障率仍是台灣及世界各國公共衛生的共同問題。台灣北部金山社區研究⁽⁵⁾顯示35歲以上成年人的腦中風之發生率，女性為每年3.32/1000，男性每年則為4.67/1000。

研究顯示，積極地治療腦中風可以減少死亡率，並改善存活者的失能程度，本指引的理念與目的就是希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

腦中風治療指引發展歷程及版本增修經過

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於2002年1月26日舉辦「腦中風治療與處理共識」會前會，確立共識之主題與發展原則，並由胡漢華醫師任召集人，負責推動進行。爾後，每年擇定二項主題先於台灣腦中風學會年會舉辦大型研討會，研討會結束後，召集小組會議，彙整研討會之討論內容，定出建議事項，送學會公佈於網站，接受公眾的檢驗與討論。在「腦中風治療與處理共識」系列中，陸續完成「急性缺血性腦中風之一般處理原則」、「大範圍腦梗塞之一般處理準則」、「自發性腦出血的內、外科一般處理原則」、「靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風之一般準則」、「腦中風危險因子之一般處理準則：高血壓」、「腦中風危險因子之一般處理準則：血脂肪」、「腦中風危險因子之一般處理準則：腦缺血性中風合併凝血疾病」、「腦中風危險因子之一般處理準則：糖尿病」、「頸動脈粥狀硬化狹窄的治療」、「缺血性中風的抗血小板藥物療法共識」、「顱內動脈瘤破裂導致自發

性蜘蛛膜下腔出血之一般處理原則」等11項主題。

由於醫學證據與觀點與時俱進，以上所擬共識亦需更新，以應臨床所需。2006年4月23日再由胡漢華醫師邀請小組負責人及專家開會決定更新作業及時程。首先於2006年與國衛院合作，更新「急性缺血性腦中風之一般處理原則指引」。並於2007年10月13日舉辦會議討論其餘腦中風治療共識之更新。各主題經過重新回顧文獻、小組討論、專家審查後，其更新文稿公佈在台灣腦中風學會網站，並於2008年4月27日台灣神經學會年會舉辦研討會進行公開討論。

為普及腦中風治療共識的應用，學會規劃除刊於網站外，亦做投稿及出書之想，2006年6月24日舉辦「腦中風共識投稿寫作研討會」，即希望各主筆及小組成員建立嚴謹的撰寫標準，以完善共識之內容。之後，召集人、各主筆及專家於2008年4月27日聚會討論出書及投稿事宜，除將更新之共識集結出書，未來也將陸續投稿。歷年來，腦中風治療共識雖遵循規範制定，然題目及形式仍略有差異，因此利用出書之際加以彙整，統一定名為防治指引，提供從事腦中風治療的相關人員做為參考。（註：其中「顱內動脈瘤破裂導致自發性蜘蛛膜下腔出血之一般處理原則」以神經外科為主，因此雖做內容之更新，但以附章形式收錄於本指引中，希望未來與台灣神經外科學會合作，訂出相關治療建議指引）

腦中風治療指引範圍

本書各項有關腦中風之處理與治療，主要引用近年國際知名學術團體或專家群所發表的腦中風治療指引，講求實證醫學，兼以國內醫師的臨床經驗。至於是否沿用外國的準則為本國所用，需視本地的醫療資源而定。臨床指引可視為醫學教育材料，提供給臨床醫師處理病人時方便的原則性指引，而非硬性規範。個別狀況需做個別性最好的處置選擇，並不受指引之規範。使用本書指引的人員可包括急診科、神經內科、神經外科、神經放射科、重症加護科、內科等各層級醫師及專科護理師，急診室、加護病房、神經內、外科、內科或及腦中風病房護理人員。

腦中風治療指引發展單位聲明

本書各項指引的目的為提供臨床醫師治療病患之參考，並不提供任何形式之標準療法，亦不反對未被列入本書指引的治療方式。依據指引來治療病患並

不能保證病患能得到良好的恢復。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗。臨床醫師仍應依據個別病患的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，決定並採行對於個別病患最適合的治療方法。台灣腦中風學會對於指引內容的實際臨床應用不負法律責任。

台灣腦中風學會鼓勵交流與分享指引的運用，也歡迎有需要者引用，但請註明出處。本指引版權屬於台灣腦中風學會，若非經同意，不得以任何形式複製或散佈。

腦中風治療回顧與更新

本指引預計於出版日起一年後進行回顧，並依據這段時間內新發表之文獻進行適度更新。未達回顧時間點，若有新文獻發表，且其證據強度可能足夠變更指引內容時，則召開專家會議討論，取得是否更新及如何更新指引之共識，並將會議結論及所更新內容公開於台灣腦中風學會（<http://www.stroke.org.tw>）上。

腦中風防治指引發展團隊及同儕評讀建議

由於腦中風防治涉及許多層面與領域，台灣腦中風學會自2002年決議制定腦中風治療共識起，依疾病分類規劃出不同主題，再經由自薦或推薦的方式決定負責人，並徵求熱心會員參與，組成撰寫小組，形成之共識初稿經跨領域的同儕專家仔細評讀後，再依其建議完成結論。所有參與腦中風防治發展團隊及同儕專家名單請見頁ix。

腦中風防治指引經費來源、財務與利益衝突聲明

台灣腦中風防治指引發展經費是由數個單位捐助台灣腦中風學會成立專款帳戶支用，包括財團法人國家衛生研究院、台灣安萬特藥品股份有限公司、台灣百靈佳殷格翰股份有限公司、台灣拜耳股份有限公司、台灣諾華股份有限公司及輝瑞大藥廠。以上任何捐助單位均未參與指引之形成。本指引的完成係經多次本土專家共識會議結論及目前相關醫學證據所撰寫完成，並無圖利任何個人或團體，且無其他財務與利益衝突。

腦中風防治參與指引發展之相關團體代表

針對不同主題之特殊性，徵求相關學會提供意見修改腦中風防治指引，

以加強指引之適用性，包括台灣腦中風學會、台灣神經學會、台灣神經外科學會、中華民國神經放射醫學會、台灣急診醫學會、台灣護理學會、台灣腦中風病友協會。

致謝

感謝主筆、小組成員及審查專家與各界代表奉獻時間及心力完成腦中風防治指引。感謝財團法人國家衛生研究院所主導「建立健保門住急診給付前十大疾病臨床指引」的經費支持及內容審查，國衛院郭耿南教授、台北市萬芳醫院邱文達院長及陳杰峰主任的技術指導。感謝上述捐助單位的經費支持。感謝台灣腦中風學會歷任理事長、理監事會及全體台灣腦中風學會會員的不斷提供寶貴意見。

參考文獻

1. Centers for Disease Control. National Center for Health Statistics. Death rates for 72 selected causes by 5-year age groups, race, and sex: United States, 1979-1998. <http://www.cdc.gov/nchs/datawh/statab/unpubd/mortabs/gmwk291.htm>. Accessed on October 24, 2001.
2. Chiu L, Pai L, Shyu WC, Jayne Chen TR, Chang TP. Analysis of costs borne by families of patients hospitalized for stroke. Chin Med J (Taipei) 1998;61:267-275.
3. Chang KC, MC Tseng. Costs of acute care of first-ever ischemic stroke in Taiwan. Stroke 2003;34:219-221.
4. Chang CC, Chen CJ. Secular trend of mortality from cerebral infarction and cerebral hemorrhage in Taiwan, 1974-1988. Stroke 1993;24:212-218.
5. Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Su TC, Lin RS, Lee YT. Apolipoprotein A-I and B and stroke events in a community-based cohort in Taiwan. Report of the Chin-Shan Community cardiovascular study. Stroke 2002;33:39-44.

方法學

文獻搜尋

每一項主題以目前世界上最新且有公信力的臨床指引（如美國心臟學會、英國皇家醫學會、歐洲腦中風促進會）為藍本，配合搜尋Medline資料庫，搜尋包括英文及中文之相關文獻。納入條件為臨床研究，排除條件包括了動物實驗、臨床技術敘述(technical note, operative nuance)。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由撰稿人自行決定。

證據等級及建議強度認定標準

目前國際上治療指引或準則所採用證據等級及建議強度的分類法並未統一，由於各有其優點，腦中風防治指引由撰稿人自行決定使用美國心臟協會(American Heart Association)⁽¹⁾的分類版本或國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)^(2,3)的分類版本，其定義與標準分別列表如表1及表2。本書各章證據等級及建議強度採用分類版本一覽請見表3。

表1 美國心臟協會 (American Heart Association) 分類版本⁽¹⁾

建議強度	
Class I	處置或治療其具有證據及/或經普遍同意者。
Class II	處置或治療其證據有爭議及/或意見分歧者。
IIa	評量其證據/意見傾向有用/有效。
IIb	其有用/有效的證據/意見基礎薄弱。
Class III	處置或治療具有證據及/或經普遍同意其為無用或無效，且在某些情況下可能是有害的。
證據等級	
A	證據來源為多次隨機臨床試驗。
B	證據來源為單次隨機試驗或多次非隨機研究。
C	專家共識意見。

表2 國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)分類版本

證據等級	
1++	高品質的統合分析，系統性文獻回顧之隨機控制試驗，或該隨機控制試驗之設計誤差極低。
1+	執行良好之統合分析，系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差極低。
1-	統合分析、系統性文獻回顧之隨機對照試驗，或該隨機對照試驗之設計誤差偏高。
2++	1.病例對照研究或世代研究之高品質系統性文獻回顧。 2.高品質的病例對照研究或世代研究可降低干擾與誤差，並具高度因果相關。
2+	病例對照研究或世代研究之設計良好的系統性文獻回顧。
2-	研究設計誤差較高之病例對照研究或世代研究。
3	非分析性之研究，如個案報告。
4	專家意見。
建議強度	
A	1. 至少有一項統合分析、系統性文獻回顧或隨機對照試驗之實證等級為1++，且該研究可直接應用於目標群體；或 2. 系統性文獻回顧之隨機對照試驗或大部分的證據主體由實證等級為1+之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果。
B	1. 證據主體由實證等級為2++之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或 2. 從研究結果所推算的證據等級為1++或1+。
C	1. 證據主體由實證等級為2+之研究構成，可直接應用於目標群體，或所有的證據都有一致性的結果；或 2. 從研究結果所推算的證據等級為2++。
D	1. 證據等級為3或4；或 2. 從研究結果所推算的證據等級為2+。

註：在此必須強調的是，建議強度為C或D者，依然是有證據支持，只是證據力不如A或B來得強烈。C級或D級的建議，不應被解讀為負面評價的臨床措施。

表3 各章證據等級及建議強度採用分類版本一覽

國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)	美國心臟協會 (American Heart Association)
1 急性缺血性腦中風治療指引	2 腦中風危險因子防治指引：高血壓
6 靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引	3 腦中風危險因子防治指引：糖尿病
9 頸動脈狹窄防治指引	4 腦中風危險因子防治指引：血脂肪
	5 腦中風危險因子防治指引：凝血疾病合併缺血性腦中風
	7 缺血性中風的抗血小板藥物治療指引
	8 大範圍腦梗塞治療指引
	10 自發性腦出血的內、外科治療指引

參考文獻

1. Stroke Guidelines Development Manual.
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3039361>
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN, 2001.
3. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-6.

1

急性缺血性腦中風治療指引

1.1 前言

在台灣，住院的急性腦中風當中約70%為缺血性腦中風(ischemic stroke)，而缺血性腦中風的病因是非常多樣性的，以常用的TOAST分類為例，包括：大血管粥狀硬化腦血栓、小血管疾病、心源性腦栓塞、非粥狀硬化血管疾病(含凝血疾病及動脈炎等)、以及其他不明原因或無法確定病因者⁽¹⁻³⁾。

妥善的急性期治療與照顧可以穩定病情、減少併發症、甚至減輕腦部缺血後導致功能損傷的程度，例如在短時間內讓腦血管再暢通及恢復正常灌流（如使用靜脈或動脈內血栓溶解劑）、凝血功能的抑制（如使用抗血小板或抗凝血劑等）、加強腦部血流（如於低血壓病人使用增壓劑或使用血液稀釋法以增加血流）、或於腦部缺血後使用神經元保護劑以減少腦細胞的壞死等種種治療方法皆需要科學實證來支持。近年來，治療缺血性腦中風的相關文獻不斷增加，累積的科學證據不斷接受檢驗分析，因此2002年在各相關領域專家努力下所制定的第一版「急性缺血性腦中風之一般處理原則」⁽⁴⁾有其增修之必要。

本第二版指引在財團法人國家衛生研究院(以下簡稱國衛院)的經費奧援下，依照國衛院及專家所建議之「建立健保門住急診給付前十大疾病臨床指引」的共同統一格式所修訂完成。第二版指引內容除了再參酌本土專家建議之外，並參考最新版本的美國和歐洲腦中風學術團體指引，2006年11月15日完成增修之初稿，經多位跨領域（神經內科、神經外科、神經放射科、急診科醫師及護理師）的同儕專家及腦中風病友團體代表的仔細評讀後，於2006年11月18日於台北面對面討論內容之增修建議。未克前來的專家則以書面資料提供意見，主要的建議為全文之格式要統一，中譯文句不順暢需修整，儘量選擇較新的文獻，增減不足及繁複之章節，並排除暫時性腦缺血的相關敘述。修正後之指引內容於2006年11月28日以電子郵件寄回給每一位專家做最後確認後，於2006年11月30日內部完稿，之後寄給國衛院做外部專家評讀及建議審查，並於2007年9月6日完成國衛院外部專家評讀及建議審查回覆及修正，國衛院於2008年4月19日完成最後外部專家審查，隨即於台灣腦中風學會及國衛院網站上公告之，繼續接受各界之建議及質疑。

本指引分為四個主題，包括：提供腦中風服務的組織架構—腦中風病房或單位 (stroke ward or unit)、急性缺血性腦中風的評估與檢查 (assessment and investigation of acute ischemic stroke)、一般處置 (general management)、及特殊治療 (special management)。適用此指引的病患為急性缺血性腦中風患者，且只適用其中的一般性處理。亞急性或慢性期，或特殊性缺血性腦中風患者之處置另有專文介紹。本指引內容之證據等級及建議強度採用國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡 (SIGN) 的分類版本（請見本書之方法學）。

參考文獻

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
2. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
3. Sacco RL, Toni D, Brainin M, Mohr JP. Classification of Ischemic Stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al., eds. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. (4th Ed) New York: Churchill Livingstone, pp 61-74, 2004.
4. 劉祥仁，葉炳強。急性缺血性腦中風之一般處理原則。http://www.stroke.org.tw/guideline/guideline_2.asp. Accessed on May 19, 2008.

1.2 提供腦中風服務的組織架構—腦中風病房或單位

建議

建議強度	建議內容	證據等級
A	腦中風患者最好在腦中風單位接受治療。	1++
A	走動式的腦中風小組照護並沒有腦中風病房(或單位)之臨床效益。	1+
A	腦中風單位應該由專精於腦中風照顧之醫療、護理及治療專業人員，提供整合性的多種專科醫療團隊照護。	1+
D	一旦懷疑有腦中風症狀，病人或是其親友應向緊急醫療服務單位求助。	3
D	所有臨床診斷懷疑或確定腦中風的病人，宜以急症處理，然後住進急性腦中風單位接受快速的檢查評估及治療。	4

1.2.1 腦中風病房或單位 (Stroke ward or unit)

腦中風病房或單位被證明是很有效的急性腦中風治療策略⁽¹⁻³⁾。腦中風病房(或單位)為特定的腦中風病房區或床位，配合科際整合的腦中風醫療小組。腦中風醫療小組大多以神經科醫師為主導，整合急診科、神經外科、神經放射科及復健科醫師，並結合專科護理師、復健師(物理治療、職能治療及語言治療)、心理師、營養師、社工人員等專業人員，特別針對腦中風加強整合性醫療照顧。醫院應隨時可做頭部電腦斷層、超音波及實驗室等檢查。統合分析(meta-analysis)十數個研究結果顯示，腦中風單位的腦中風病人的死亡率，比住進一般病房的腦中風病人減少19%，而死亡率加依賴性重殘者的腦中風病人則減少28%。腦中風單位的病人恢復較好，各種併發症減少，被轉送到養護機構的個案也較少。腦中風單位可經由現有資源的整合，加強醫護人員的教育訓練、對病人及家屬的衛教、以及一套急性腦中風處理之準則與流程，而使病人得到較良好的照顧。為方便整合，可訓練一位腦中風管理師(stroke manager)。腦中風單位的病人有較佳的預後，其特點及有效部分在於由醫師依據病患個別狀況提早並加強復健治療。護理人員扮演關鍵性的角色，除了熟悉一般腦中風照護之外，她們也要加強復健知識和技術。進行急性腦中風治療必須先有良好的組織架構，訓練有素的腦中風醫療團隊，熟悉腦中風的一般處置及特殊治療，腦中風單位並應該結合專屬的加護病房以及復健單位。經對照分析⁽⁴⁾，

走動式的中風小組照護並沒有上述的腦中風病房(或單位)之臨床效益(A, level 1+)。

腦中風患者最好在腦中風單位接受治療⁽⁵⁾ (A, level 1++)。因此，疑似腦中風患者應該不要延誤，儘快轉送至最近有設置腦中風單位的醫院，或能提供有組織性地照顧急性腦中風病患的醫院。一旦懷疑有腦中風症狀，病人或是其親友應向緊急醫療服務單位求助(D, level 3)。腦中風單位應由專精於腦中風照顧之醫師、護理及治療專業人員，來提供整合性的多種專科醫療團隊照護 (A, level 1+)。若要提供良好有組織的腦中風照顧品質及服務，腦中風單位是一個必要部份。在急性腦中風單位住院及治療的腦中風病患，已經被證明可以在符合經濟效益模式下，達到降低死亡率、增加存活者恢復至能獨立生活及減少長期慢性照顧的機會(A, level 1++)。所有臨床診斷懷疑或確定腦中風的病人，皆應至急診室以急症處理。之後住進急性腦中風單位接受快速的檢查評估及治療。

急性腦中風單位應包括下列條件：

1. 可以提供急性腦中風住院病人適當服務的一個特定的區域。
2. 可以提供協調良好的跨專業領域的工作團隊。
3. 工作人員為各專業領域的專家，且有志於對腦中風病人的照顧。
4. 有一個大家同意且整合性的臨床照護路徑圖或計劃書(protocol)，來照顧腦中風病人。且可以很有彈性的應用在照顧獨特的個別病人上。
5. 可提供專業人員、病患及照顧者一個教育計劃。
6. 有規律的定期稽核上述條件，以達到腦中風病人照顧的最佳模式。
7. 與社區及地區復健計劃與資源整合，以促進病人回家的機會。依歐洲腦中風促進會的建議要求如表1⁽⁵⁾。

表1 腦中風單位設置基本要求(EUSI)⁽⁵⁾

1. 24小時皆可施行頭部電腦斷層檢查
2. 建立一套腦中風治療規範及照護流程
3. 神經內、外科、放射科、內科、復健科等科之間的科際整合
4. 專業訓練的護理人員
5. 早期復健，整合物理、職能、語言治療
6. 建立復健醫療資源網路(network)
7. 24小時內可以施行腦血管超音波檢查，含顱外頸動脈及椎動脈檢查
8. 24小時內可以施行心電圖及心臟超音波檢查
9. 各項實驗室檢查
10. 可監測血壓、體溫、血糖、動脈血氣體分析
11. 其他設施建議：磁振造影 (含磁振血管造影、擴散加權影像、灌流加權影像)、介入性神經放射學治療、腦血管攝影、電腦斷層腦血管攝影、經食道心臟超音波檢查等

參考文獻

1. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlana J, Gomez CR, Grotta J, Helgason, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA, Feinberg W, Mayberg M. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-1904.
2. Stroke Unit Trialists' Collaboration. A systemic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
3. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000197.
4. Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E. Is stroke unit care portable? A systemic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
5. The European Stroke Initiative (EUSI) Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management-Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.

1.3 急性缺血性腦中風的評估與檢查

建議

建議強度	建議內容	證據等級
一般性的評估與檢查		
B	執行吞嚥功能評估應該是急性缺血性腦中風臨床評估的一部份。	2+
C	辛辛那提到院前腦中風評量表及洛杉磯到院前腦中風評量表等簡短評估量表建議由急救服務人員執行。	2+
C	若病人有意識障礙，需注意其呼吸道之暢通。有重度腦中風或缺氧現象時可給予氧氣吸入。	2-
D	所有急性缺血性腦中風病人都應該接受心電圖及胸部X光檢查、全血球計數、血清尿素氮、電解質、血糖及血脂肪檢驗。	4
D	所有急性缺血性腦中風病人應考慮多專業領域的完整醫療評估，以使事件的本質更明確，及了解進一步檢查、治療和復健的必要性。	4
D	各個地區皆應該有書面的計劃書，以制定出臨床值得執行的常規及專業性檢查。	4
腦部影像的檢查		
A	所有急性缺血性腦中風病人皆應該儘快執行腦部電腦斷層攝影檢查(computed tomography, CT)。	1++
A	在治療急性缺血性腦中風病人，腦部影像是初步腦部影像的檢查工具及做為急性介入治療選擇時的必要引導參考。	1++
D	當急性大腦半球缺血性腦中風的診斷需要確認或排除，且CT檢查無法確定診斷時，可考慮MRI。	3

這個步驟執行應該要一個以上的專業團隊成員參與，也需要檢查設備的幫忙診斷，及適當的轉介給照顧腦中風病患的專家。病人抵達急診室後，應儘速接受檢傷分類，檢查生命徵象和昏迷指數評估^(1,2)。若病人有意識障礙，需注意其呼吸道之暢通。有重度腦中風或缺氧現象時可給予氧氣吸入(C, level 2-)。懷疑是急性腦中風後，須儘速建立靜脈注射管線(IV line)及抽血檢查，並同時儘快讓病人接受頭部CT檢查，以幫助鑑別診斷⁽¹⁻⁵⁾。

1.3.1 急性腦中風到院前的處置(Prehospital management)⁽⁶⁾

“腦中風病人的存活復原之鏈(stroke chain of survival and recovery)”包含了5項元素：

1. 及早辨識出腦中風的病人。
2. 及時且正確的啓動派遣系統。
3. 緊急醫療服務（EMS）的正確反應和後送。
4. 提前告知接收醫院的急診室啓動腦中風治療小組。
5. 整合完善且迅速的診斷和治療。

其中關於到院前救護的部份必須做到第一件事，就是病患評估，分為病史評估和身體評估：

1. 病史評估：正確的發生時間是什麼時候？發生了什麼事？是否有目擊者？若沒有人目擊或病人無法明確說出發生的時間，則要問最後看到病人仍能進行正常活動是何時，以此為計算發生時間的基準。此外過去病史、用藥史及過敏史也必須詳細紀錄，尤其是aspirin、抗凝血劑、糖尿病及高血壓用藥。若發生時間在兩小時內，應該儘速送醫。
2. 身體評估：依序評估病患的呼吸道(A)、呼吸(B)及循環(C)，並給予適當的處置。接著要進行重點式的神經學評估以確認是否為腦中風。除了詢問前述腦中風常見的症狀之外，有兩種常用的到院前腦中風評量表（表2,表3）也可作為評估的工具。

表2 辛辛那提到院前腦中風評量表(Cincinnati Prehospital Stroke Scale, CPSS)

1. 手臂下垂(arm drift)：要求病人雙手手掌向上平舉10秒鐘，評估是否有單側無力或手臂下垂的情形。
2. 臉下垂(facial droop)：請病患露齒微笑，評估臉部嘴唇是否對稱。
3. 說話：請病人重複你說的句子（如：今天天氣晴時多雲偶陣雨），評估是否有口齒不清答非所問或無法表達的情形。

病人若有其中一個異常且此異常為新發生者，則有72%的可能性為腦中風。3個皆為異常則有大於85%的可能性為腦中風。

表3 洛杉磯到院前腦中風評量表(Los Angeles Prehospital Stroke Screen , LAPSS)^(7,8)**【篩選條件】**

- (1)年紀大於45歲
 - (2)沒有抽搐或癲癇的病史
 - (3)症狀發生<24小時
 - (4)病人平時不是坐輪椅或長期臥床者
 - (5)血糖值介於60和400 mg/dL之間
 - (6)有單側不對稱的情形：臉部表情，握力，手臂力量的強度。
- 若以上答案皆為“是”，表示病患可能為腦中風病患。

上述兩種方法對於到院前推斷腦中風病都有極高的特異性(辛辛那提到院前腦中風評量表(CPSS)89%，洛杉磯到院前腦中風評量表(LAPSS)97%，也都可以在很短的時間內完成，不會因此延誤病患的後送時間（C, level 2+）。

所有對於腦中風病人的到院前處置，都必須謹守避免造成病人二度傷害的原則。所以我們必須要做的是：

1. 評估ABC。
2. 紿病人合適的氧氣治療，維持氧氣飽和度 $\geq 92\%$ 。
3. 裝上心律監視器。
4. 建立靜脈路徑(必要時)，若有低血壓的情形必須積極處理。
5. 測量病人的血糖。
6. 延議病患空腹(若無低血糖之虞)。
7. 提前告知接收醫院的急診室啓動腦中風治療小組。
8. 儘速將病人送至適當的醫院，並要求目擊者、家屬或照顧者至少一位同行。

此外我們必須儘量避免的是：

1. 紉病人太多的水分，以免因為腦水腫或增加腦壓而使得病人神經受損情況加重。
2. 除非證實病患有低血糖的症狀，否則不要給含有糖分的輸液。
3. 積極的用血管擴張劑，降低病人的血壓。
4. 延遲病患的後送。

所有的急救責任醫院應依醫院之特性與人員設備，建立急性腦中風病患的標準處置流程，如有無法處置之狀況，更應訂立完善的轉院流程。醫院有責任將該院各時段能處置之狀況與緊急救護單位溝通，讓病患在適當的時間，被送到適當的醫院，接受適當的處置。

1.3.2 醫療評估 (Medical assessment)及多專業領域的評估(Multidisciplinary assessment)

只有經過醫師良好的病史詢問及理學檢查之後，急性腦中風的診斷才是可信的。臨床評估將會引導未來需要醫院轉介、住院及醫療介入的進一步治療。多專業領域的評估，包括護理及醫療相關的其他專業，應該儘快開始處理失能的腦中風病人。

1.3.3 吞嚥評估 (Swallowing assessment)

吞嚥困難是腦中風後一個潛在的危機，且除非經由系統性的篩檢，否則可能會誤診。大腦半球中風的病人有吞嚥困難者約佔1/3，但腦幹中風有吞嚥障礙者則高達2/3^(9,10)。病人有吞嚥困難時，其死亡率是很高的：佔急性腦中風住院病人的46%，且多在6週內死亡。雖然在這些病人吸入性肺炎會增加其死亡率，但在一些病人，吞嚥困難可能也是在反應其腦中風的嚴重度。病人在由嘴巴進食前，應由受過訓練的專業人員予以評估其吞嚥功能。在腦中風病房工作的護士可以被訓練來從事初步的吞嚥功能篩檢檢查。有吞嚥功能障礙的病人，應轉介給語言治療師進一步評估治療。雖然準確度之差異性很大，簡單有效的床邊吞嚥功能篩檢檢查，急性腦中風病人在開始由嘴巴進食或喝飲料前，應完成床邊吞嚥功能篩檢檢查⁽¹¹⁻¹³⁾。所以，執行吞嚥功能評估應該是急性腦中風臨床評估的一部份（B, level 2+）。嚴重吞嚥困難及喉嚨感覺異常是唯一能夠用來預測引起肺內吸入異物的兩個徵候^(11,12)。單獨喝水測試(water swallow test) 無法像完整的床邊檢查那樣精確，但是配合氧氣去飽和檢查(oxygen desaturation test)可以提高正確率^(14,15)。

1.3.4 實驗室檢查 (Investigations)

檢查的目的是為了：1. 確認產生血管事件的本質及說明潛在的病因；2. 決定適當的次級預防(secondary prevention)策略；3. 確認預後因子（prognostic factors）。

1.3.5 神經影像 (Neuroimaging , CT及MRI腦部掃描)

為決定採取特殊治療方式的考慮，電腦斷層(computed tomography, CT)可初步排除腦出血或其他腦部病變。所有急性腦中風病人皆應該儘快執行腦部掃描檢查(CT或MRI)，各地區應該訂定較緊急的掃描計劃書(D, level 4)。由於相對的低價位及較普遍使用並可快速執行，CT是一個被證實有經濟效益的急性腦中風初步影像檢查工具(A, level 1+)⁽¹⁶⁾；當初步腦部影像沒有發現病變，但是確認缺血性腦梗塞的存在、位置與擴展是必要時(B, level 2-)，或是臨床懷疑顯著的出血性轉換(hemorrhagic transformation)時，建議在腦中風發病後2-7天追蹤頭部CT。CT可以鑑別與周圍腦實質等密度之硬膜下血腫(subdural hematoma)，及動靜脈畸形(arteriovenous malformations)病變 (D, level 3)。CT可以檢測小腦或較少見的腦幹一定大小之梗塞範圍，這個發現在某些時候可能會改變臨床的治療方式。此外，CT可以顯示出椎基底動脈嚴重粥狀動脈硬化的跡象(D, level 3)。

當方便使用時，MRI可以做為適當的影像替代工具。在某些病人一些特殊情況可能會同時發生，如同時要診斷後顱窩的病變定位、腦幹小中風、疑似血管剝離、潛在病變、腦部血塊的發生時間、不確定的CT影像等，會希望得到頭部MRI的確認，因此必須根據個別病人的特定臨床狀況來決定⁽¹⁾ (B, level 2-)。雖然有其影像的優勢，對大部份急性腦中風病人並不需要依靠腦部MRI做為開始緊急治療的根據。決定腦部掃描的時間點及方法是很重要的，在發作3至5小時之內施行磁振造影擴散加權影像(diffusion-weighted imaging, DWI) 及灌流加權影像(perfusion-weighted imaging, PWI)，若發現兩者範圍不相配(mismatch)，MRA又發現有動脈阻塞時，則可能改變治療計畫。

在治療腦中風病人，腦部影像是做為急性介入治療選擇時的必要引導參考 (A, level 1++)。目前仍沒有資料顯示，在選擇適合使用靜脈注射組織胞漿素原活化劑(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)治療急性缺血性腦中風時，MRI比CT好。所以在非進行臨床試驗研究使用MRI檢查時，以不耽誤適合使用靜脈注射rt-PA治療的時間為原則 (B, level 2-) ⁽¹⁸⁾。頸部及腦部血管影像可以試圖知道急性腦中風的可能病因，但是一般而言，在開始緊急處置時是沒有必要知道的。若對病人的緊急處置有所幫助或因而改變治療計畫時，也可選擇超音波、腦部MRI、磁振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、電

腦斷層血管攝影術(computed tomographic angiography, CTA) 或數位化贊影減除腦血管攝影術(digital subtraction angiography, DSA)，但是仍以不損失治療的黃金時間為原則。

1.3.6 其他常規檢查(Other routine investigations)

除了腦部影像檢查外，一般常規檢查尚包括：胸部X光、心電圖、血液檢查(CBC, PT, APTT)、血糖、電解質、抽驗肝、腎功能等等(D, level 4)，若有缺氧現象時，需要檢查動脈血液氣體分析^(1,5)。其他處置尚包含顱內、外動脈超音波或心臟超音波檢查，有助於病因的診斷及分類。血液及生化檢驗應該要檢查以建立治療前的基準值及篩檢可能伴隨的疾病，如急性腦中風病人接受胸部X光及心電圖檢查，可以提供心臟疾病的證據，就要懷疑為栓塞的可能來源⁽¹⁷⁾。

1.3.7 附加檢查 (Additional investigations)

附加檢查的需求性主要是依臨床的狀態來決定，如年輕病人、臨床心臟病的證據或外傷等。

頸動脈杜卜勒超音波(carotid Doppler ultrasonography)：當病人罹患未導致殘障的頸動脈區域缺血性腦中風，且經考慮適合手術治療時，應該接受此項檢查。此檢查可幫助篩選適合頸動脈內膜剝離術的病人接受治療⁽¹⁷⁾。

心臟超音波(echocardiography)：當病人有心臟病或是沒有其他危險因子，尤其是發生多處腦血管事件時，應該接受此項檢查⁽¹⁷⁾。

其他血液學檢查(other haematological investigations)：在某些狀況這也是合理的檢查，如高凝血狀態、出血體質及年輕病人出現腦中風或暫時性腦缺血(TIA)⁽¹⁷⁾。

參考文獻

1. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlana J, Gomez CR, Grotta J, Helgason, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA, Feinberg W, Mayberg M. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-1904.
2. The European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. A report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315-324.
3. The European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:113-128.
4. Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management Organising Committees. Asia Pacific Consensus Forum on Stroke Management. *Stroke* 1998;29:1730-1736.
5. European Stroke Initiative (EUSI): Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 3):1-33.
6. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 9: Adult stroke. *Circulation* 2005;112:IV-111-20.
7. Kidwell CS, Saver JL, Schubert GB, Eckstein M, Starkman S. Design and retrospective analysis of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Prehosp Emerg Care* 1998;2:267-273.
8. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field: prospective validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke* 2000;31:71-76.
9. Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN. Aspiration following stroke: clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.
10. Barer D. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:236-241.
11. ECRI. Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute-care stroke patients. Plymouth Meeting, Pa: ECRI; 1999.
12. Perry L, Love CP. Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001;16:7-18.
13. Martino R, Pron G, Diamant N. Screening for oropharyngeal dysphagia in stroke: insufficient evidence for guidelines. *Dysphagia* 2000;15:19-30.
14. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke* 2005;36: e100-e143.
15. Smith HA, Lee SH, O' Neill PA, Connolly MJ. The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke: a safe and humane screening tool. *Age Ageing* 2000;29:495-499.
16. Wardlaw JM, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P. Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.
17. Donnan GA. Investigation of patients with stroke and transient ischaemic attacks. *Lancet* 1992;339:473-477.
18. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update: a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36:916-923.

1.4 一般處置

建議

建議強度	建議內容	證據等級
D	在缺血性腦中風急性期不需要降低輕度至中度的高血壓，因為可能會導致預後變差。	3
B	在急性缺血性腦中風穩定後，若血壓仍高，應該考慮降血壓。	2-
D	在急性缺血性腦中風病人發現高血糖時，應考慮降血糖。	3
D	急性腦中風病人的體溫過高 ($> 37.5^{\circ}\text{C}$) 者，可以考慮退燒。	3
A	不建議使用類固醇治療腦梗塞後之腦水腫與降低顱內壓。	1+
D	針對大腦或小腦半球之大範圍梗塞，可考慮施行開顱減壓術(decompressive craniectomy)。	3

1.4.1 血壓 (Blood pressure)

急性缺血性腦中風時，75%病人會有高血壓。如收縮壓在220mmHg以下或舒張壓在120mmHg以下時，可以不需要立即藥物治療(D, level 3)，首先考慮急性腦中風之壓力(stress)反應，排除膀胱尿脹，治療疼痛或顱內壓升高。降低血壓可能使腦部的灌流壓力不足，更加重腦缺血，所以一般建議，收縮壓在220mmHg或舒張壓在120mmHg以上才考慮給予降血壓治療⁽¹⁾。除非病人在發作3小時內需血栓溶解治療，而收縮壓仍在185mmHg或舒張壓在110mmHg以上時，可根據NINDS的治療建議來處理高血壓⁽¹⁾。至於血栓溶解治療當中或之後，若收縮壓大於180mmHg或舒張壓大於105mmHg即需加以處理⁽¹⁾（請參照本書「靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引」或「腦中風危險因子防治指引：高血壓」之附錄）。此外，避免給急性缺血性腦中風病人服用短效性鈣離子阻斷劑nifedipine⁽²⁾。腦中風病情穩定以後(大約為一星期左右)，再開始給予長期降血壓藥物，但仍需以單一藥物開始，逐漸調降血壓。

在腦中風急性期不應該過度降血壓，一些隨機控制的試驗發現，因治療產生降低血壓的副作用，會導致預後會惡化⁽³⁾。所以在腦中風急性期輕度至中度上升的血壓並不建議積極降血壓⁽⁴⁾，在急性期後開始降血壓將會降低進一步產生血管事件的機會⁽⁴⁾。這樣的好處可以同時在缺血性或出血性腦中風，高血壓

或非高血壓病人看到⁽⁴⁾。在腦中風病人穩定後，降血壓治療是被建議來預防腦中風的復發及其他血管事件⁽⁵⁾ (A, level 1++)。因為這個療效可以延伸至有無高血壓病史的病人，所以這個建議應該考慮適用至所有缺血性腦中風病人⁽⁴⁾ (B, level 2-)。絕對的標的(target)血壓值是多高並不確定，且應該要個別化考量。但血壓平均下降10/5mmHg可看到相關的好處，且JNC-7指引將正常血壓定為<120/80mmHg (B, level 2-)⁽⁵⁾。

1.4.2 體溫 (Body temperature)

急性腦中風初期體溫上升對預後不好⁽⁶⁾，臨床研究發現，急性腦中風病人的體溫超過37.5°C者，死亡率增加1%，整體不良影響約10%，故病人若有發燒情形，可以考慮給予acetaminophen退燒⁽⁷⁾ (D, level 3)。同時注意有無感染，以及檢查白血球數目及其分類，必要時提早使用抗生素治療⁽⁸⁾。最近的一個研究發現⁽⁹⁾，急性缺血性腦中風病人體溫上升者比正常體溫者有較大的腦梗塞範圍（平均46.5 cm³ vs. 19.1 cm³; p < 0.0001）、在3個月時較不好的預後及較高的血漿中前發炎指標（proinflammatory markers, IL-6 and TNF-a）。但經統計調整去除干擾因子後，只有發炎介質（inflammatory mediators）是影響因素，體溫上升就不是增加腦梗塞範圍及不良預後的獨立影響因素。

1.4.3 血糖 (Blood glucose)

急性腦中風時血糖太高，會影響腦中風病人的預後，血糖每增加100mg/dl時，復原機會減少24%，出血性腦梗塞的機會也會增加⁽⁶⁾，且容易引發電解質不平衡及其它的併發症，所以腦中風病人血糖在200 mg/dl以上時，可以重複注射低劑量的Insulin將血糖控制在110mg/dl以內⁽¹⁰⁻¹²⁾ (A, level 1+)。急性缺血或出血性腦中風發生後之血糖值為108-144mg/dl時，會增加非糖尿病或糖尿病個案住院中或30天的死亡率的相對風險；缺血性腦中風發生後之血糖值在110-126mg/dl間時，只有在非糖尿病個案，會增加住院中或30天的死亡率的相對風險⁽¹²⁾。綜合各種文獻資料，美國中風學會建議血糖超過140mg/dl⁽¹⁾，歐洲中風組織則建議血糖超過180mg/dl⁽¹³⁾給予胰島素治療，儘量控制血糖在正常範圍。但血糖太低也會加重病情或與腦中風病情混淆，此時可用口服或注射10-20%葡萄糖治療⁽¹⁴⁾。

1.4.4 輸液 (Fluid)

在急診室即需建立靜脈輸液注射管線，最好不用只含葡萄糖的溶液，不宜

注射低張性5%葡萄糖水，以避免血糖增加及加重腦水腫⁽¹⁴⁾。建議使用等張性液體，如生理食鹽水注射。意識障礙或吞嚥困難者，可先用鼻胃管餵食及補充水分，視病況需要，應定期監測血中電解質。

1.4.5 腦內壓升高的處理（Management of increased intracranial pressure）

（本節主要取材自本書「大範圍腦梗塞治療指引」）

大腦梗塞之後的腦水腫及腦內壓升高可能在約3-5天出現，一般發生率為10-20%，是導致病人在第一星期死亡的主要原因。腦水腫的一般治療原則與目標有三：1. 降低腦內壓；2. 維持恰當的腦灌流壓，避免腦部的二度缺血傷害；3. 避免腦脫疝造成的二度傷害。初步治療方針為稍微限水，但不宜過度限水導致腦部灌流不足，避免使用低張性的輸液（如：5%葡萄糖水）^(15,16)（D, level 3）。若病人有腦水腫或腦內壓升高之神經學症狀或有其影像證據時，可以將病床頭側上升30度，且頭部擺在正中位置，如此較有利頭頸部靜脈回流。並避免過度刺激病人，儘可能解除病人之痛楚與不適，排除會加重腦內壓上升的因素（如：低血氧濃度、高二氧化碳濃度或高體溫等），給予適度氧氣，及保持正常體溫。注射glycerol或mannitol等高滲透性利尿劑，維持滲透壓在300-320mOsm/l。glycerol或mannitol皆不宜例行使用，無臨床證據顯示有腦水腫或腦內壓升高時，更不需使用。雖然glycerol的臨床試驗較mannitol多^(5,8)，兩者的臨床效果並未加證實，glycerol僅有短期些微療效(3%)，mannitol的臨床證據更少。mannitol迄今仍無臨床試驗支持此藥物的使用可改善中風病人的預後⁽¹⁷⁾（D, level 3）。使用方法為每公斤體重注射0.25到0.5克，每3到6小時以靜脈快速注射(約20到30分鐘)一次的方法，來降低腦壓，通常每天最大劑量為每公斤體重2克，維持血中滲透壓在310-330mOsm/l為目標。以glycerol治療重度中風，可以降低死亡率^(18,19)（C, Level 2-），一般使用方法為一次注射250cc，一小時內靜脈滴注完成，一天注射4到6次。在國內很少給病人口服glycerol，靜脈注射glycerol則需注意溶血(hemolysis)之副作用。必要時可使用furosemide 40mg IV、並定期追蹤檢查腎功能、鉀、鈉等電解質。病況危急時才使用過度換氣法(hyperventilation)，PCO₂降低5-10mmHg可降低25-30%的腦內壓，PCO₂維持在30-35mmHg間⁽²⁰⁾（D, level 3），然後接著使用其他治療方法。過度換氣法的效果不持久，須接著使用其他治療方法。使用過度換氣法會導致腦內血管收縮，為了防止腦部二度缺血，應注意維持適度的腦灌流。

巴比妥酸鹽昏迷：巴比妥酸鹽也有降腦壓的作用，但通常效果維持不久，且臨床試驗無法顯示使用後之病人的預後可改善⁽²¹⁾ (C, Level 2-)。

類固醇：至目前為止臨床試驗之證據顯示類固醇無法治療腦梗塞後之腦水腫與降低顱內壓，故不建議使用^(22,23) (A, level 1+)。

低體溫療法：降低體溫可以降低大腦代謝率及對氧氣和葡萄糖的需求，維護腦血屏障的正常及減少腦內再灌流的發炎反應。少數非隨機之臨床試驗顯示輕度低體溫(32-34°C)可以降低顱內壓與改善結果⁽²⁴⁾ (D, level 3)，但是低體溫療法可能有血小板減少、心跳過慢與肺炎等副作用，而且在回溫過程可能會因顱內壓反彈升高或心律不整導致死亡。低體溫療法應視為實驗性療法，且需要在極度審慎與密切監測下施行。

開顱減壓術：1995年以來，相當多文獻^(25,26)提出以外科的開顱減壓術治療大範圍腦梗塞，再加上術後加護病房嚴密的監測，存活率明顯的提高。在早期的研究，通常以病人意識變差、出現腦脫疝，且電腦斷層顯示厲害的塊狀效應引起腦中線偏移為開刀的適應症。因此，當病人惡化時，適時的執行開顱減壓術能立即有效的降低顱內壓，並改善腦組織血流，可以降低死亡率至30% (D, level 3)。甚至有報告顯示⁽²⁷⁾，提早在24小時內執行手術更能降低死亡率至16%，並改善病人最終的功能。然而，亦有學者持不同的意見⁽²⁸⁾，畢竟到目前為止仍尚未有隨機臨床實驗證明開顱減壓術對於治療大範圍腦梗塞的臨床效果。至於何時是執行手術的時機？目前也尚未有定論。對於提高存活率比較沒有爭議；但對於是否能夠使得功能性預後更好目前尚有爭議。因此未來仍需要大規模的臨床隨機實驗⁽²⁹⁾，以探討開顱減壓術施行的適當對象與時機。至於小腦半球之大範圍梗塞，若單以保守療法治療，其死亡率亦高達80%；若適時的外科治療，包括腦室引流及開顱減壓術可將死亡率降至30%^(30,31) (D, level 3)。較大的小腦梗塞，可同時做後顱窩開顱減壓術及直接切除部份小腦梗塞，以解除腦幹壓迫。

参考文献

1. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
2. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.
3. The Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28:2557-2562.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
6. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-2460.
7. Toni D, Chamorro A, Kaste M, Lees K, Wahlgren NG, Hacke W, for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Acute treatment of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl 2):30-46.
8. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 3):1-33.
9. Leira R, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Nombela F, Sobrino T, Lizasoain I, Dávalos A, Castillo J. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;260:343-349.
10. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003;34:1235-1241.
11. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
13. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
14. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669-674.
15. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984;41:26-29.
16. van der Worp HB, Kappelle LJ. Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:124-132.
17. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringer MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999;52:583-587.

18. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R. Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987;1:405-408.
19. Larsson O, Marinovich N, Barber K. Double-blind trial of glycerol therapy in early stroke. *Lancet* 1976;1:832-834.
20. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(6):2001-2023.
21. Woodcock J, Ropper AH, Kennedy SK. High dose barbiturates in non-traumatic brain swelling: ICP reduction and effect on outcome. *Stroke* 1982;13:785-787.
22. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke* 1973;4:547-555.
23. Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:21-23.
24. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
25. Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:483-491.
26. Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995;23:1576-1587.
27. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-1893.
28. Brown MM. Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective: not proven. *Stroke* 2003;34:2305-2306.
29. Donnan GA, Davis SM. Surgical decompression for malignant middle cerebral artery infarction: a challenge to conventional thinking. *Stroke* 2003;34:2307.
30. Rieke K, Krieger D, Adams HP, Aschoff A, Meyding-Lamade U, Hacke W. Therapeutic strategies in space-occupying cerebellar infarction, neurological, and neurophysiological data. *Cerebrovas Dis* 1993;3:45-55.
31. Mathew P, Teasdale G, Oluoch-Olunmya D. Neurosurgical management of cerebellar hematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;59:287-292.

1.5 特殊治療

建議

建議強度	建議內容	證據等級
A	有持續性缺血性腦中風症狀病人，應該立即開始給予抗血小板治療，一般為aspirin。	1++
A	在沒有aspirin過敏及或上腸胃道出血，或且病人不願意或無法接受溶栓治療時，缺血性腦中風發病48小時之內應即給予aspirin 160 mg-325 mg，以降低腦中風的死亡率及罹病率。依目前的資料無法建議任何其他抗血小板劑做為急性缺血性腦中風的治療用藥。	1+
A	靜脈內注射 recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 治療急性缺血性腦中風是有效的。	1+
B	使用較低劑量rt-PA每公斤體重0.6 mg靜脈注射結果顯示效果與安全性與0.9 mg約略相當。	2++
A	常規使用減少腦神經傷害的藥物，包括類固醇、神經保護劑、血漿容積擴張劑、巴比妥鹽(barbiturates)及streptokinase，已被證明沒好處。	1++
A	肝素(heparin)，包括未分段的肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素(low molecular weight heparin)或類肝素/heparinoids)，並不建議常規使用在急性缺血性腦中風病人。	1+
A	有持續性或偶發性心房纖維顫動及缺血性腦中風病人，建議使用調整劑量的warfarin(目標INR是2.5；範圍為2.0-3.0)治療。不能服用口服抗凝血劑病人，建議使用aspirin 325 mg/天。	1++
A	急性缺血性腦中風病人使用血液稀釋法(hemodilution)並無增加腦部灌流量的效果。	1-
A	使用神經保護劑(neuroprotectants)在急性缺血性腦中風病人的治療理論基礎為保護腦細胞的傷害，但是這種療法至目前為止並沒有顯示好處。	1++

1.5.1 抗血小板治療 (Antiplatelet therapy)

兩個超大型臨床試驗IST⁽¹⁾及CAST⁽²⁾結果顯示，在缺血性腦中風初期48小時之內即給予aspirin，可稍為減少病人的死亡率及14天內的早期復發⁽³⁾，減少在第4週時的住院死亡率及非致死性的腦中風⁽²⁾，在6個月時也有較少的死亡及依賴性病人⁽⁴⁾。aspirin建議初始劑量為150 mg-325 mg，以後每日劑量50-325 mg之間^(3,5)。對aspirin有過敏者，可考慮使用其他抗血小板凝聚劑。有上腸胃道潰瘍或出血病史者，需小心使用抗血小板藥物^(3,5)。一旦確認診斷是缺血性腦中風，早期治療（如抗血小板劑）可以開始使用。使用抗血小板及抗凝血劑在次級預防缺血性腦中風上，已經有確實的證據確定其療效，但應避免使用在出血性腦中風病人。

1.5.2 血栓溶解劑治療 (Thrombolysis 或稱 Fibrinolytic therapy)

1996年美國食品藥物管理局(即FDA)的神經系統藥物顧問委員會根據國家神經疾病和腦中風研究所 (NINDS) 的血栓溶解劑治療腦中風的臨床試驗結果，通過認可靜脈內注射 recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)治療急性缺血性腦中風是有效的。NINDS的rt-PA腦中風研究是針對中風3小時內之病人隨機分組做rt-PA和安慰劑對照試驗。治療組接受每公斤體重0.9mg靜脈注射rt-PA，經4種神經學量表評估及3個月以上的追蹤，治療組和對照組各有300人以上，最後結果顯示，治療組的恢復程度較好，其殘障度較對照組低，但是死亡率無差別⁽⁶⁾ (A, level 1+)。日本於最近報告使用較低劑量每公斤體重0.6 mg靜脈注射結果顯示效果與安全性與歐美文獻報告0.9mg約略相當⁽⁷⁾ (D, level 2-)。台灣衛生署已核准rt-PA治療急性缺血性腦中風之適應症，但此藥的禁忌繁多(表4)，必須小心謹慎篩選病人作治療^(8,9)。在中風症狀發作的24小時內併用heparin或aspirin等輔助治療(adjunctive therapy)的安全性及療效尚未有充分的研究。因此，在rt-PA治療的最初24小時內，應避免投與aspirin或heparin靜脈給藥。若使用heparin是為其他適應症(例如預防深部靜脈血栓)時，皮下投與劑量不可超過每天10,000單位。

表4 靜脈內血栓溶解劑rt-PA治療建議規範

用法與用量

建議劑量為每公斤體重0.9毫克(最大劑量為90毫克)輸注 (infusion)60分鐘。總劑量的10%為起始劑量，以靜脈注射(IV bolus)投與。在症狀出現後的3小時內，應儘速開始治療。^(6,7) (請參考新發現一)

人員與設施

治療者需具有神經學評估、診斷訓練的有經驗之醫師，醫療團隊內需有隨時待命的神經外科醫師，以備處理顱內出血之併發症。治療醫院須有24小時皆可運轉的CT檢查。rt-PA治療後的病人需住在加護病房或有相同設施的病房單位至少24小時，以密切監視其血壓等生命徵象及昏迷指數。

一般性禁忌症

如同所有的血栓溶解劑，rt-PA不可使用於易發生出血之高危險患者，如：

- 目前或過去六個月內有顯著的凝血障礙、易出血體質。
- 病人正接受口服抗凝血劑(如warfarin sodium)且prothrombin time (INR > 1.3)。(請參考新發現二)
- 中樞神經系統損傷之病史 (腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)。
- 懷疑或經證實包括蜘蛛膜下腔出血之顱內出血或其病史。
- 嚴重且未被控制的動脈高血壓。
- 過去10天內曾動過大手術或有嚴重創傷(包括最近之急性心肌梗塞所伴隨的任何創傷)、最近頭部或顱部曾發生創傷。
- 過久的或創傷性的心肺復甦術(超過2分鐘)、分娩、過去10天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺(如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺)。
- 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓(食道靜脈曲張)及急性肝炎。
- 出血性視網膜病變，如糖尿病性(視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標)或其他出血性眼疾。細菌性心內膜炎，心包炎。
- 急性胰臟炎。
- 最近三個月內曾患胃腸道潰瘍。
- 動脈瘤，靜/動脈畸形。
- 易出血之腫瘤。
- 對本藥之主成份rt-PA或賦型劑過敏者。

rt-PA用於急性缺血性中風另有下列之禁忌症(舊有建議)

- 缺血性發作的時間已超過3小時或症狀發作時間不明。(請參考新發現三)
- 急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微者。(請參考新發現四)
- 臨床症狀太嚴重(例如NIHSS>25)及/或適當之影像術評估為嚴重之腦中風，如腦梗塞區超過1/3、出血性梗塞或早期出現腦梗塞。
- 腦中風發作時併發癲癇。
- 最近三個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷。
- 過去曾中風及合併糖尿病。(請參考新發現五)
- 中風發作前48小時內使用heparin，目前病人活化部份凝血酶原時間(aPTT)之值過高。
- 血小板少於100,000/cmm。
- 收縮壓大於185mmHg或舒張壓大於110mmHg，或需要積極的治療(靜脈給藥)以降低血壓至前述界限以下。
- 血糖小於50mg/dL或大於400mg/dL。
- rt-PA不適用於治療孩童及未滿18歲之青少年。(請參考新發現六)
- rt-PA不適用於治療超過80歲之老人。(請參考新發現七)

新發現

1. 日本於2006年報告使用較低劑量每公斤體重0.6mg靜脈注射結果顯示效果與安全性與歐美文獻報告0.9mg約略相當⁽⁷⁾ (D, level 2-)。
2. 2005年美國急性腦中風治療準則建議即使病人服用抗凝血劑，只要INR≤1.7仍可使用rt-PA^(10,11) (D, level 4)。美國2005年急診的中風治療規範建議若病人近期未使用口服抗凝血劑或肝素(heparin)時，在凝血檢驗結果尚未出來之前可先給予rt-PA治療。但若後來檢驗結果出來顯示INR>1.7或aPTT時間延長時則須停止治療⁽¹¹⁾ (D, level 4)。
3. 大多數缺血性中風病患到達醫院時因發作時間不明或已經超過3小時，無法符合rt-PA舊有治療規範。為增加治療機會，目前有許多研究使用新影像技術(如MRI diffusion- and perfusion-weighted images, CT perfusion and CT angiography)來篩檢出使用rt-PA可能仍然有效的部分病人⁽¹²⁻¹⁷⁾ (B, Level

2++)，或超過3小時使用經動脈血栓溶解方式(intra-arterial thrombolysis)⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (C, level 2+)。治療與否應由醫師審慎評估。

4. 目前有些報告在發作3小時內因症狀太輕或迅速改善者，根據舊有規範未給予rt-PA治療，後來有約27-32%會惡化到殘障或死亡^(21,22)。NINDS最近發表rt-PA對輕微中風病人可能仍有幫助⁽²³⁾ (D, level 2-)。另有新的報告使用rt-PA於症狀迅速改善的病人可能仍有顯著效果⁽²⁴⁾ (D, level 2-)。
5. 過去曾中風及合併糖尿病的病史在研究設計上為安全起見加以排除。加拿大曾有報告rt-PA治療對先前已有殘障之病人可幫助恢復中風前狀態，但死亡率也相對較高⁽⁴⁾ (C, level 2+)。治療與否應由醫師審慎評估。
6. 使用rt-PA於治療孩童及未滿18歲之青少年方面，目前僅有散在性病例報告並無較大規模之臨床試驗報告⁽²⁶⁻²⁸⁾ (D, level 3)，治療與否應由醫師審慎評估。
7. 年齡超過80歲之老人在以前之研究被排除在外。但越來越多證據顯示年齡 \geq 80歲仍有不錯的恢復程度⁽²⁹⁻³¹⁾ (C, level 2+)，研究建議老年不應單獨成為被排除條件，而應與中風嚴重度等其他指標通盤考慮。

1.5.3 血液稀釋法(Hemodilution)

血容比(hematocrit)降低正常值的15%以上可減少血液粘稠度、並略為增加腦血流，但是過去數個大型的等容積性血液稀釋療法之臨床試驗並未肯定其治療效果⁽³²⁾。高容積性血液稀釋療法可能使腦浮腫惡化，注射Dextran-40時需注意其中含有5%葡萄糖。歐美的腦中風治療規範皆不推薦血液稀釋療法^(33,34)。

1.5.4 抗凝血劑治療 (Anticoagulation)

缺血性腦中風初期的抗凝血劑肝素/heparin治療(含傳統的肝素、低分子量肝素/low molecular weight heparin)及類肝素/heparinoids等藥)經過許多臨床試驗及重複的統合分析，皆未顯示其臨床效果，即使稍有療效也被其出血性副作用抵消。幾乎所有發表的指引皆不建議一般性或常規性使用(general or routine use)此類藥物治療急性缺血性腦中風^(4,34-37)。應用於少數特別狀況的治療則另當別論。抗凝血劑可有效治療某些腦中風併發症，如深部靜脈血栓及肺栓塞症

(pulmonary embolism)，但也可能增加顱內出血的機會。抗凝血劑用於治療進行性腦中風(stroke-in-progression)之臨床效果也未經證實^(34,36)。腦中風第一天大約有20-40%的病人症狀惡化，臨床上習慣使用肝素治療，但是出血性併發症的機會卻大於其可能的臨床效果。三個使用隨機分組的低分子量肝素臨床試驗結果顯示，對於進行性腦中風，皆無預防及治療效果，神經學症狀惡化率在10%左右⁽³⁶⁾。

因為早期使用抗凝血劑並不會降低死亡率，所以肝素，包括未分段的肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素或類肝素，並不建議常規使用在急性缺血性腦中風病人^(1,37,38) (A, level 1+)。可以使用皮下注射未分段的肝素、低分子量肝素或類肝素，來預防有潛在危險發生深部靜脈血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的急性缺血性腦中風，也要知道配合非藥物預防DVT發生。在減少發生肺栓塞的好處並未被證明過。這類藥的好處也要衡量其產生全身及腦內出血的風險 (A, level 1+)。雖然有些證據發現：皮下注射固定劑量未分段的肝素可以減少缺血性腦中風病人的早期復發，但它的好處被同時增加發生出血的併發症所抵消。因此使用未分段的肝素不建議用來減少死亡的危險、腦中風相關的罹病率、或預防腦中風病人的早期復發(A, level 1++)。因為依目前證據其療效不顯著且會增加出血之併發症，劑量調整未分段的肝素不建議使用在急性腦中風（前48小時）之降低死亡率、罹病率或早期復發腦中風(B, level 2-)。急性腦中風的治療使用高劑量低分子量肝素或類肝素，在減少死亡率、罹病率或早期復發腦中風方面並無好處或壞處，因此不建議使用在這些目的用途(A, level 1+)。雖然低分子量肝素(dalteparin)在高劑量時對心房纖維顫動(atrial fibrillation)預防可能有效，但是並未比aspirin有效。因為易於服用，所以aspirin(不是dalteparin)被建議用在治療各種不同腦中風的類型(A, level 1++)。有持續性或偶發性心房纖維顫動及缺血性腦中風病人，建議使用調整劑量的warfarin (目標INR是2.5；範圍為2.0-3.0) 治療(A, level 1++)。有持續性或偶發性心房纖維顫動及缺血性腦中風病人，但不能服用口服抗凝血劑病人，建議使用aspirin 325 mg/天 (A, level 1++)。

1.5.5 神經元保護劑(Neuroprotection)

截至目前為止，並無任何一種神經元保護劑經人體試驗被證明有臨床效果，因此現階段並不建議使用此類藥物治療急性缺血性腦中風^(33,34)。

參考文獻

1. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
2. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: a randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL; Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology; American Stroke Association. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002;33:1934-1942.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e409-e449.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
7. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
8. 連立明, 陳俊榮, 陳威宏, 葉建宏, 汪漢澄, 許維志, 徐榮隆, 吳令治, 謝欣如, 邱浩彰。使用組織胞漿素原活化劑靜脈注射治療急性缺血性腦中風之初期經驗。台灣醫學 2000;4:379-387。
9. 翁文章, 陸仁安, 陳昌明, 胡漢華, 連立明, 陳俊榮, 邱浩彰, 鍾國屏, 郭泰宏, 安茂沅, 張谷州, 陳廷耀, 劉嘉為。台灣急性缺血性腦中風的靜脈注射血栓溶解劑治療。Taiwan Crit Care Med 2001;3:112-120.
10. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36:916-923.
11. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 9: Acute stroke. *Circulation* 2005;112:IV-111-IV-120.
12. Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, Herholz K, Markus HS, Martínez-Vila E, Niederkorn K, Schellinger PD, Seitz RJ; EFNS. EFNS guidelines on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:1271-1283.
13. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
14. Rowley HA. Extending the time window for thrombolysis: evidence from acute stroke trials. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:575-587.
15. Davis SM, Donnan GA, Butcher KS, Parsons M. Selection of thrombolytic therapy beyond 3 h using

- magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2005;18:47-52.
16. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DM, Selman WR, Lewin JS. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology* 1999;212:325-332.
 17. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, Gonzalez RG, Lev MH. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR* 2006;27:20-25.
 18. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, Dillon W, Warach S, Broderick J, Tilley B, Sacks D; Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109-e137.
 19. Furlan A. Intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *Cleve Clin J Med* 2004;71:S31-S38.
 20. Lisboa R, Jovanovic B, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2866-2871.
 21. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497-2499.
 22. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
 23. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
 24. Baumann CR, Baumgartner RW, Gandjour J, von Büdingen HC, Siegel AM, Georgiadis D. Good outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis despite regressing neurological symptoms. *Stroke* 2006;37:1332-1333.
 25. Foell RB, Silver B, Merino JG, Wong EH, Demaerschalk BM, Poncha F, Tamayo A, Hachinski V. Effects of thrombolysis for acute stroke in patients with pre-existing disability. *CMAJ* 2003;169:193-197.
 26. Shuayto MI, Lopez JL, Greiner F. Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke. *J Child Neurol* 2006;21:604-606.
 27. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology* 2001;57:157-158.
 28. Nowak-Göttl U, Auburger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD, Ries M, Schlegel N. Thrombolysis in newborns and infants. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl 1):112-116.
 29. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus <80 years of age--a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006;35:572-580.
 30. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
 31. Berrouschat J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old ($>$ or $=80$ years) stroke patients. *Stroke* 2005;36:2421-2425.
 32. Asplund K. Hemodilution in acute ischemic stroke: Cochrane database of systematic reviews, Vol. 4 Cochrane Library 2005.
 33. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA, Feinberg W, Mayberg, M. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-1904.

34. European Stroke Initiative (EUSI): Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 3):1-33.
35. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119:300S-320S.
36. Adams HP Jr. Progressive Review: Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:856-861.
37. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000;31:1770-1778.
38. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review). *Stroke* 2002;33:1925-1926.

2

腦中風危險因子防治指引：高血壓

2.1 高血壓與中風或心血管疾病之相關性

血壓的高低與發生中風或其他心血管疾病之風險，為一連續性之關係。一般而言，平均血壓每增加10mmHg，中風之危險性即增加30%^(1,2)。高血壓的定義是人訂出來的，為避免混淆，聯合國衛生組織/國際高血壓學會準則委員會（WHO/ISH Guideline Committee）與美國全國聯合委員會（Joint National Committee，JNC 7）一致建議：成人正常血壓為收縮壓<120mmHg及舒張壓<80mmHg，正常偏高血壓為收縮壓介於120-139mmHg之間或舒張壓介於80-89mmHg之間，第一期高血壓是指收縮壓介於140-159mmHg之間或舒張壓介於90-99mmHg之間，第二期高血壓是指收縮壓≥160mmHg或舒張壓≥100mmHg⁽³⁾。

中風或其他心血管疾病之危險度，除依據血壓之輕、中、重度外，必須同時考慮是否存在相關血管危險因子、中風或心臟病等。危險程度之分類如表1。依據Framingham資料，追蹤高血壓病人10年，屬輕度危險群者，未來10年發生重大心血管意外之危險小於15%，中度危險群者為15-20%，高度危險群為20-30%，而超高危險群之危險度則超過30%。因此，有高血壓而且併有危險因子者，已屬中度以上危險群，必須嚴格控制血壓，避免中風或其他心血管疾病之發生^(4,5)(Class I, Level of Evidence A)。

在2007年歐洲高血壓學會（ESH）與歐洲心臟學會（ESC）共同擬訂之歐洲高血壓治療指南中⁽⁶⁾強調JNC 7的「高血壓前期」，對於糖尿病、腦中風或心肌梗塞的患者而言是高血壓，但對無其他危險因子的人而言應視為正常血壓。而一個病患即使血壓落在正常範圍內（120/80mmHg），但若已有數個高危險因子同時存在，此時仍建議用降血壓藥物。

2.2 高血壓之治療原則

治療高血壓病人的目標，為降低中風及冠心症之發生率及死亡率。治療高血壓時，也應同時治療或控制其他已知之危險因子，如吸煙、肥胖、高血脂或糖尿病等，如此，可使預防中風及冠心症之療效更為顯著。輕度高血壓者，若改變生活形態、戒煙、減輕體重、限制鹽分攝取、增加有氧運動等，可降

低高血壓10mmHg左右⁽⁷⁻¹⁰⁾(Class I, Level of Evidence A)；至於中度或高度高血壓者，除改變生活形態外，必須使用抗高血壓藥物，若使用單一藥物仍未有效控制血壓時，可考慮同時使用多種抗血壓藥物，以便取得加成之降壓效果^(11,12)(Class I, Level of Evidence A)。

治療高血壓之準則，美國全國聯合委員會（JNC）於2003年5月發表之建議重點為：

1. 年齡大於50歲、收縮血壓高於140mmHg，是心血管疾病的重要危險因子。
2. 年齡大於70歲，血壓從115/75mmHg開始計算，每增加20/10mmHg，罹患心血管疾病的風險即加倍。
3. 當收縮壓120-139mmHg或舒張壓80-90mmHg時，就應視為高血壓之前兆，需要改變生活習慣，以促進健康，預防心血管疾病。
4. 大部分單純的高血壓病患，應先使用或併用Thiazide類利尿劑，而某些高危險病患，可從其他類抗血壓藥物開始投藥。
5. 大部分高血壓病患，終需服用兩種以上藥物，以達到理想的控制目標；一般病患血壓控制到低於140/90mmHg，糖尿病及慢性腎病患血壓更應嚴格控制在小於130/80mmHg。
6. 如果血壓比控制目標高出20/10mmHg，就必須考慮從合併兩種藥物開始投予治療，通常其中一種會選擇Thiazide類利尿劑⁽³⁾(Class I, Level of Evidence A)。治療高血壓之流程，如表2所示。

治療對策方面，JNC 7強調優先考慮利尿劑。然而歐洲高血壓指南⁽⁶⁾則主張在平等的基礎上對症選擇藥物，認為利尿劑、 β -受體阻滯劑、ACE抑制劑(ACEI)、鈣拮抗劑，血管緊張素II受體拮抗劑(ARB)作為初始或維持治療藥物都是合適的，降壓治療應根據患者血壓水準、危險因素、靶器官損害及伴隨臨床疾病，選用更適宜的降血壓藥。

2.3 高血壓藥物之選擇原則

目前常用高血壓藥物之藥理作用機轉為：

1. 利尿劑Diuretic。主要作用為因利尿作用增加血中鈉離子排出，及降低心臟之輸出量。
2. 乙型交感神經接受體阻斷劑(Beta-blocker)。主要作用在心臟之 β 腎上腺素

受體，使心跳變慢及降低心臟之輸出量，同時也可作用於腎臟減少renin之釋出，和抑制中樞腎上腺素之分泌。Beta-blocker之優點為解除焦慮、減低心跳，缺點為不能用於氣喘病或房室傳導阻滯病人。

3. 甲型交感神經接受體阻斷劑（Alpha-blocker）。主要作用在 α 腎上腺素受體，而產生血管擴張，降低全身血管阻力，達到降壓效果。優點為可改善血脂異常和解除攝護腺肥大症狀⁽¹³⁾，缺點為易造成姿態性低血壓，與鈣離子阻斷劑（calcium channel blocker）併用時，此副作用更為明顯，因此不宜用於 aortic stenosis 病患。
4. 鈣離子阻斷劑（calcium channel blocker，CCB）。主要作用於週邊血管，可降低週邊血管阻力，達到降壓效果，其次作用於腎臟，有利尿作用。此藥物之優點為適用於冠心症或糖尿病病人，缺點對心臟衰竭病人和心臟傳導阻礙（heart block）者不適用。
5. 血管收縮素（Angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI）或血管收縮素 II 拮抗劑（Angiotensin receptor blocker，ARB）。直接作用在週邊血管，降低週邊血管阻力，達到降低血壓之作用，其次作用在腎臟，有利尿作用。此藥為目前最安全有效之藥物，可有效降低心衰竭及腦中風之罹病率及死亡率⁽¹⁴⁻¹⁷⁾（Class I, Level of Evidence A），對糖尿病之腎臟病程也有抑制作用⁽¹⁸⁻²⁰⁾（Class I, Level of Evidence A），但是此藥不適用在高血鉀症、懷孕和雙側腎動脈狹窄病人。

至於，各類常用降高血壓藥物之臨床試驗結果，可作為選擇藥物之依據，如表3。

對於中風病人之高血壓控制，JNC建議使用Diuretic及ACEI。使用Diuretic之原因为：(1)Diuretic為目前所有降血壓藥物中，最便宜而且有效的。(2)低劑量每天使用25-50mg hydrochlorothiazide或12.5-25mg chlorthalidone，產生痛風之機會很低，而且在TOMHS⁽²¹⁾（Class I, Level of Evidence A）報告中，產生性功能障礙之機率與控制組相較，並無差異性。(3)因使用利尿劑，而產生代謝異常副作用，利尿劑比CCB或ACEI稍高，但是追蹤使用利尿劑之糖尿病病人，與使用CCB或ACEI相較，並沒有增加心臟血管疾病之人數⁽²²⁾（Class I, Level of Evidence A）。至於ACEI使用於初次中風預防之臨床試驗報告更多；HOPE臨床試驗，使用Ramipril 10 mg qd較placebo更有效降低中風之發生率⁽¹⁷⁾（Class I, Level of Evidence A）；但ALLHAT⁽²²⁾（Class I, Level of Evidence A）試驗顯示，

在初次中風預防上，使用Diuretic或CCB比ACEI多降低15%中風發生率，但此種差異未達統計學意義；至於，再次中風之預防，PROGRESS⁽²³⁾(Class I, Level of Evidence A)指出，Diuretic（Indapamide）與ACEI（Perindopril）同時合併使用，能有效地降低中風發生率達43%。至於ARB對預防中風而言，LIFE⁽²⁴⁾(Class I, Level of Evidence A)臨床試驗，使用ARB較β-blocker更有效降低中風之發生率。總而言之，對預防中風而言，適當控制血壓，比改善內皮細胞功能等理論，更為重要。因此，不論初次或再次預防，都應使用Diuretic為第一考量，並且劑量宜用低劑量25-50mg hydrochlorothiazide，若結果仍未達到理想降壓效果時，可考慮添加ACEI或CCB。

英國高血壓學會 (British Hypertension Society)在2006年6月訂立的NICE Guidelines(表4)，將高血壓患者依年齡之不同，而有不同的用藥建議。NICE Guidelines把高血壓患者分為〔高腎素〕(<55歲)及〔低腎素〕(>55歲)。年齡大於55歲之患者，優先血壓用藥為CCB或Diuretic；而小於55歲之患者，優先血壓用藥為ACEI或ARB。再者，若血壓控制未達理想，則可考慮ACEI（或ARB）加上CCB或是ACEI（或ARB）加上Diuretic之合併治療。若血壓仍高則可考慮ACEI（或ARB）+CCB+Diuretic之合併治療。若血壓還是無法控制，則在ACEI（或ARB）+CCB+Diuretic之外，考慮添加Alpha-blocker或Beta-blocker或其他類型之Diuretic⁽²⁵⁾(Class I, Level of Evidence A)。

日本高血壓學會 (Japanese Hypertension Society) 在2002年訂立的高齡人口(>65 Y/O)血壓控制原則⁽²⁶⁾(表5)(Class I, Level of Evidence A)，建議第一步驟之血壓用藥為CCB或ACEI(或ARB)或Diuretic。經過2-3個月之後，若血壓之控制未達理想，則可將CCB、ACEI(或ARB)、Diuretic選兩種搭配使用。若合併兩種藥物使用仍未達理想，則將CCB、ACEI(或ARB)、Diuretic三種併用來控制血壓。至於Alpha-blocker及Beta-blocker則依照病人之情況酌予使用。

2.4 急性中風時高血壓之處理

急性缺血性腦中風時，血壓之增高，可提高腦血流量，改變腦組織之缺血狀態。美國中風學會建議，急性缺血性腦中風期間，收縮血壓在220mmHg以上或舒張血壓在120-140mmHg時，應使血壓慢慢下降10-15%。若舒張血壓超過140mmHg時，可使用靜脈點滴Sodium nitroprusside，並監控血壓，慢慢下降10-15%⁽²⁷⁾(Class I, Level of Evidence C)。若使用抗凝血劑或血栓溶解劑tissue

plasminogen activator (t-PA) 治療時，血壓應控制在180/105mmHg範圍內，血壓在此範圍內，不會造成腦部二度傷害^(28,29)(Class I, Level of Evidence B)。美國中風學會 (American Stroke Association) 對於血栓溶解劑 (t-PA) 治療前後之血壓控制，建議使用Labetalol或 Nicardipine或Nitroprusside等藥物來控制血壓，並密集監測血壓 (表6)。

對於急性出血性腦中風時，美國中風學會建議的血壓控制詳見於表6⁽³⁰⁾(Class IIb, Level of Evidence C)，若收縮血壓在200mmHg以上或平均動脈血壓在150mmHg以上時，應持續靜脈滴注降血壓藥物並每5分鐘監測血壓。若收縮血壓在180mmHg以上或平均動脈血壓在130mmHg以上，臨床上懷疑或有腦壓升高之證據時，應監測顱內壓，並同時使用間歇性或持續性靜脈滴注降血壓藥物，維持大腦灌注壓在60-80mmHg以上。若收縮血壓在180mmHg以上或平均動脈血壓在130mmHg以上，臨床上並沒有腦壓升高之證據時，應考慮使用間歇性或持續性靜脈滴注降血壓藥物來溫和地控制血壓（平均動脈血壓在110mmHg或目標血壓在160/90mmHg左右），同時每15分鐘檢查病人。

急性中風時，70%病人的血壓會升高，此時之高血壓是中風的原因或結果，仍有爭議；但是，過高或過低的血壓，均是預後不良之指標^(31,32)(Class I, Level of Evidence A)；如此，過高的血壓或過低的血壓，也許是需要治療的。小規模的臨床試驗ACCESS，使用Cardesartan來治療急性腦中風之病人，發現實驗組之預後比對照組好；不過，治療血壓的好處，是降低心臟病之發生，而不是中風⁽³³⁾(Class I, Level of Evidence A)。急性中風時，過高的血壓應予治療，但是多高的血壓才需要治療，目前仍缺大型臨床試驗佐證。

2.5 結論

1. 高血壓是中風多重危險因子中最重要的，而且是可以治療的，控制高血壓，可有效預防初次或再次中風。**(Class I, Level of Evidence A)**
2. 若以預防中風為主要目的時，選擇降高血壓藥物，應先考慮Diuretic，另外，添加ACEI可達加成效果。若因為副作用之緣故，無法使用Diuretic或ACEI時，可考慮使用CCB或ARB。**(Class I, Level of Evidence A)**
3. 急性中風時，降低血壓是很危險的，避免過度降低血壓，使用tPA時，必須把血壓控制在180/105mmHg左右，避免造成腦組織二度損傷。**(Class I, Level of Evidence B)**

4. 長期高血壓之治療，血壓應控制在140/90mmHg之下，有糖尿病危險因子之病人，應更為嚴格，血壓宜控制在130/80mmHg(**Class I, Level of Evidence A**)；控制高血壓時，應注意病人之耐受度，特別是頸動脈狹窄嚴重之病患(**Class II b, Level of Evidence C**)。
-

參考文獻

1. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50:272-298.
2. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-1807.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
4. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-1187.
7. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657-667.
8. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
9. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-843.
10. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083-2093.
 11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
 12. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kocher MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, Ramirez EA, Henderson WG, for The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328:914-921.
 13. Pool JL. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pract Suppl* 1994;74:13-17.
 14. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting- enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
 15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
 16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-168.
 17. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardio- vascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
 18. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P; American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S80-S82.
 19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
 20. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, Greene T, Douglas JG, Lash J, Randall O, Rogers N, Smith MC, Massry S; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-1643.
 21. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study

- (TOMHS). Hypertension 1997;29:8-14.
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997.
 23. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041.
 24. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London; Nice, 2007.
 26. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). Hypertens Res 2006; 29 Suppl:S1-S105.
 27. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003;34:1056-1083.
 28. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.
 29. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38:1655-1711.
 30. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update. Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 2007;38(6):2001-2023.
 31. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. Stroke 2002;33:1315-1320.
 32. Ahmed N, Wahlgren G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. J Intern Med 2001;249:467-473.
 33. Schrader J, Rothemeyer M, Luders S, Kollmann K. Hypertension and stroke--rationale behind the ACCESS trial. Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors. Basic Res Cardiol 1998;93 Suppl 2:69-78.

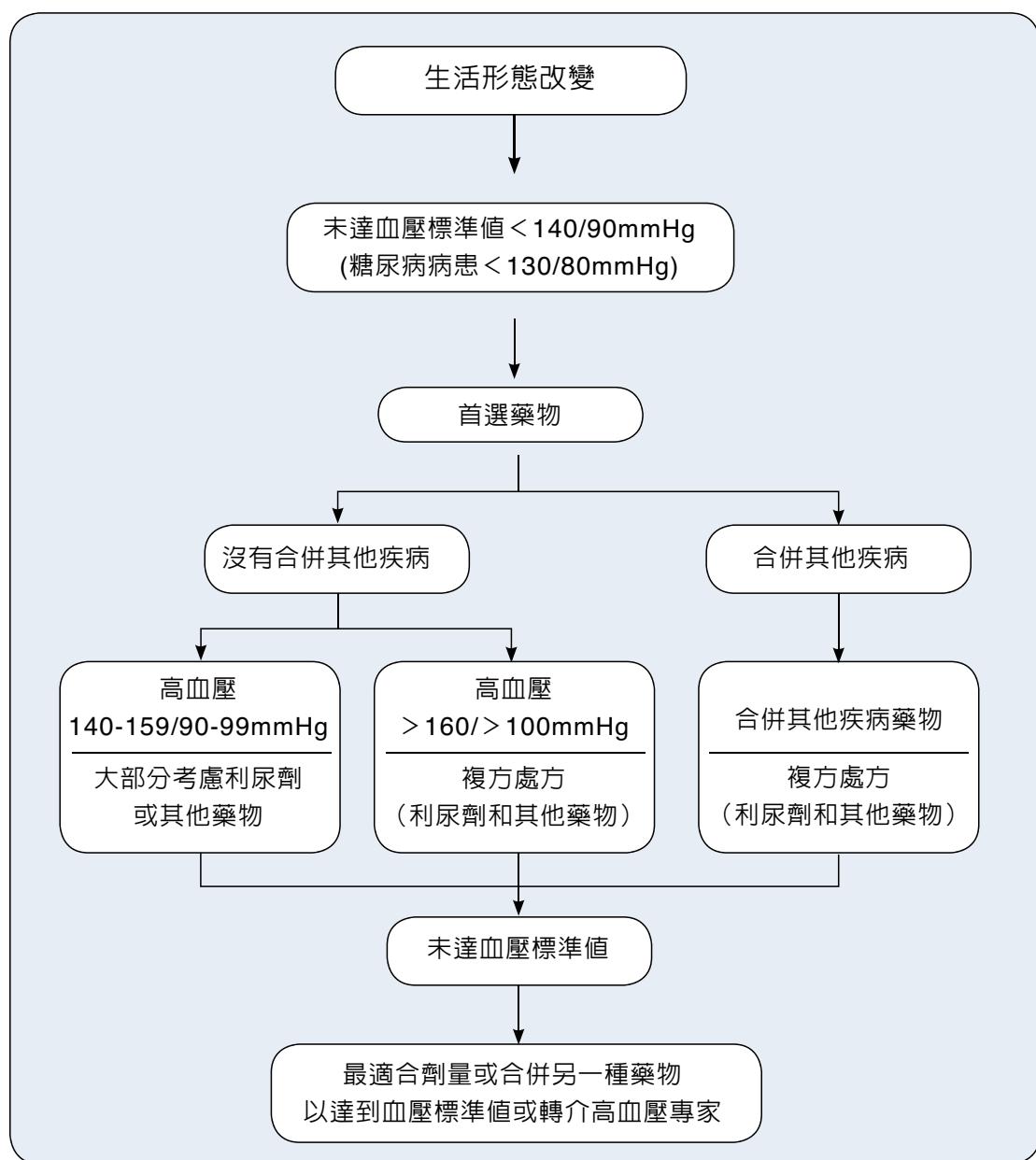
表1 危險族群分類與治療

危險因子 嚴重度	血壓 (mmHg)		
	140-159/90-99	160-179/100-109	$\geq 180/110$
0	+	++	+++
1-2	++	++	++++
≥ 3 or 糖尿病 or 周邊 血管病變	+++	+++	++++
中風或冠心症	++++	++++	++++

+ : 輕度危險群 ++ : 中度危險群 +++ : 高度危險群 +++++ : 超高危險群

J of Hypertension 2003;21:1011-1053

表2 治療高血壓之流程

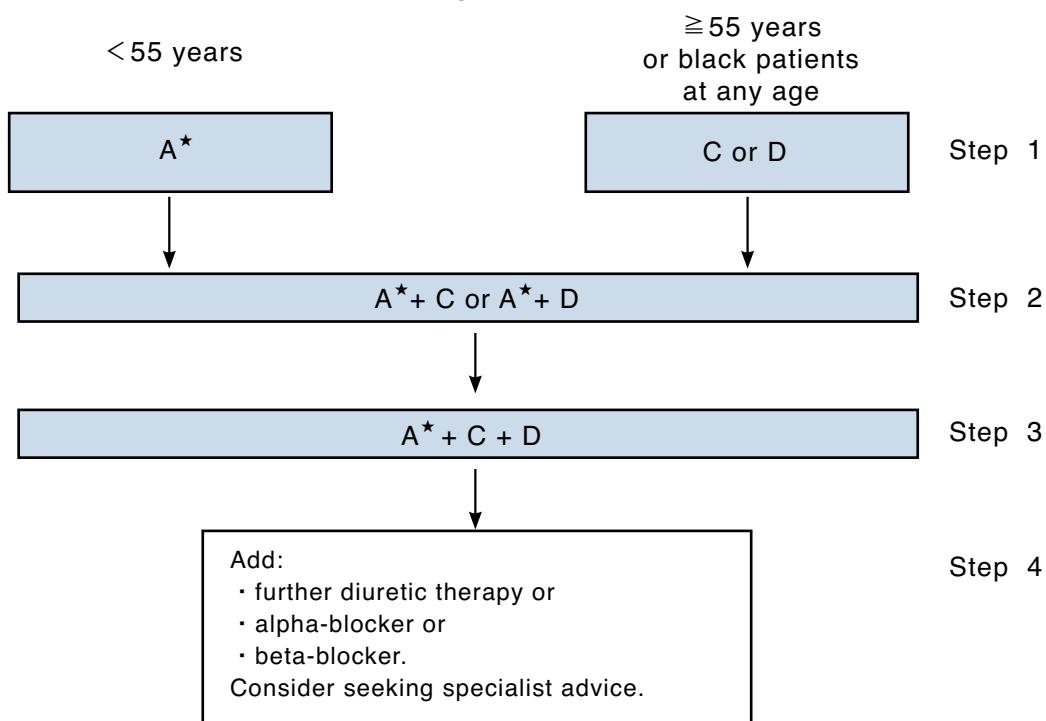


JAMA 2003;289:2560-2572

表3 臨床試驗推薦及使用降血壓藥物之建議

強制適應症	建議藥物						
	Diuretic	AB	BB	CCB	ACE1	ARB	臨床試驗
中風	◎				◎		PROGRESS. Lancet 2001.
心臟衰竭	◎		◎		◎	◎	ACC/AHA heart failure guideline. Circulation 2001.
心肌梗塞後			◎		◎		ACC/AHA post-MI guideline. J Am Coll Cardiol 2003.
冠心症高危險群	◎		◎	◎	◎		HOPE. N Eng J Med 2000. LIFE. Lancet 2002. ACTION. Lancet 2004.
糖尿病				◎	◎	◎	ADA guideline. Diabetes Care 2003.
慢性腎病					◎	◎	NKF Guideline. Am J Kidney 2002.
攝護腺肥大		◎					Pool. Br J Clin Pract 1994.

表4 英國高血壓學會建議之NICE guideline

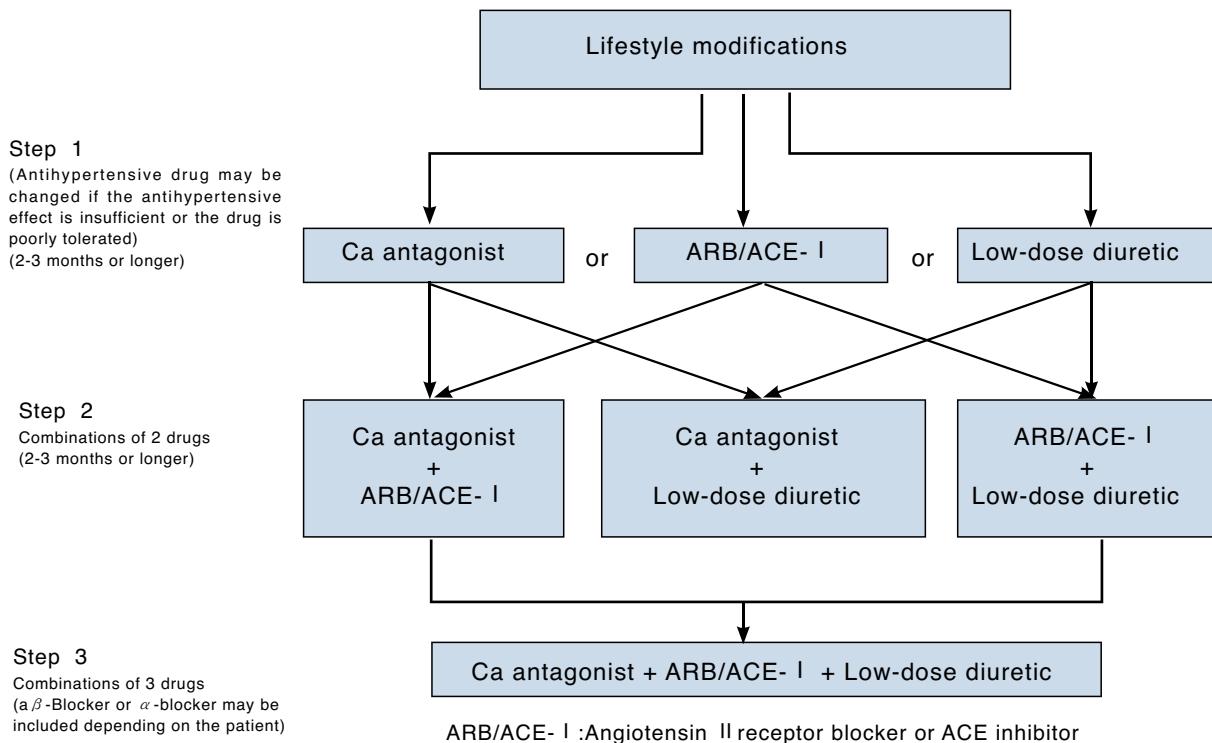


A=ACE inhibitor(*or ARB if ACEi-intolerant); C=calcium-channel blocker;

D=thiazide-type diuretic. Beta-blockers are not a preferred initial therapy for hypertension but are an alternative to A in patients <55 years in whom A is not tolerated, or contraindicated (includes women of child-bearing potential). Black patients are only those of African or Caribbean descent. In the absence of evidence, all other patients should be treated according to the algorithm as non-black.

National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: Nice, 2007.

表5 日本高血壓學會對高齡人口血壓控制之建議原則



Hypertens Res 2006 Aug; 29 Suppl: s1-s105

表6 急性缺血性中風之血壓控制

Indication that patient is eligible for treatment with intravenous rtPA or other acute reperfusion intervention

Blood pressure level

Systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg

Labetalol 10 to 20 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat × 1;

or

Nitropaste 1 to 2 inches;

or

Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up by 2.5 mg/h at 5- to 15-minute intervals, maximum dose 15 mg/h; when desired blood pressure attained, reduce to 3 mg/h

If blood pressure does not decline and remains >185/110 mm Hg, do not administer rtPA

Management of blood pressure during and after treatment with rtPA or other acute reperfusion intervention

Monitor blood pressure every 15 minutes during treatment and then for another 2 hours, then every 30 minutes for 6 hours, and then every hour for 16 hours.

Blood pressure level

Systolic 180 to 230 mm Hg or diastolic 105 to 120 mm Hg

Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg;
 or
 Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min
 Systolic >230 mm Hg or diastolic 121 to 140 mm Hg
 Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg;
 or
 Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min;
 or
 Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up to desired effect by increasing 2.5 mg/h every 5 minutes to maximum of 15 mg/h
 If blood pressure not controlled, consider sodium nitroprusside

Stroke 2007 May;38(5):1655-1711

表7 治療自發性腦出血病人血壓升高之建議指引

1. If SBP is >200mmHg or MAP is >150mmHg, then consider aggressive reduction of blood pressure with continuous intravenous infusion, with frequent blood pressure monitoring every 5 minutes.
2. If SBP is >180mmHg or MAP is >130mmHg and there is evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider monitoring ICP and reducing blood pressure using intermittent or continuous intravenous medications to keep cerebral perfusion pressure >60 to 80mmHg.
3. If SBP is >180mmHg or MAP is >130mmHg and there is not evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider a modest reduction of blood pressure (eg, MAP of 110mmHg or target blood pressure of 160/90mmHg) using intermittent or continuous intravenous medications to control blood pressure, and clinically reexamine the patient every 15 minutes.

SBP indicates systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

Stroke 2007 Jun;38(6):2001-2023

3

腦中風危險因子防治指引：糖尿病

3.1 前言

根據2006年世界衛生組織的報告，糖尿病診斷是依據靜脈血漿的血糖數值檢測，必須空腹血糖值高於或等於126mg/dl 或給予葡萄糖2小時後高於或等於200mg/dl。世界各國成年人的第2型糖尿病盛行率不同，台灣20-79歲第2型糖尿病的盛行率為5.8%；其中65歲以上男性為7.8%，女性為19.6%⁽¹⁾。第2型糖尿病人罹患心臟血管疾病的風險較常人高，也是中風的獨立危險因子，中風的機會約增加2-3倍^(2,3)。

3.2 糖尿病患之中風預防

目前對於糖尿病患中風預防的資料大多是來自於初次中風預防的研究⁽⁴⁾，即研究對象大部分是不會發生中風的糖尿病患。因此對於曾經發生過中風的糖尿病患，目前之處理建議其依據大多是來自未發生過中風的糖尿病患的研究。

目前建議以積極的方法控制糖尿病患的多重危險因子：包括血糖、血壓、血脂、及微蛋白尿的控制，可以降低心臟血管疾病的發生⁽⁵⁾。這些方法包括生活型態改變以及藥物使用。

3.2.1 血壓控制

糖尿病患血壓嚴格控制在130/80mmHg以下可以顯著的降低44%中風的發生⁽⁵⁾以及34%心臟血管疾病及死亡的發生⁽⁶⁾。雖然大多數的研究並無法降低血壓到130/80mmHg以下，研究顯示血壓降低到120/80mmHg對糖尿病患仍舊有降低心臟血管疾病的好處^(7,8)。雖然所有主要的降血壓藥物都可以使用，且大多數糖尿病患需要一種以上的血壓用藥，許多研究顯示angiotensin-converting enzyme inhibitor或是angiotensin receptor blocker可以減緩糖尿病腎病變的進行。如無禁忌症，建議糖尿病血壓用藥應優先選擇這兩類的藥物⁽⁹⁾。

3.2.2 血脂控制

根據目前的研究證據顯示糖尿病患血脂必須嚴格控制，建議使用statin治療，低密度膽固醇的治療目標為100mg/dl以下⁽⁴⁾。

3.2.3 血糖控制

糖尿病患控制血糖是否可以預防包括中風在內的心血管事件^(4,9)，雖然有一些研究顯示有此趨勢，但統計上未達到顯著意義⁽¹⁰⁾。控制血糖可以有效降低糖尿病患的微小血管的併發症，如視網膜、腎臟、及周邊神經病變⁽¹¹⁾。

針對糖尿病族群且合併血管事件的PROactive研究之次分析顯示，曾經發生中風的族群使用pioglitazone組(15-45mg/d) 較安慰劑組能有效降低中風再發以及減少心血管事件發生的趨勢⁽¹²⁾。

對於曾經發生過中風的糖尿病患，目前建議以運動、飲食控制、生活型態改變作為初始治療；無法控制血糖時，再加上口服降血糖藥物、或是注射胰島素將血糖控制在正常範圍，HbA1c控制在7%以下^(9,13)。

3.2.4 抗血小板藥物

糖尿病患其血小板活化的情況較非糖尿病患嚴重。巨集分析雖然證實包括中風在內的高危險族群服用阿斯匹靈可以減少25%血管事件的發生，但對於合併糖尿病的高危險族群使用阿斯匹靈的效果較低⁽¹⁴⁾。對於曾經有缺血性中風或是暫時性腦缺血的糖尿病患應該使用低劑量的阿斯匹靈(75-162 mg/d)來預防心血管疾病的發生⁽⁹⁾。

在CAPRIE研究針對曾經發生血管事件且合併糖尿病族群的次分析顯示使用clopidogrel (75mg/d) 較aspirin (325mg/d) 更能有效降低心血管及出血事件的發生⁽¹⁵⁾。

有關糖尿病患預防中風復發的建議如下

1. 糖尿病患血壓需要嚴格控制，**angiotensin-converting enzyme inhibitor**或是**angiotensin receptor blocker**可以減緩糖尿病腎病變的進行，應優先選擇這兩類的藥物⁽⁹⁾ (**Class I, Level of Evidence A**)。
2. 糖尿病患血脂需要嚴格控制，建議使用**statin**治療，低密度膽固醇的治療目標為100mg/dl以下 (**Class I, Level of Evidence A**)。
3. 糖尿病患嚴格控制血糖到正常範圍，可以有效降低微小血管的併發症 (**Class I, Level of Evidence A**) 及減少心血管事件發生 (**Class IIa, Level of Evidence B**)。中風後若不使用胰島素之糖尿病患，可使用**pioglitazone**控制血糖 (**Class IIa, Level of Evidence B**)。建議HbA1c控制在7%以下 (**Class IIa, Level of Evidence B**)。

4. 糖尿病患者在缺血性中風後，建議使用aspirin治療(75–162 mg/d)來預防心血管疾病的發生 (Class I, Level of Evidence A)。clopidogrel (75mg/d) 較 aspirin (325mg/d) 更能有效降低心血管及出血事件的發生 (Class IIa, Level of Evidence B)。

3.3 急性中風後血糖之處理

依據不同的定義，40-70%急性中風病患會出現血糖上升的情況(>110 mg/dl 或更高)⁽¹⁶⁾，此現象可能是糖尿病(已知或先前未被診斷)或是壓力所引起。高血糖會增加梗塞的範圍，其機轉可能是乳酸聚積、自由基形成、及glutamate的釋出而造成神經細胞死亡。不論先前有無糖尿病，急性期血糖上升其預後較差，會增加中風後的死亡率，且對於日後的功能恢復也較差⁽¹⁶⁾。在急性心肌梗塞及重症病患，使用胰島素積極控制血糖在正常範圍(80-110mg/dl)對於預後有明顯助益⁽¹⁷⁾。

2007年發表的GIST-UK研究，是目前針對急性中風後控制高血糖唯一完成的隨機試驗，該研究顯示急性中風後合併有高血糖(6-17mmol/l；中位數值7.8 mmol/l)，一組以靜脈注射胰島素24小時，來控制血糖在4 - 7 mmol/l (72-126 mg/dl)，與對照組(鹽水注射)比較90天的死亡率兩組並無差異⁽¹⁸⁾。此一研究因為收案困難而提前結束，且兩組24小時的血糖差異只有0.57 mmol/l，因此仍然沒有回答中風後積極控制血糖是否對預後有幫助之疑點。

臨床上在急性中風後，應該要監測血糖數值，儘量避免靜脈注射dextrose 或是其它會使血糖上升的藥品。急性中風後目前並無證據提供高血糖的起始治療數值，美國中風學會建議血糖超過140mg/dl⁽¹⁹⁾，歐洲中風組織則建議血糖超過180mg/dl⁽²⁰⁾給予胰島素治療，儘量控制血糖在正常範圍。使用胰島素治療時須監測血糖，要避免低血糖事件的發生。血糖低於50mg/dl可使用靜脈注射dextrose或是10-20%葡萄糖。

有關急性中風後血糖處理的建議如下

1. 急性中風後，應該要監測血糖數值(Class IIa, Level of Evidence C)。
2. 急性中風後高血糖應給予胰島素治療(Class IIa, Level of Evidence C)。
3. 血糖低於50mg/dl可靜脈注射dextrose或是10-20%葡萄糖(Class IIa, Level of Evidence C)。

參考文獻

1. Pan WH, Yeh WT, Chang HY, Hwu CM, Ho LT. Prevalence and awareness of diabetes and mean fasting glucose by age, sex, and region: results from the Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996. *Diabet Med* 2003;20:182-185.
2. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116-123.
3. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared to persons without diabetes. *Stroke* 2007;38:1739-1743.
4. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzen I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
8. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, Nathan D, Vinicor F, for the American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S28-S32.
9. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2004;27:S1-S143.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
11. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-309.
12. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive. *Stroke* 2007;38:865-873.
13. 中華民國糖尿病學會. 2006第2型糖尿病照顧指引。http://www.endo-dm.org.tw/dia/dia_book.asp
Accessed on October 13, 2008.
14. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
15. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.

16. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
17. G Van den Berghe, P Wouters, F Weekers. Intensive Insulin therapy in Critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
18. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
19. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
20. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.

4

腦中風危險因子防治指引：血脂肪

4.1 前言

腦中風病人的血脂肪尤其是膽固醇，在以往較少為神經科醫師所重視。此主要原因在於之前的報告包括著名的Framingham研究，都顯示血液中膽固醇含量與腦中風疾病之間並無顯著關聯⁽¹⁾。可是，自從1994年第一個大型的降血脂新藥statin的4S臨床試驗結果發表⁽²⁾，及後續CARE (1996年)⁽³⁾、LIPID試驗(1998年)⁽⁴⁾，皆發現經降低膽固醇的治療後，除了可顯著減少心血管疾病的發生外，腦中風發生的比率，亦有減少之趨勢。顯示研究者須重新再檢討高膽固醇與腦中風發生之關係。時至今日已有相當多的證據顯示，不僅使用降血脂藥statin甚至某些fibrate，可以顯著減少腦中風的發生。而血脂肪與腦中風的關係亦在更深入的研究，並且依不同的腦中風類型及人種之差異來分析，發現其有正向關係的存在。在此情勢下，提供參考原則給神經科及從事腦中風預防工作的其他科別醫師，以作為積極使用降血脂藥物於腦中風預防工作之依據，應是恰當的時機。

4.2 血脂肪與腦血管疾病的相關性

在過去的研究中，已提供了充分的證據，支持血液中的膽固醇成份，是造成血管漸進粥樣硬化，併發冠心動脈及周邊血管阻塞的重要因子。研究同時也發現，個別的膽固醇成份包括高、低密度膽固醇及三酸甘油脂等，與血管漸進阻塞的關聯更為強烈；其或是扮演緩解(高密度膽固醇)，或是加劇血管粥樣硬化(低密度膽固醇)的發生。然迄今在腦中風疾病的病因研究中，雖已累積相當的證據支持膽固醇之量與腦血管疾病的相關性，但確切的結論卻仍未能建立起來。

1995年發表的一篇報告，統合分析(meta-analysis)了先前共45個研究中的45萬名對象，平均追蹤約16年後，發現腦中風的發生與總膽固醇量之間並無特別關聯⁽⁵⁾。但稍後另一篇統合分析共12萬5千個中國及日本人的研究，則發現個人血液中總膽固醇含量愈低者，缺血性腦中風發生率有愈少之趨勢，然而在膽固醇總量低於178 mg/dl後，反而有出血性腦中風稍增之趨勢⁽⁶⁾。此研究結果部份相似於1989年曾發表的MRFIT研究，針對35萬名中年男性，其中的研究對象因腦中風疾病而死亡者，發現其血液中膽固醇的含量亦有較高的現象⁽⁷⁾。至於低

膽固醇量與出血性腦中風增加之相關性，雖亦可見於部份以東方人為研究對象之小型報告中⁽⁸⁾，然而在近幾年陸續發表之大型國際降膽固醇藥物試驗研究，亦包括以東方人為對象者，經統合分析其中之9萬名參加者，在將膽固醇總量降低至相當程度後，仍未見到有出血性腦中風增加之趨勢⁽⁹⁾。所以此低膽固醇與出血性腦中風是否相關，仍有待進一步之研究來釐清。

在近年的研究中，亦有針對個別的膽固醇成份與缺血性腦中風的關係，提出報告。這些報告指出低密度膽固醇量含量與缺血性中風的發生有關⁽¹⁰⁾。其中較引人注意的是法國的報告，其指出除了低密度膽固醇量增高，發生腦中風之危險性亦增高外，更觀察到不同的腦中風亞型包括大血管型腦梗塞及小洞型腦梗塞，皆較對照組有更高比率的病人出現高膽固醇現象⁽¹¹⁾。而近期日本人的Oyabe研究，也顯示出高密度膽固醇含量長期偏低的人較會發生各種類型的腦中風⁽¹²⁾。

比較過去研究膽固醇與腦中風關係之"負向"，與現在之"正向"的結論，分析造成此差異的原因在1. 早期的許多研究，都以尋求證實冠心動脈疾病與膽固醇關係為目標，而附帶研究腦血管疾病，因此選擇的對象以好發冠心動脈病之中年人(55歲至60歲)為主。這些病人所發生的腦中風，有較高的機會是與心臟病相關的類型，此有異於近期之研究，以病人好發梗塞性中風之年齡約65歲至70歲為主。2. 在早期的研究中，並未依照腦中風之不同病理原因及類型，來分開作比較。而近期的研究，則進一步比較出血性與缺血性腦中風，甚至區分缺血性腦中風為大血管、小血管、及心因性腦栓塞類型來作比較；更分析血液中膽固醇之高、低密度膽固醇等成份，便逐漸突顯出其相關性之存在。預期在未來更多的研究結果發表後，或許會有更肯定的答案。

4.3 血脂肪的治療與腦血管疾病之預防

醫界在statin藥物的使用於臨床治療前，雖曾證實包括飲食控制、植物油的使用及降膽固醇藥fibrin acid等的使用，皆可達到部份降低血脂肪及減少心血管疾病的目標，但卻無助於降低腦中風的發生率⁽¹³⁾。此種情況直到1994年的4S (simvastatin)藥物臨床試驗發表後才有進一步的結果出現。而後隨CARE (pravastatin)、LIPID (pravastatin)試驗的相繼發表，除確認此類藥物對曾經發生過冠心動脈阻塞性疾病的預防復發，有顯著成效；且病人的血液中膽固醇含量在高量(4S)、中或正常量(CARE、LIPID)情況下，皆有同樣效果。此外，對

其他血管阻塞性疾病如腦中風的發生率，亦呈現減少之趨勢。然而，此觀察結果雖正向且部份亦達統計學上顯著的意義，仍無法代表所有的腦中風病患。主因這些研究對象相對於一般常見的腦中風病人而言，太過年輕，也有太高比率為男性，且病人皆有心臟病，其有高血壓者又相對太少。

2002年的HPS (simvastatin)試驗結果的發表⁽¹⁴⁾，進一步驗證了之前statin對預防腦中風發生之觀察。此試驗顯示使用statin的整組病人，除了腦中風發生有顯著減少外(使用simvastatin及使用安慰劑之10,269及10,267人，各有4.3%及5.7%發生腦中風，其相對危險率降低約25%)。若針對腦中風之型態作進一步分析，更顯示出對缺血性腦中風之發生率降低達30%。在HPS試驗中，值得注意的是，兩組對象中各有約34.8%的病人並未有心臟病，亦有不少病人之膽固醇值是在傳統定義的正常值範圍內(小於200 mg/dl)。此試驗結果除揭露傳統用來定義高膽固醇值(≥ 200 mg/dl)，並用以作為治療介入、或尋求其與血管性疾病相關的標準值有修正的必要；另外也進一步暗示statin藥對於減少腦中風的發生，或許並非因為降低血液中所含膽固醇量之作用而已。稍後於2003年發表的ASCOT(atorvastatin)試驗⁽¹⁵⁾又證實statin藥於預防腦中風發生之成效。此試驗選擇高血壓的病人，兼具有多項心血管疾病的致病危險因子，在追蹤期滿3年即因觀察到使用statin者有減少27%(相對危險降低率)腦中風發生的顯著成效，而得以提早結束試驗。ASCOT研究的意義在於：它首度證實了使用statin對具有多重腦中風危險因子的病人，進行腦中風首次預防的可行性。

Statin藥物之使用於心血管疾病”復發”的預防，在歷經多年的試驗，而取得了正面的結論後。亦鼓舞神經科醫師的加入研究，以尋求了解其對腦中風復發預防的效果。於2004年發表的報告⁽¹⁶⁾，分析參與之前HPS試驗的對象中，曾發生過腦中風但未曾有過冠心動脈疾病的1,820個受試者，雖發現使用statin可顯著降低其主要血管事件之發生達23%(相對危險降低率)，但對病人腦中風復發的預防，則無顯著的成效(使用simvastatin及使用安慰劑者，各有10.4%及10.5%發生復發性腦中風)。接著於2007年發表的SPARCL試驗⁽¹⁷⁾，則有令人振奮的結果。在參與試驗的4,731個有腦中風或暫時性腦缺血過去史的病人，分組使用安慰劑或高劑量的atovastatin(80mg)比較下。於5年期間服用statin藥者其中風之復發率較安慰劑組減少達23%(相對危險降低率；使用atovastatin組有11.2%而對照組有13.1%發生腦中風)，此試驗首次證實了statin藥在腦中風復發的預防成效。

除了statin藥以外，於1999年發表的VA-HIT⁽¹⁸⁾試驗，也為血脂肪的治療與腦中風的預防更添加了一塊版圖。它首次證實另類的降血脂藥gemfibrozil，亦可在升高了高密度膽固醇成份後，同時降低腦中風的發生。綜合這些經由降低血液中膽固醇的含量後，可減少腦中風發生的事實，亦進一步提供相當的證據，說明高膽固醇血症與腦中風的發生兩者間存在相當密切的關係。

4.3.1 腦中風病人的血脂肪之非藥物治療原則

非藥物之治療其重要性絕不亞於藥物治療，而必須合併執行，其通則為

1. 飲食治療

增加蔬菜、水果、不飽和脂肪酸及高纖維食物的攝取，多使用植物油並限制飽和脂肪酸、膽固醇的攝取總量。

2. 體重控制及規律運動

以6個月內降低10%體重為目標，並能維持之。選擇運動應重質量而非重強度，即要適度而持之有恆，不要僅偶一為之，又一鳴驚人。

3. 生活習慣的改變、戒除吸煙、酗酒的習慣

改變原來長坐少動的生活型態如：多爬樓梯以替代坐電梯、車停於稍遠停車場以爭取步行空間等。並絕對停止吸煙及改善飲酒過量尤其是喝烈酒之習慣。

4.3.2 具有各種不同腦中風危險因子病人之血脂處理原則

1. 高齡化

2002年所發表的PROSPER(pravastatin)試驗結果⁽¹⁹⁾，雖顯示statin藥可減少高齡者(70-82歲)之整體心血管疾病的發生率，但卻未能證實可降低腦中風的發生率，而使用pravastatin者，又觀察到其出現癌症之機率顯著增加。後續於2004年發表的HPS試驗(simvastatin)次族群分析之結果⁽¹⁶⁾，卻顯示不論是大於70歲之病人或其他年齡層病人，皆有一致性的25%(相對危險降低率)之降低腦中風發生率。於2007年所發表的SPARCL試驗⁽¹⁷⁾，其受試者的平均年齡為63歲，除了顯示許多高齡者使用statin藥有減少腦中風發生之成效外，病人因癌症而死亡的比率並未增加。又依2007年發表的一篇報告⁽²⁰⁾，統合分析過去各個試驗中之51,351個年長者(60歲以上)病人，結論為使用statin藥可降低24%的腦中

風發生率(由10%至35%)；而與安慰劑組比較後，使用statin藥病人的癌症發生率為1.06(OR, 0.95~1.18)，其微量增加並未達統計學之顯著性。不過因長期的使用statin藥，確會減少人體細胞內氧化還原酵素ubiquinone(Co-enzyme Q10)的合成⁽²¹⁾，而干擾粒線體內之電子傳遞作用，並帶來更多的氧化壓力。此或許與癌症甚至慢性心肌病變的生成有關，然此假說仍需待未來更多的研究釐清。此外，尚須注意的是一篇剛發表的報告⁽²²⁾，分析於SPARCL試驗中使用大劑量atorvastatin(80mg)者有出血性腦中風顯著增加之現象，而提出在膽固醇值降低至相當程度時，腦出血的機率會隨著年齡之增加而遞增，此亦提醒臨床醫師需留心使用statin於高齡者之治療。

由以上之分析可結論：

一年老者若出現高血脂，則應積極治療以降低腦中風發生的危險性。**(Class I, Level of Evidence A)**

一年老者之膽固醇值若稍高並曾罹患腦中風，或具有其他危險因子者，亦可考慮給予低至中劑量statin藥物以作為中風復發之預防。**(Class I, Level of Evidence B)**

一雖有部份研究指出使用statin藥需注意相對增高的癌症發生率，然經使用者之統合分析，仍無證據支持這個觀察，然對長期使用statin藥物之年老者，仍需小心監測。**(Class IIa, Level of Evidence B)**

2. 高血壓

高血壓的治療是迄今已證實之最有效降低腦中風的發生及其復發的方法。然而高血壓的病人常合併有左心室肥大、高血脂、糖尿病、抽煙、及肥胖等危險因子，而需共同治療。於2002年發表的ALLHAT-LLT試驗⁽²³⁾，以10,355個有高血壓且低密度膽固醇異常(100~189 mg/dl)的病人為對象，評估其使用pravastatin或其他降血脂藥物，來預防心血管疾病發生的效果。結果顯示pravastatin組雖能夠有效降低LDL，但對心血管疾病包括腦中風的預防，並未較其他降血脂藥有更多好處。在稍後發表的ASCOT試驗中⁽¹⁵⁾，則針對使用不同抗高血壓藥物治療高血壓的兩組病人，這些病人亦合併有三項以上會造成心血管疾病發生之危險因子，包括某些病人有膽固醇稍高(但亦有正常者)。在使用atorvastatin後，發現使用statin組及安慰劑組各有1.7%及2.4%病例發生腦中風，

statin使用組之絕對危險率降低為0.73%($p=0.024$)。與此相似的結果亦出現於HPS試驗中⁽¹⁴⁾，同時使用simvastatin治療之8,457名高血壓患者。這些結果對照於2002年ALLHAT試驗結果，顯示出對具有多項心血管疾病危險因子的高血壓病人，使用statin藥以預防腦中風發生之可行性；亦揭露out statin藥之減少腦中風的發生，作用並非僅因為膽固醇的降低，而可能與其他pleiotropic效用有關。

由以上之分析可結論：

- 高血壓的病患若合併有高膽固醇血症，應積極使用降膽固醇藥物來預防腦中風的發生。**(Class I, Level of Evidence A)**
- 高血壓的病患若合併三項以上心血管疾病的危險因子，包括左心室肥大、心電圖異常、糖尿病、週邊血管疾病、暫時性腦缺血、55歲以上男性、微蛋白尿、抽煙、及心血管疾病，應考慮使用降膽固醇藥物來預防腦中風，縱然病人之膽固醇值是在正常情況下。**(Class IIa, Level of Evidence B)**。

3. 糖尿病

糖尿病的病患是可以經由降血脂藥物尤其是statin的使用，得到最多好處的族群之一。此顯著降低心血管疾病包括腦中風等，首先見於HPS之臨床試驗(使用simvastatin 40mg之2,978名及使用安慰劑之2,985名糖尿病患者各有5.0%及6.6%發生中風，絕對危險降低率1.6%)⁽¹⁴⁾。此研究更進一步發現，對未曾發生過心血管疾病的糖尿病患者，使用statin來預防首次腦中風的發生，亦有顯著成效(使用simvastatin40mg之2,006名及使用安慰劑之1,976名無心血管疾病過去史之糖尿病患者，各有4.0%及5.8%發生中風，絕對危險降低率1.8%)。於2004年發表的CARDS⁽²⁴⁾及2005年發表的TNT試驗⁽²⁵⁾，更進一步顯示糖尿病的病患，縱然在膽固醇值稍高或接近正常情況下，亦有這些好處。CARD試驗顯示，使用atorvastatin10mg之1,428位及使用安慰劑之1,410位糖尿病患者，各有1.5%及2.8%發生中風，其絕對危險降低率為1.3%，相對危險率降低約48%；而TNT試驗中，使用高劑量atorvastatin組(80mg)較使用低劑量組(10mg)，更能減少受試者腦中風的發生(其危險降低之OD=0.75; 95% CI= 0.59-0.96; $p=0.02$)。然而值得注意的是，這些好處的出現或許與糖尿病患者之HDL濃度有關，在CARDS及TNT試驗中，出現降低心血管疾病的原因，可能是病人在試驗之初皆有較高之HDL值(分別為54及47mg/dl)；而在出現負向結果的ASCOT、TIMI 22試驗中^(15, 26)，病人在參加試驗之初，其平均之HDL值明顯偏低(皆小於40mg/dl)。此外，使用藥物之種類亦與試驗結果可能相關，比如某些可以顯著升高HDL作用之藥如

simvastatin、rosuvastatin，其提升HDL之效果，也許與4S試驗之成功有關，而pravastatin在大多數的試驗中，因未表現出提升HDL之效果，因此其於糖尿病患者的心血管疾病之預防效果較不顯著。

由以上之分析可結論：

一糖尿病患者若出現高血脂則一定要積極控制，而服用statin藥是最好的選擇。

(Class I, Level of Evidence A)。

一糖尿病患者在膽固醇值稍微偏高或正常的情況下，亦應給予statin作初次腦中風的預防。(Class I, Level of Evidence A)。

一糖尿病患者使用statin可一併考慮病人的高密度膽固醇狀況，對於高密度膽固醇偏低者($<40\text{mg/dl}$)，可選擇較有提升高密度膽固醇之niacin、gemfibrozil或statin藥物。(Class IIa, Level of Evidence B)。

(附註：台灣健保局全民健康保險降血脂藥物給付規定—糖尿病患者其血中總膽固醇值 $\geq 200\text{mg/dl}$ 或低密度膽固醇值 $\geq 130\text{mg/dl}$ ，建議要給予藥物治療，其治療目標為總膽固醇值 $<160\text{mg/dl}$ 及低密度膽固醇值 $\leq 100\text{mg/dl}$ 。如已達治療目標得考慮減量至最低有效劑量，並持續追蹤治療)。

4. 冠心動脈病

早期的三個statin藥物試驗包括4S、CARE、LIPID，皆以曾發生過冠心動脈病者為對象，其結果不僅顯示statin能顯著降低冠心動脈病的發生，而分析研究對象在試驗進行中腦中風的發生率，亦顯示長期使用statin有降低腦中風發生的趨勢(從4S之30%，CARE之27%至LIPID之19%的相對危險降低率)。這種降低腦中風發生率的趨勢，在之後的MIRACL試驗以冠心動脈病病人為對象⁽²⁷⁾，及HPS試驗之65%有冠心動脈病病人的結果分析中，亦得到進一步的證實。然而statin藥在冠心動脈病發作後的短期使用，卻無助於減少其腦中風發生的效果。近期的一篇論文統合分析過去12個試驗，共13,024個冠心動脈病人，於病發14天內立即給予statin藥，雖然能預防短期(4個月)內冠心動脈病的復發，但卻無助於隨後可能伴隨的腦中風的發生⁽²⁸⁾。但值得注意的是另有二項以冠心動脈病初發時，立即給予statin藥治療之MIRACL(atorvastatin)⁽²⁹⁾、SYMPHONY(statin)試驗⁽³⁰⁾，顯示statin藥治療雖無助於改善冠心動脈病發作之預後，但卻戲劇性的出現降低伴隨心肌梗塞後的腦中風的發生率達47-51%(相對危險降低率)。此項結果之合理解釋咸信可能係因statin藥在急性期可以安定左心室，減少栓塞的產

生，而表現出降低腦血管栓塞性中風的合併出現。近期發表的臨床試驗如2005年的TNT⁽²⁵⁾，更進一步顯示出高劑量的atorvastatin (80mg)，除了能顯著地預防冠心動脈病的復發，亦有顯著地預防腦中風發生之效果，而更加堅定statin藥於發生過冠心動脈病病人的使用角色。

由以上之分析可結論：

- 若病人曾發生過冠心動脈病者，應給予statin以預防腦中風的發生，且不論病人的膽固醇值是高或低。(Class I, Level of Evidence A)
- 在冠心動脈病發作的急性期中，可考慮立即給予statin以降低腦中風，尤其是腦栓塞合併發生的機會。(Class IIa, Level of Evidence B)。

5. 頸動脈或顱內動脈狹窄症

內頸動脈狹窄是一個腦中風發生的重要危險因子，尤其在超過50%狹窄時。此外，研究亦顯示當血管內膜厚度IMT值漸增時，其伴隨發生心血管疾病的機會亦漸增⁽³¹⁾。雖然內頸動脈狹窄的發生原因，並不必然因高血脂所造成的，而且出現內頸動脈狹窄的病人，也不必然會伴隨著高血脂症。然statin藥因具有許多降血脂以外之作用包括：透過血管內皮細胞的合成NO以調節各種血管因子之分泌、改變血液中及粥樣斑塊中LDL成份的分佈、減少巨噬細胞的激發、以及平滑肌細胞的增生，並藉metalloproteinase的增量來穩定粥樣斑塊，所以自始便予人厚望，而希望藉它來改善病人嚴重的內頸或椎、基底動脈狹窄，以降低腦中風的發生率。有關此方面的研究，最著名的為2001年發表的ASAP(atorvastatin)⁽³²⁾，2002年的ARBITER (atorvastatin)試驗⁽³³⁾，及近期的HYRIM (fluvastatin)試驗⁽³⁴⁾。其結果顯示相對於傳統治療，某些statin確實可以明顯減少血管內膜增厚，甚至逆轉其變化。此兩研究配合先前已報告之ACAPS (lovastatin)⁽³⁵⁾、PLACI-II (pravastatin)⁽³⁶⁾、KAPS (pravastatin)⁽³⁷⁾研究，已隱然在醞釀針對腦中風預防的新觀念：即以顱內外血管之粥樣硬化嚴重程度來決定statin的使用，而非僅依膽固醇值。依2004年發表統合分析9萬個試驗對象的結果⁽³⁸⁾，顯示LDL的降低與IMT的減少有強烈的相關性，甚至計算出LDL每降低10%，其一年平均會降低IMT 0.73%之結果。Statin藥的使用甚至對已接受了頸動脈內膜剝離手術的人，亦有防止其再狹窄之好處。而於2007年發表的METEOR/rosuvastatin)試驗⁽³⁹⁾，顯示其亦對僅具低的心血管疾病危險因子的一般中年人，有緩解其頸動脈內膜增厚甚至既存粥樣硬化之功效。

由以上之分析可結論：

- 對於頸動脈高度狹窄的病人，除使用已確認的頸動脈內膜剝離手術或支架置放治療外，若有中等以上狹窄但尚未達到需執行介入性治療之閾值，可考慮給病人statin藥，並密切追蹤其頸動脈粥樣硬化之變化。(Class I, Level of Evidence A)。
- 對於顱內動脈高度狹窄的病人，目前並未有確認的血管介入性療法，因此可以考慮給予病人statin藥，並定期追蹤其動脈粥樣硬化及狹窄之變化。(Class I, Level of Evidence B)。
- 上述二點之建議，因為目前仍未列為健保使用降血脂藥物之原則，因此建議在給予statin藥之前，需一併考慮病人是否有高血脂之狀況後施行，但未來或許在更多研究結果發表後，會產生更寬鬆使用條件之共識。(Class IIa, Level of Evidence B)。

6. 曾經發生過出血性腦中風

膽固醇值的偏低與出血性腦中風的發生，似有相當程度的關聯。此觀察雖迄今仍未證實，然而過去的公衛調查顯示，特別是針對亞洲東方人，的確呈現相當的證據，但須待未來進一步的研究來釐清。statin藥因具有顯著的降膽固醇作用，尤其是降LDL(低密度膽固醇)的作用，是否會因大幅降低膽固醇的結果而增加腦出血的機率，則一直為學者所密切關切。近年來，雖然研究者對過去以statin來預防冠心動脈病的受試者進行統合分析^(9,38,40)，發現膽固醇特別是低密度膽固醇的降低，並未有造成出血性腦中風增加之現象。然近期所發表的SPARCL試驗，以曾發生過腦中風的病人為試驗對象，卻發現使用大劑量atorvastatin藥(80mg)，雖然可減少五年內腦中風復發的機率，但使用atorvastatin藥者，卻較使用安慰劑者有顯著增加出血性腦中風之現象(全部4,731個研究對象中，使用atorvastatin組有55人而使用安慰劑組有33人發生出血性腦中風，兩組差異之P<0.001；而使用atorvastain及安慰劑組之病人，其平均膽固醇值各為72.9及128.5mg/dl)。此出血性腦中風顯著增加的原因經進一步分析後⁽²²⁾，發現似乎不在於膽固醇值是否降太低，而是與選擇的對象中，部份對象是屬危險族群有關，包括(1)病人的舊中風類型是腦出血型或小血管空洞型梗塞者；(2)年老的病人；(3)病人在試驗期間其血壓控制較不佳者；(4)男性的中風病人。這些次族群病人有較高機會在高劑量statin藥使用期間，出現出血性腦

中風。雖然本篇報告部份釐清出血性腦中風的發生與膽固醇藥物的使用及血液中膽固醇量的降低無關，然其間之關係仍是不容忽視，臨床醫師仍須謹慎的使用。

由以上之分析可結論：

- 對曾發生過出血性腦中風或小血管空洞型梗塞的病人，在合併有高血脂時須積極的使用降血脂藥物治療。而若所選擇的藥物為statin時應以一般的劑量控制至相當的程度。臨牀上不建議使用高劑量statin或將膽固醇降至太低之程度。**(Class IIa, Level of Evidence B)**
- 使用較高劑量降血脂藥物治療病人時，若病人同時合併有高血壓病時，血壓的控制應特別注意，一般的要求是控制在**JNC-7 stage 2 hypertension** 以內(**systolic BP <160mmHg, diastolic <100mmHg**)。**(Class IIa, Level of Evidence B)**

4.4 結語

血脂肪與腦中風關係的研究，在研究者依不同的腦中風類型，及區分族群來進一步研究後，已有愈來愈多證據顯示其為重要的腦中風危險因子。而後續的研究亦顯示，某些腦中風類型與低密度膽固醇值偏高，及高密度膽固醇值長期偏低有關。於近年的許多臨床試驗，包括使用能提升高密度膽固醇之fibrate藥，或以降低膽固醇為目標之statin藥，都顯示對心血管疾病包括腦中風等的預防有顯著成效。此效果縱然在使用者的血液中膽固醇值僅稍高、甚至正常情況下仍可發現。未來仍有待更多國際大型的腦中風預防試驗的結果發表，才能確認statin針對腦中風疾病，或合併其他主要血管阻塞性疾病之預防成效。另外，釐清statin與其它預防腦中風藥物，如抗血小板藥之相互影響或加強作用，亦是未來需要研究的課題。

參考文獻

1. Wolf PA, D' Agostino RB. Epidemiology of Stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1998;1:3-28.

2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;336:1001-1009.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
5. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
6. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-1807.
7. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-910.
8. Yano K, Reed DM, McLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20:1460-1465.
9. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
10. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, Spence JD, Doig G, Wolfe BM. Lipids and stroke. *Arch Neurol* 1996;53:303-308.
11. Amarenco P, Elbaz A on behalf of the GÉNIC investigators. Hypercholesterolemia as a risk factor for brain infarction. Case control study from GÉNIC. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 4) Reference 100.
12. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S, Nakagawa H; Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke* 2003;34:863-868.
13. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 1995;155:50-55.
14. Heart Protective Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protective Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multi-centre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
16. Heart Protective Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-767.
17. SPARCL Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
19. Shepherd J, Blaauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M,

- Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
20. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:879-887.
 21. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007;7:S154-S167.
 22. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggrasive Reduction in Cholesterol Levels Study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
 23. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
 24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
 25. LaRosa J, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Sheperd J, Wenger N; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
 26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfaffer MA, Skene AM; for the Pravastatin or Atovastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infaction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
 27. Schwartz GG, Olsson AG, Exekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
 28. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, Kayikcioglu M, Arntz HR, den Hartog FR, Veequer NJ, Colivicchi F, Dupuis J, Okazaki S, Weight RS, Bucher HC, Nordmann A. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295: 2046-2056.
 29. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, Ezekowitz M, Chaitman BR, Leslie SJ, Stern T; MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690-1695.
 30. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, McGuire DK, Moliterno DJ, Verheugt FW, Weaver WD, Califf RM; SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Sibrafiban vs Aspirin to Yield Maximun Protection From Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087-3095.
 31. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systemic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
 32. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-581.
 33. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial

- Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-2060.
34. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis* 2005;178:387-397.
 35. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B., for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-1688.
 36. Crouse JR 3rd, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II): a clinical trial with atherosclerosis outcome. *Am J Cardiol* 1995;75:455-459.
 37. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.
 38. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systemic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
 39. Crouse JE, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O' Leary DH, Grobbee DE, Bots ML, METRO Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METRO Trial. *JAMA* 2007;297:1344-1353.
 40. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.

5

腦中風危險因子防治指引：凝血疾病與 缺血性腦中風

5.1 前言

凝血疾病是包括一群泛指由於不同種類之凝血機能改變，導致血栓形成之疾病⁽¹⁾。在美國，每年約有200萬人死於各種動脈或靜脈栓塞或其併發症，其中80%至90%是可以被查出原因，而超過50%之病人被證實是患有各種不同的先天性或後天性之凝血疾病⁽¹⁻³⁾。至於在亞洲或台灣，關於凝血疾病在各種動脈或靜脈栓塞失調之情形卻較少被提及。種族因素在凝血疾病中應有深遠之影響，例如Factor V Leiden mutation是西方人種中最常見之凝血疾病，但是在台灣卻是非常罕見；另外非裔黑人之鐮狀貧血亦為其種族之特有。所以究竟不同的先天性或後天性之凝血疾病，在亞洲種族中各種動脈或靜脈栓塞失調所扮演之角色和份量如何，目前並未如西方國家一般清楚。

雖然凝血疾病在各種動脈或靜脈栓塞失調中常常被提及，但是卻很少被系統化地研究，例如在諸多腦中風或心肌梗塞之大型流行病學研究中，凝血疾病幾乎不會被列為參數於其中被正面研究⁽²⁾，所以有關於凝血疾病對常見之動脈或靜脈栓塞失調之學理，例如腦中風或心肌梗塞，特別是亞洲地區，幾乎只是依據以社區或醫院為基本之中小型臨床研究為主。究其原因，應為：1. 仍然被普遍認為只有在低血流速的血管如靜脈才會致病；2. 檢驗費用單價過於昂貴，很少研究會將凝血系統有關因子和蛋白等項目作常規檢查；3. 凝血因子和蛋白之濃度和活性變化很快或大；4. 凝血檢驗異常在其他內科疾病中並不少見，卻鮮少被提及在其異常時與血管阻塞之關係；5. 認為凝血疾病機率不高而自始即放棄探求真相；6. 對必須使用抗凝血劑治療者在判讀結果時感到困難；7. 凝血檢驗項目種類繁多，無法全部檢驗；如果所檢驗之項目正常，亦無法完全排除其他凝血疾病存在；8. 服務單位沒有準備凝血檢驗項目供作使用^(1,2)。

5.2 蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III

蛋白C是一種絲氨酸蛋白酶(serine protease)，其他同類酶包括凝乳蛋白酶(chymotrypsin)、胰蛋白酶(trypsin)、彈性蛋白酶(elastase)等，這些絲氨酸蛋白酶主要功能是以絲氨酸(serine)為催化主力，對目標物結合後產生化學作用，

進行生物反應。蛋白C本身並沒有明顯活性能力，它在肝臟製造後被釋放至血液中後，必須先被血管內皮細胞上之凝血酶-血栓調節蛋白複合物(thrombin-thrombomodulin complex)轉化為活化蛋白C(activated protein C, APC)才具有生物效力。蛋白C之製造過程中，如同蛋白S、凝血因子二、七、九、和十等，需要維生素K1之協助作催化。蛋白C之基因位於染色體2q13-q14處，長11 kb。蛋白C在女性高於男性，而在停經前亦高於停經後。在出生前，蛋白C下降35%，在10歲時恢復正常濃度，並在以後每10年上升4%。在血液中，蛋白C和活化蛋白C之半衰期分別為6至8小時和20至30分鐘。蛋白C必須被活化才有功能，在腦部之微血管中，由於缺乏足夠之凝血調節素，所以蛋白C無法像在其他身體之血管於局部被活化及作用，必須依賴身體其他內皮細胞將蛋白C活化後再被循環至腦部作利用^(3,4)。

蛋白S為一個由635個胺基酸組成之蛋白酵素，與蛋白C不同之處，其原生質已經具有活性能力；另外，蛋白S不單只在肝臟製造後被釋放至血液中，內皮細胞、血小板、男性睪丸、甚至腦神經元亦可以製造和分泌蛋白S。在蛋白S於肝臟內的製造過程中，如同蛋白C、凝血因子二、七、九、和十，也是需要維生素K1之協助作催化。蛋白S基因有兩個，皆位於第3p11.1-3q11.2染色體上，為PROS1和PROS2，前者長80kb。PROS2被認為可能是錯誤基因。在血液中，正常蛋白S的活性，為70%至140%。蛋白S在女性血液中低於男性。在出生前，蛋白S只有成人35%的量，直至6個月後才達到成人量。在循環中，蛋白S之抗原濃度為 25mg/l，其中有60%之蛋白S是與cd4p蛋白結合，因此並沒有活性。另外有40%之蛋白S並沒有被結合，屬於自由狀態，所以這部份擁有生物活性^(3,4)。

抗凝血酶III為一個由432個胺基酸組成之蛋白酵素，它也是從肝臟內製造後被釋放至血液中，本身即具有活性，但是由於結構之原因造成其效力很低，若經過肝素活化後，其效力則可以增加1千倍左右。抗凝血酶III之基因位於染色體1q23-q25處，血液中之半衰期為3天，血漿濃度為0.20至0.45mg/ml，或為 $2.3 \mu M$ 。如同蛋白C和蛋白S，抗凝血酶III在出生時只有成人的三至四成的量，亦是必須待至6個月後才漸次成熟；抗凝血酶III在不同性別之間沒有差別^(3,5)。

蛋白C、蛋白S和抗凝血酶III之化學或生物特性在亞洲人群中，對比於歐美或非洲族裔，至今並沒有較特殊之差異存在。

雖然蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III抑制凝血之目標和凝血反應結果大致相同，但是其抗凝血之途徑卻互有差異。活性蛋白C在蛋白S之協助下，可以直接分解和抑制活性凝血因子五及八，從而減少凝血酶即活性凝血因子二之生成及活化；同時，也可以抑制溶血原活化抑制因子I及組織因子，緩和凝血傾向。抗凝血酶III則是將活性凝血因子九、十、十一、七和二直接去活化，所以較蛋白C更能夠直接將活性凝血因子二抑制和分解，不需要透過上游活性凝血因子五及八之抑制，才能間接地抑制活性凝血因子二⁽³⁻⁵⁾。

在美國，約0.2%人口中有蛋白C缺乏^(1,2,4)；在台灣，並沒有大型或社區調查，如以醫院資料基礎研究關於靜脈栓塞成年人之報告，健康組人士蛋白C缺乏之比例為4.0%⁽⁶⁻⁸⁾。在北美洲，歐洲及墨西哥等地區不同族群之報告中，蛋白C缺乏在缺血性腦中風之出現率由0.0%至8.2%不等，有臨床研究指稱蛋白C缺乏通常在年青人或不明原因性之腦中風比較容易出現。其致病危險率亦大不相同，從0.7至4.1倍不等。諸如研究對象之選擇、性別、年齡、合併疾病等皆可以影響結果。至於在亞洲或非洲種族之影響很少被討論，台灣高雄地區曾報告蛋白C缺乏在缺血性腦中風病人之出現率為13.5%，而對照健康組則只有3.0%；其危險率為5.29⁽⁹⁾。高血壓、糖尿病、年齡及性別對蛋白C缺乏並無任何影響⁽⁹⁾。

無論在東方或西方國家，並沒有針對蛋白S缺乏作大型流行病學之調查^(2,4)。在台灣，如以醫院資料基礎研究關於靜脈栓塞成年人之報告，健康組人士蛋白S缺乏之比例為6.4%⁽⁶⁻⁸⁾。在北美洲，歐洲及墨西哥等地區不同族群之報告中，蛋白S缺乏在缺血性腦中風中之出現率由0.0至21.2%不等^(1,2,4)，有臨床研究指稱，蛋白S缺乏通常在年青人或不明原因性之腦中風比較容易出現。其致病危險率亦大不相同，從0.9至6.3倍不等。在亞洲或非洲種族之影響也很少被討論，台灣高雄地區曾報告蛋白S缺乏在缺血性腦中風病人之為21.1%，而對照健康組，則只有8.57%；其危險率為2.86⁽⁹⁾。高血壓、糖尿病、年齡對蛋白S缺乏無任何影響，但是研究中亦發現蛋白S缺乏較常在年齡輕者出現之趨勢⁽⁹⁾。

至於抗凝血酶III，在美國中其發生率為0.02%至1.1%^(1,2,5)，唯在台灣，並沒有大型或社區調查，如以醫院資料基礎研究關於靜脈栓塞成年人之報告，健康組人士抗凝血酶III缺乏之比例為6.4%⁽⁶⁾。在北美洲、歐洲及墨西哥等地區不同族群之報告中，抗凝血酶III缺乏在缺血性腦中風中之出現率由0.0-5.2%不等

^(1,2,4)，有臨床研究指稱，抗凝血酶III缺乏是在腦靜脈栓塞和年青人族群中之缺血性腦中風扮演較重要之角色，其他之缺血性腦中風則不然。其致病危險率為從0.0至5.2倍不等。在亞洲或非洲種族之影響也是很少被討論，台灣高雄地區曾報告其危險率為少於1.0⁽⁹⁾。如同蛋白C和蛋白S，高血壓、糖尿病、年齡對抗凝血酶III缺乏無任何影響。

無論是蛋白C、蛋白S或抗凝血酶III，所有研究皆集中在靜脈栓塞治療，並沒有大型臨床研究專門針對在缺血性腦中風病患合併這些抗凝血蛋白缺乏時應有之處理，更遑論是準則，所以只有收集小型研究結果後再予以整理。在治療或預防時，應了解蛋白C、蛋白S或抗凝血酶III缺乏，其主要臨床影響應該是靜脈栓塞；若初次以缺血性腦中風作表現，亦要思考靜脈栓塞發生之可能性。因此，應與血液科醫師或血栓專家合作，綜合評估其治療計劃。

在急性期時，鑑於檢驗費用昂貴，很少病人在抵院時立即接受凝血功能檢查，並馬上知道答案，又或當結果顯示有其濃度或活性出現下降，無法排除是腦中風後之影響所產生之誤差的可能。如果有先前凝血疾病之病史，亦並非代表與當次缺血性腦中風必有關連。然而，當病人呈現有腦靜脈栓塞之症狀時，包括頭痛、顱內壓上升徵候、視乳頭水腫、局部神經缺損、癲癇或神智不清時，則可以考慮由於是腦靜脈栓塞安排作緊急處理。Einhaupl等人⁽¹⁰⁾對20位病人予以非少量份肝素(unfractionated heparin)，並調控其活化凝血激酶原時間(activated thromboplastin time)在對照組2倍以上時，病人神經功能狀況明顯恢復較優。作者其後又報告43位病人之回溯性研究，接受肝素治療之病人其死亡率較低。de Bruijn等人⁽¹¹⁾在59位病人群中比較使用nadroparin後之情形，結果沒有使用者之死亡率和不良預後皆明顯地比有接受者高，出血機率卻沒有增加。

在急性期時如果出現嚴重之凝血併發症，例如紫斑等，蛋白C或抗凝血酶III之濃縮物(concentrate)可以用來作緊急救命之用，唯應立即照會血液專家協助評估。

雖然蛋白C、蛋白S和抗凝血酶III缺乏已經知道是肢體深靜脈栓塞高危險群因子，而且蛋白C和蛋白S缺乏亦是缺血性腦中風的危險因子，然而至今仍然沒有任何研究單純根據這些凝血蛋白缺乏症在缺血性腦中風病人中如何作復發預防。一般認為預防治療應視情況而定，若果只是單純事件，可用warfarin作治療

3至6個月，之後在遇到容易產生血栓狀況時包括懷孕、產後、外傷、手術或內科疾病時再作短期預防。如果病人有先天性缺乏時，則必須先評估是否有深靜脈栓塞，如果有臨床和實驗證據支持深靜脈栓塞存在，則應安排長期抗凝血劑治療，可使用口服warfarin 並維持INR在2.5(2.0-3.0)，無效時可以增加warfarin劑量並提升INR至3.5(3.0-4.0)；如果沒有臨床和實驗證據支持深靜脈栓塞存在，則可安排長期抗凝血劑或抗血小板劑治療。如果病人有多次重複栓塞之情況，則必須安排長期抗凝血劑治療⁽¹²⁻²²⁾。

所以，在蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III缺乏合併缺血性腦中風之病人，在先前皆建議安排抗凝血劑作預防治療，卻比較容易產生出血。在近來則建議在嚴密監測下，視情況可安排warfarin或抗血小板劑作長期預防治療。

建議：

1. 在急性期時並沒有任何證據其處置有需要特別性。如果有腦靜脈栓塞之症狀時，就算有出血變形之情形，亦可以使用肝素治療(**Class IIa, Level of Evidence B**)。當沒有腦靜脈栓塞之症狀時，使用肝素治療深靜脈栓塞並非禁忌(**Class IIa, Level of Evidence B**)。
2. 預防治療應視情況而定，若果只是單純事件，可用**warfarin**作治療3至6個月(**Class IIa, Level of Evidence B**)，之後在遇到容易產生血栓狀況時包括懷孕、產後、外傷、手術或內科疾病時再作短期預防。
3. 若果病人有先天性缺乏時，則必須先評估是否有深靜脈栓塞，如果有臨床和實驗證據其存在，預防治療則應作長期抗凝血治療(**Class I, Level of Evidence A**)；如果沒有臨床和實驗證據存在，則可用長期抗凝血或血小板治療(**Class IIa, Level of Evidence B**)。
4. 如果病人有多次重複栓塞之情況，預防治療則必須作長期抗凝血治療(**Class IIb, Level of Evidence B**)。若果仍然無效時，可以會加**warfarin**劑量並提升INR至3.5(3.0-4.0)、合併阿斯匹靈(75mg/day)或二者併用(**Class III, Level of Evidence B**)。

5.3 Factor V Leiden、Factor XII Hageman trait、prothrombin G20210A mutation、congenital dysfibrinogenemia、activated protein C resistance

在美國，Factor V Leiden可以被發現在5-12%男性白人中，Factor XII

Hageman trait發生率約為1/1,000,000人口數，Prothrombin G20210A mutation在人口中佔1-2%，而直至目前，congenital dysfibrinogenemia只有300個家族報告。在歐美白人，Factor V Leiden和Prothrombin G20210A mutation是最常見的深靜脈栓塞之危險因子，例如同質(homozygous) Factor V Leiden的危險率為80倍，而異質(heterozygous) Factor V Leiden的危險率為5-16倍⁽¹⁻³⁾。在台灣，這些特別的凝血疾病並沒有大型或社區調查，如以醫院資料基礎研究關於靜脈栓塞成年人之報告，沈銘鏡等人分別在其85位和116位病人中，並沒有發現這些凝血疾病之存在^(7,8)。沈銘鏡等人在105位靜脈栓塞成年人⁽²³⁾和林正修等人⁽²⁴⁾從1,483位華人當中，也沒有發現有activated protein C resistance之案例。南台灣年輕缺血性中風小組曾經報告血小板glycoprotein Ia C807T和Ib C3550T同質異像(polymorphism)較白人為少，而且IIIa Pl(A1/A2)同質異像並沒有存在⁽²⁵⁾。

直至目前，由於在台灣並沒有被發現這些特殊凝血疾病有關案例報告，在危險因子調查時並不建議作例行性檢驗。至於將來若有個案被證實時，由於在我國或亞洲並沒有任何相關治療之研究，可以參考蛋白C等之治療方法。

建議：

1. 由於在台灣並沒有被發現有關案例報告，在危險因子調查時並不需要作例行性檢驗(**Class I, Level of Evidence A**)。將來若有個案被證實時，可以參考其他凝血蛋白缺乏症之治療方法。

5.4 抗磷脂抗體群 (Antiphospholipid antibodies family)

抗磷脂抗體群是一群自體免疫抗體，其目標物為中性或陰性磷脂和蛋白輔因子之複合物。在早期，抗磷脂抗體是在梅毒、感染和紅斑性狼瘡病人之血中被首先被發現，在漸漸了解其擁有之特性後，證實它們是可以獨立存在之凝固因子，更被發現它們與栓塞和流產有很大關連⁽²⁶⁾。至今，關於抗磷脂抗體群之研究方興未艾。在白人中，不正常抗磷脂抗體群上升之發生率為1.0至6.5%，在老年人群中比較容易有上升之現象。抗磷脂抗體群包含至少20種不同抗體，但是大部份仍然處在研究中，而比較普遍者包括有抗心臟脂抗體(anticardiolipin antibody)、紅斑性抗凝血因子(lupus anticoagulant)、和抗乙二型糖蛋白抗體(anti-beta2-glycoprotein I antibody)。

抗心臟脂抗體是抗磷脂抗體其中一種研究較清楚之抗體，認為是心臟脂

(cardiolipin)與乙二型醣蛋白結合後曝露出新抗原標記後，活化白血球所產生。關於抗心臟脂抗體在缺血性腦中風之機轉，可能作用在內皮細胞、血小板、白血球和血液中與凝血和溶血有相關之蛋白，終致產生凝血傾向。但是其真正重要性，正反雙方皆有很強之流行病學數據作支持。依據西方國家研究，在缺血性腦中風病人中其盛行率為1.0至34.0%，而在正常人則為0.0至12.0%⁽²⁷⁾。至於是否不同抗體類型與腦中風有相關性，亦是眾說紛云，目前普遍認為IgG與血栓產生比較有關。IgG-抗心臟脂抗體之盛行率約為1.0至25.3%。在亞洲，其盛行率在日本為9.5%、阿拉伯為16.4%、印度為23.0%、台灣台中為2.4%。另外，抗心臟脂抗體與缺血性腦中風之關係在年青人中比較明顯。

最近有關於抗心臟脂抗體在缺血性腦中風病人在台灣之出現率最新報告，連立明等人⁽²⁸⁾在273位居於台灣北部的首次缺血性腦中風病人中，發現高血中抗心臟脂IgG抗體在第一次發生中風之危險率為5.02。陳偉熹等人⁽²⁷⁾在432位居於台灣南部的缺血性腦中風病人中，發現不正常血中抗心臟脂IgG抗體上升在中風之危險率為2.52，並指出抗心臟脂抗體在不明原因性中風和大血管硬化阻塞之病人中比較容易上升，這情況可以解釋抗心臟脂抗體在先前研究中有出現矛盾之現象。

紅斑性抗凝血因子亦是抗磷脂抗體家族中一個重要成員，目前認為是原凝血酶(prothrombin)結構中改變曝露出新抗原標記後，活化白血球所產生。關於紅斑性抗凝血因子在缺血性腦中風之機轉，大致上與抗心臟脂抗體並無二致。另外一個特點為它可以結合並破壞原凝血酶，令凝血系統無法進行，終致出血傾向，稱為紅斑性抗凝血因子-原凝血酶症候群(lupus anticoagulant-prothrombin syndrome)。這情形在抗心臟脂抗體病患中並未出現。

抗乙二型醣蛋白抗體亦是抗磷脂抗體家族另外一個常見成員，目前認為是乙二型醣蛋白本身改變或與心臟脂結合再曝露新抗原標記後，活化白血球所產生。關於抗乙二型醣蛋白抗體在缺血性腦中風之機轉，大致上與抗心臟脂抗體和紅斑性抗凝血因子並無太大差異，諸如抑制蛋白C活性，與血栓調節蛋白之結合、活化凝固因子十二、增加凝血酶(thrombin)產生、抑制抗凝血酶III活性、增加組織因子(tissue factor)活性和量、活化血小板凝集活力、刺激內皮細胞增產原發炎物質、抑制纖維蛋白分解酵素(plasmin)產生、破壞蛋白C/抗凝血酶III之平衡。它也會合併腦出血，但卻不會干擾原凝血酶或凝血系統，可能是傷害

細端動脈所致。其盛行率在紅斑性狼瘡病患群中達到20%，但是在非紅斑性狼瘡病患群中亦有4.8至24%。

至於抗乙二型糖蛋白抗體在缺血性腦中風之出現率，在西方國家中亦不同報告。Fiallo等人在121位義大利病人中，共有21%病人其血中抗乙二型糖蛋白抗體上升；Granel等人在21位法國年青病人中，只發現1位上升。一般而言，其危險率在缺血性腦中風為14.4%，而在週邊動脈血管阻塞為8.8⁽²⁹⁾。

在亞洲地區，並沒有針對抗乙二型糖蛋白抗體異常作大型流行病學之調查。在台灣，陳偉熹等人曾經在台灣南部，以醫院資料中111位缺血性腦中風病人為基本作調查，指出不正常血中抗乙二型糖蛋白抗體上升在14.4%的缺血性腦中風病患中出現，在健康組人士並沒有人被發現在不正常上升之情形^(29,30)。

綜合而言，包括抗心臟脂抗體、紅斑性抗凝血因子、和抗乙二型糖蛋白抗體，皆屬於缺血性腦中風之危險因子，在年青人族群中也是再發性缺血性腦中風之危險因子；這些抗磷脂抗體群可以影響各組織中的各種血管。至於抗磷脂抗體群是否應該成為例行性檢查乙事，在西方國家考慮經濟效益下，只建議在年青人、不明原因性中風或有相關抗磷脂抗體群症狀才予檢測。

抗磷脂抗體群病人合併缺血性腦中風在急性期時，若果只是單純的血栓產生和血管阻塞，則可比照一般處理，沒有差異。但是在災難性抗磷脂抗體症候群(catastrophic antiphospholipid antibody syndrome, CAPS)時⁽³¹⁾，由於致病機轉和影響是多方面和層次，同時其病理變化包含自體抗體異常上升和凝血傾向增加，因此在治療時就需要多種方法合併使用。除抗凝血劑肝素之使用外，視情況需要加上免疫抑制劑或血漿清洗術。至於抗血小板劑、靜脈免疫球蛋白注射或血栓溶解劑之功效在目前並不完全清楚。

在先前之研究中，認為阿斯匹靈單獨使用無法有效降低血栓再發生，但是有三個研究指出服用抗凝血藥物warfarin卻能夠有效降低血栓再發生率，並建議凝血素國際比值(international ratio, INR)至少在2.0或以上才有顯著效果。在使用時必須注意三個事項：1. 由於在治療開始6個月內若停用，70%病人會有血栓再發生。因此必須使用足夠藥量和充份時間；2. 對於INR要維持在2.0-2.9或3.0以上仍沒有定論，但是更高之INR容易出現出血之併發症，同時INR2.0-2.9之效果亦不錯；3. 在測定INR時必須注意這些抗體可能會干擾試劑而出現錯誤結果⁽³²⁾。

然而，使用warfarin並調升INR固然減少再發率，唯出血之情形卻相對增加。也由於在經驗累積下，抗磷脂抗體群病人合併缺血性腦中風者，其以後再發率或再發之嚴重度差異頗大；同時，抗磷脂抗體群也可能透過血小板活化途徑產生血栓、老人之用藥問題等，所以WARSS/APASS被設計用來比較720位抗磷脂抗體群病人合併缺血性腦中風者，在使用warfarin(INR維持在1.4至2.8)或aspirin(325mg)後其預防治療效果之差異。結果顯示，在服用warfarin或aspirin之病人，其死亡率、缺血性腦中風再發生、暫時性腦缺血、心肌梗塞、深靜脈栓塞、肺血栓和其他栓塞事件，二者皆沒有差別⁽³³⁾。

因此，有別於先前之準則，奠定抗磷脂抗體群病人並不一定要服用warfarin作預防治療，另外可以選擇aspirin 325mg，至於常用之aspirin 100mg或者warfarin合併aspirin的效果則應該繼續研究。

aspirin能保護女性血栓產生和胎兒流失，但對男性之深層靜脈或肺血栓則無效。hydroxychloroquine可以降低紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候群血栓產生之機會。

在紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體群病患群中，也會出現出血之合併症。如是則影響使用抗凝血劑在急性期或預防中風復發之使用。根據研究指出，血小板過低症至50,000細胞/cmm其實並沒有對紅斑性狼瘡或抗磷脂抗體症候群病患群之血栓再發生有任何幫忙，即使在此血小板濃度下，這類抗體仍然構成凝血威脅。因此，除非在血小板值少於此數值下，否則使用抗凝血治療仍然有其必要性，當然臨床審慎評估和病人教育是非常重要。類固醇、抗免疫製劑或血漿交換作治療並不建議作為常規之預防治療方法⁽¹²⁻²²⁾。

建議：

1. 抗磷脂抗體群檢測並非為例行性(Class III, Level of Evidence B)，但是在年青人、不明原因中風和有抗磷脂抗體群相關症狀者則有此需要(Class IIb, Level of Evidence A)。
2. 抗磷脂抗體症候群合併器官靜脈栓塞、流產和網狀青斑，使用口服抗凝血藥物，INR維持在2.0至3.0(Class IIa, Level of Evidence B)；原因不明之缺血性腦中風或暫時性腦缺血合併抗磷脂抗體上升使用抗血小板藥物作預防(Class IIa, Level of Evidence B)。

5.5 癌症合併缺血性中風

癌症本身和治療過程皆會增加凝血傾向和血栓產生之危險，癌症病人發生血栓為一般人之7倍。腺癌、淋巴瘤為最常見合併缺血性腦中風之癌症。血栓發生機轉包括增加凝血酶、第十凝血因子、血小板凝集、白血球表面對原凝血因子之結合、纖維蛋白原、von Willebrand 因子、漿素抑制因子、活化抗磷脂抗體等；或減少蛋白C、蛋白S等。另外在癌症治療期間，抗癌藥物、處理、血管內插管物、感染等亦增加血栓產生之機會^(34,35)。

因此，在癌症被發現後和在治療期間，興起是否有必要作預防治療之爭論。在先前之研究和經驗，並不支持在癌症病患中為了預防凝血和血栓發生，在病人可能亦有出血傾向之危險下，而冒著有出血危險之可能，使用抗凝血劑。在最近，美國胸腔學院建議在癌症情況較差之病人，由於容易發生靜脈血栓，帶來很大併發症和醫療費用，建議使用肝素作短期預防治療，甚至加上warfarin作長期預防。雖然靜脈栓塞確實減少，死亡率也下降，至於缺血性中風之發生率，並沒有提及。

直至目前，在第四期乳癌病患在接受化學療法時，可以使用warfarin維持INR在1.6(1.3至1.9)作預防栓塞產生，所指是動脈系統，並非單獨指腦部⁽¹²⁻²²⁾。

建議：

1. 在第四期乳癌病患在接受化學療法時，可以使用warfarin維持INR在1.6(1.3至1.9)作預防栓塞產生(**Class Ib, Level of Evidence A**)。
2. 使用抗凝血治療可以有效減少缺血性中風或腦靜脈栓塞之發生率(**Class III, Level of Evidence A**)。

5.6 懷孕

在懷孕至產後6週內，發生腦中風之機率為每10萬位有2.3至26位⁽³⁶⁾，視研究性質而異。如果再將發生時期細分，則在懷孕期間為0.7位，而在產後為8.7位⁽³⁷⁾。懷孕本身就代表凝血和溶血系統平衡之改變，但重要性並非十分清楚，至少在發生缺血性腦中風之病患中，曾找到蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III缺乏，子癲癇是最常見的原因。

直至目前，其實並沒有任何研究單純以懷孕後發生缺血性腦中風，予以不同治療方法互相作比較。所引用之資料，是基於本身在懷孕前已經患有高危

險血栓產生之疾病，必須長期服用抗凝血劑之觀察。在懷孕時無論是診斷或治療，必須考慮胎兒和母體之安全性。其處理必須考量其致病原因、合併疾病和身體狀況，同時應與產科醫師合作⁽¹²⁻²²⁾。

Coumadin因為有致畸形性，尤其是在最初12週具有高危險性，所以在這段期間，除非有絕對之必要性，否則以避免使用為原則。美國胸腔學院針對懷孕後發生缺血性腦中風之預防治療，即是基於安全原則，在12週內使用肝素作預防治療^(38,39)。

建議：

1. 懷孕婦女發生缺血性腦中風或暫時性腦缺血時，若沒有合併有高危險血栓產生之疾病，可以在懷孕期間，以肝素先作預防治療，至第9週後換aspirin繼續至生產(**Class IIb, Level of Evidence B**)。
2. 懷孕婦女發生缺血性腦中風或暫時性腦缺血時，若合併有高危險血栓產生之疾病，可以在懷孕期間，預防治療以肝素全期使用，或在使用至第13週後換coumadin，至第24週後又換回肝素(第**Class IIb, Level of Evidence B**)。

參考文獻

1. Greaves M, Preston F. Clinical and laboratory aspects of thrombophilia. Recent advances in blood coagulation, p.119-140. Churchill Livingstone, Edinburgh.
2. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. Stroke 2000;31:3067-3078.
3. Neufeld EJ. Coagulation disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America. 1998, Vol. 12, number 6.
4. Aiach M, Borgel D, Gaussem P, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S. Protein C and protein S deficiencies. Semin Hematol 1997;34:205-217.
5. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. Semin Hematol 1997;34:188-204.
6. Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. Ann Hematol 2003;82:114-117.
7. Shen MC, Lin JS, Tsay W. Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese venous thrombophilic patients in Taiwan. Thromb Res 2000;99:447-452.
8. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. Thromb Res

- 1997;87:377-385.
9. Chen WH, Lan MY, Chang YY, Chen SS, Liu JS. The prevalence of protein C, protein S, and antithrombin III deficiency in non-APS/SLE Chinese adults with noncardiac cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:155-162.
 10. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
 11. de Brujin SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
 12. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
 13. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL; Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology; American Stroke Association. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002;33:1934-1942.
 14. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, Johnston KC, Starkman S, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Levine SR, Saver JL; American Academy of Neurology; American Stroke Association. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology* 2002;59:13-22.
 15. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10S:1-34.
 16. Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulant: third edition. *British J Haemat* 1998;101:374-387.
 17. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
 18. Stroke: treatment, prevention and rehabilitation. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 4:1-52.
 19. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/index.htm> (Royals College of Physicians)
 20. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2907 (National guideline clearhouse)
 21. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign64.pdf> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
 22. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounnameaux H, Glynn RJ; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.

23. Shen MC, Lin JS, Tsay W. Factor V Arg306 --> Gly mutation is not associated with activated protein C resistance and is rare in Taiwanese Chinese. *Thromb Haemost* 2001;85:270-273.
24. 林正修, 沈銘鏡, 林賓賓, 王瑛琦, 洪美華. 抗凝血路徑中之後天型而非遺傳型活化C蛋白抗性在台灣是可見的。彰化醫學 2003;7:32-37.
25. Chen CH, Lo YK, Ke D, Liu CK, Liou CW, Wu HL, Lai ML; Southern Taiwan Young Stroke Study Group. Platelet glycoprotein Ia C807T, Ib C3550T, and IIIa PI(A1/A2) polymorphisms and ischemic stroke in young Taiwanese. *J Neurol Sci* 2004;227:1-5.
26. Khamashta MA. Hughes syndrome. Springer, New York, 2002.
27. Chen WH, Kao YF, Lan MY, Chang YY, Chen SS, Liu JS. The increase of blood anticardiolipin antibody depends on the underlying etiology in cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:69-76.
28. Lien LM, Chen WH, Chiu HC, Pan WH, Chen JR, Bai CH. High titer of anticardiolipin antibody is associated with first-ever ischemic stroke in Taiwan. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:225-230.
29. Chen WH, Kao YF, Lan MY, Chang YY, Liu JS. A perturbation of antithrombin-III and protein C coupling associates with an increase of anti-beta2-glycoprotein I antibody in non-antiphospholipid antibody syndrome cerebral ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:703-709.
30. Chen WH. Anti-beta2-Glycoprotein I antibody and hypertension in cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:55-60.
31. Chen WH, Lin HS, Kao YF, Liu JS. Delayed catastrophic antiphospholipid syndrome after massive cerebral infarction. *Neurocrit Care* 2007;7:148-151.
32. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *New Engl J Med* 1995;332:993-997.
33. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, Mohr JP; WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:4-12.
34. Adess M, Eisner R, Nand S, Godwin J, Messmore HL Jr, Wehrmacher WH. Thromboembolism in cancer patients: pathogenesis and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:254-266.
35. Deitcher SR. Cancer and thrombosis: mechanisms and treatment. *J Thrombosis Thrombolysis* 2003;16:21-31.
36. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948-2951.
37. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-774.
38. Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114: 524S-30S.
39. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl):627S-644S.

6

靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風指引

6.1 前言

缺血性腦中風是目前台灣地區最常見的腦中風型態，它主要是因大腦血管本身快速的阻塞或由心臟產生的栓子或近端大血管的血栓脫落而造成的腦栓塞。美國國家神經及中風疾病研究院（NINDS）於1995年發表的臨床試驗，發現在急性缺血性中風發病3小時內使用靜脈內注射 recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 可增加中風康復的機會或降低殘障等級。NINDS 的 rt-PA 腦中風研究是針對中風3小時內之病人隨機分組做 rt-PA 和安慰劑對照試驗。治療組接受每公斤體重0.9 mg 靜脈注射 rt-PA，經四種神經學量表評估及3個月以上的追蹤，治療組和對照組各有300人以上，最後結果顯示，治療組的恢復程度較好，其殘障度較對照組低，但是死亡率無差別⁽¹⁾(A, Level 1+)。此研究結果大幅改變這些年來急性中風的治療方式，然而由於此治療伴隨著腦出血的風險，所以有些國家也根據這方面的研究訂定使用上應遵守的準則(包含收治和排除條件)。此藥物先於西元1996年被美國食品暨藥物管理局准許使用於缺血性腦中風發病3小時內的患者，歐盟各國於2002年通過，台灣衛生署亦於2002年11月核可使用。由於本藥物若不當使用，容易造成腦出血或其他身體部位的出血進而威脅病人生命^(2,3)，故台灣腦中風學會於2001年訂定此藥物之使用規範，以達安全使用本藥物治療之目的。這些年來由於新的治療證據出現，對此一使用準則加以檢討與修訂是必要的。

6.2 腦中風的全民教育

血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風可視為特效藥，但若使用時機不當，也可能增加副作用。根據歐美學者使用 rt-PA 的經驗，若使用於發病超過3小時的患者，則病人產生腦出血的機率大增（3小時以內增加6%，6小時以內增加14%）^(1,4,5)，故教導民眾如何判斷腦中風的先兆，並緊急送醫（最好於發病2小時內就醫）為當務之急，但也需使民眾了解血栓溶解劑並非萬靈丹，治療過程亦可能伴隨潛在危險。再者，全體醫護人員的再教育，如何正確且適當地篩選病人，進而緊急會診專家做處置，以減少使用本血栓溶解劑的副作用亦為重要的課題。為了用藥安全性，對於診治急性中風的醫師，訓練其做神經檢查（包括美

國國家衛生院中風量表，以下簡稱NIHSS，請見附件一）、判讀電腦斷層、病人的篩選及用藥後的病人照顧亦為今後的努力目標。

6.3 急性腦中風病人的輸送及急診室的處置

救護技術員（EMT）應接受有關急性腦中風處置的教育訓練，在確定發病時間並做完初步判斷為腦中風，將病人送上救護車後，應立即與醫院急診室連絡，以便醫院先做集合腦中風治療小組的準備；由自家車或私人護送病患時，最好也能事先通知急診室，請其早做準備。病人到達急診室後，檢傷人員即需立即判斷是否為中風及再確認發病時間。若為發病在2小時以內者（最好預留1小時做確定診斷及準備時間），則應立即通知腦中風治療小組成員（包括神經內科及神經外科專家），以便發動血栓溶解劑治療機制。在醫師認為病患有符合血栓溶解劑治療的可能性時，應以最快的流程做確定診斷，以便在病人發病3小時內能使用rt-PA。其流程為立即開始進行病史詢問、生命跡象及神經檢查（含NIHSS），同時馬上申請CBC、PT、aPTT、生化（肝、腎功能）、電解質、心電圖及胸部X光，並儘速安排電腦斷層檢查。做完所有檢查，判讀結果均符合用藥準則後，尚需向病人及/或家屬詳細解釋血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風的利弊，並由病人或家屬於告知書（見附件二）簽署同意或不同意治療，如同意者，於病人發病3小時內施打rt-PA。（靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風之急診室作業流程請見附件三，此作業流程為美國NINDS所建議制定，但實際經驗顯示，即使美國一流的醫學研究中心也很難達到此制定的目標，因此僅供參考，做為我們努力的目標。）

6.4 病人的收治及排除條件

篩選適當的病人以接受靜脈注射rt-PA是首要工作，為了減少因藥物引起的出血副作用，必須小心選擇適合本藥物治療的病人。在修訂台灣治療準則之前，先來了解其他地區或國家準則內所規定的禁忌症(排除條件)。除了歐美及加拿大外，亞洲國家因新加坡仍未認可常規使用⁽¹⁰⁾，馬來西亞於2006年⁽¹¹⁾，日本於2005年⁽¹²⁾均有出版rt-PA靜脈使用準則。

6.4.1 其他地區或國家之排除條件⁽⁶⁾

準則	歐洲 ⁽⁷⁾	美國 ⁽⁸⁾	加拿大 ⁽⁹⁾	馬來西亞 ⁽¹¹⁾	日本 ⁽¹²⁾
顱內出血	V	V	V	V	V
小於18歲或大於80歲	V			75歲以上使用屬不明智	75歲以上使用小心
症狀超過3小時	V	V	V		
症狀已迅速改善或症狀輕微	V	V	V	V	V
臨床評估為嚴重之中風（例如NIHSS>25）	V			嚴重中風小心使用	NIHSS>23使用小心
腦部影像評估為嚴重之中風	V	>1/3大腦半球	>1/3 MCA範圍	正常brain CT	V
中風發作前48小時內使用過heparin，且活化部份凝血酶原時間(aPTT)之值過高。	V	V	V	V	>1.5倍以上
血小板<100,000 / mm ³	V	V	V	V	V
病人正接受口服抗凝血劑，如warfarin sodium	V	INR須>1.7	INR須>1.7	INR須>1.7	INR須>1.7
中風發作時併發癲癇	V	V	V	V	
最近3個月內有中風病史	V	V	V	V	V(不含TIA)
最近嚴重內出血	V	21天內	21天內		
顱內出血病史	V	V	V	V	V
懷疑或經證實蜘蛛膜下腔出血	V	V	V		V
過去3個月內曾有嚴重創傷	V	頭部外傷	頭部外傷	頭部外傷	頭部脊髓外傷
最近曾對無法壓制之部位施行血管穿刺（如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺）	V	7天內	7天內	21天內	
最近3個月內發生過急性心肌梗塞		V	3週	V(未定期限)	
細菌性心內膜炎	V				使用小心
心包炎	V		心肌梗塞後		
重大手術(頭部以外)	3個月內	14天內	14天內	14天內	14天內
收縮壓>185 mmHg 或舒張壓>110 mmHg，或需要積極的治療以降低血壓至前述界限以下	VV	V	VV	VV	VV

準則	歐洲 ⁽⁷⁾	美國 ⁽⁸⁾	加拿大 ⁽⁹⁾	馬來西亞 ⁽¹¹⁾	日本 ⁽¹²⁾
血糖 mg/dl	< 50或 > 400	< 50	< 54或 > 396	< 50或 > 400	< 50或 > 400
顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤	顱內受傷過往史	V	V		V
過去曾中風且合併糖尿病	V				
急性胰臟炎	V				V
過去10 天內曾接受創傷性的心肺復甦術	V				
最近3個月內曾患胃腸道潰瘍或食道靜脈曲張出血	V	21天內 GI or GU bleeding	21天內 GI bleeding	24天內 GI or GU bleeding	21天內 GI or GU bleeding
易出血之腫瘤	V				
嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓（食道靜脈曲張）及急性肝炎。	V				V
分娩	V				10日內小心
其他（未列入上述情形但醫師認為會增加出血危險的狀況，如洗腎患者、嚴重心衰竭或身體太衰弱者）		major deficits, acute trauma	V	major deficits	
單一症狀如 ataxia alone, sensory loss alone, dysarthria alone or minimal weakness alone		V		V	V
活動性肺結核					使用小心
糖尿病性出血性網膜症					使用小心
月經期					使用小心
嚴重腎障礙					使用小心
血栓溶解藥，抗血栓藥服用中					使用小心
控制不良之糖尿病					使用小心
rt-PA藥物過敏					V

6.4.2 時間條件

“Time is brain”，時間是考慮是否使用血栓溶解劑最重要的因素。根據綜合3個大型rt-PA治療包含ATLANTIS, ECASS, NINDS共2,775人的研究發現在90分鐘內給予rt-PA治療在3個月時得到較佳的治療結果的機會為未給藥的2.8倍；若在90-180分鐘內給予治療則機會降至1.6倍⁽¹³⁾。因此愈早治療效果愈好!!!但臨床上能有機會在這麼短的時間內得到治療的病例較少，因此增加民眾對腦中風的認識來縮短到院時間是以後要努力的方向。目前有些證據顯示超過3小時才治療仍有潛在的效果：在3-4.5小時內給予rt-PA治療在3個月時得到較佳的治療結果的機會為未給藥的1.4倍；若在4.5-6小時內給予治療則機會降至1.2倍⁽¹³⁾。然而在更新的ECASS III⁽¹⁴⁾和Third International Stroke Trial (IST-3)⁽¹⁵⁾研究對超過3小時的病患治療成果出現之前，我們還是建議目前仍以3小時治療上限為宜。

附註：根據最新ECASS-III結果報告，在急性缺血性腦中風發生後3~4.5小時內給予靜脈注射rt-PA仍有療效產生。病人接受治療組比對照組在90天時有較好的預後(modified Rankin scale 0~1) (52.4% vs. 45.2%; odds ratio, 1.34; 95% confidence interval [CI], 1.02 to 1.76; P=0.04)，但相對因治療而產生症狀性腦出血的機率也較高(2.4% vs. 0.2%; P=0.008)，而死亡率卻沒顯著差異(7.7% and 8.4%, respectively; P=0.68)⁽⁶³⁾。

6.4.3 劑量條件

目前許多地區或國家使用rt-PA來治療缺血性中風的劑量都是根據NINDS的臨床試驗0.9 mg/kg的結果⁽¹⁾(A, Level 1+)，然而較低劑量(<0.9mg/kg)是否有較佳的效果/危險之比率並不清楚⁽¹⁶⁾，台灣也是根據此劑量於2001年訂定準則⁽¹⁷⁾。日本於2006年發表使用較低劑量每公斤體重0.6 mg靜脈注射結果顯示效果與安全性與歐美文獻報告0.9 mg約略相當⁽¹⁸⁾(C, Level 2+)。根據此一結果日本已於2005年採取0.6mg/kg(最多60mg)的標準⁽¹⁹⁾。然而此篇論文要注意的是研究採取open-label trial非randomized trial，且對照組是選取文獻上(historical control)歐美病人的治療效果與出血率來比較。治療組(日本人)和對照組(歐美人)在體重、中風亞型(stroke subtype)及種族上有顯著差異。雖然國際上其他國家通用以0.9 mg/kg為準則(只有日本以0.6mg/kg為準則)，但若考慮台灣人與日本人同為亞洲人種且體重較相近，因此建議0.6~0.9mg/kg為目前可接受的標準，待日後有進一步資料比較孰優孰劣時再行修改。

6.4.4 年齡條件

年齡超過80歲之老人在以前之研究被排除在外^(1,4)。但越來越多證據顯示80歲以上的病人接受rt-PA治療產生症狀性出血率並沒有增加且仍有不錯的恢復程度⁽²⁰⁻²²⁾(C, Level 2+)，但最高治療年齡應限制為多少目前也不清楚，曾有百歲人瑞接受治療效果很好的病例報告⁽²³⁾。但因為使用無效或失敗的病例比較不會發表在文獻上(selection bias)，所以在應用case report資料而非randomized trial的資料於臨牀上使用仍應極度小心。然而年紀大本身即容易造成中風病患死亡^(24,25)。研究建議老年不應單獨成為被排除指標而應與中風嚴重度等其他指標通盤考慮⁽²⁵⁾。因此大於80歲不應成為單獨的排除條件，應尋找是否還有其他的排除條件(如嚴重失智....等)。至於使用rt-PA於治療孩童及未滿18歲之青少年方面，目前僅有散在性病例報告並無較大規模之臨床試驗報告⁽²⁶⁻²⁸⁾(D, Level 3)，治療與否應由醫師審慎評估。(註：雖有上述新的治療證據出現，但由於衛生署核准之適應症仍為18-80歲，故腦中風學會理監事會經詳細討論後建議現階段仍依照仿單，年齡在18歲以下或80歲以上治療與否，應由醫師審慎評估病患整體狀況並與病患及家屬充份溝通後再作決定。)

6.4.5 症狀已迅速改善或症狀輕微條件

目前有些報告在發作3小時內因症狀太輕或迅速改善者根據舊有規範未給予rt-PA治療，後來有約27-32%會惡化(stroke in evolution)到殘障或死亡^(29,30)。NINDS最近發表rt-PA對輕微中風病人可能仍有幫助⁽³¹⁾(D, Level 2-)。但是到底如何才算症狀輕微有許多爭議。有新的報告使用rt-PA於症狀迅速改善的病人(NIHSS scores 治療前4-6，治療後0-1.5)，顯示對這群症狀相對輕微的病人若不治療可能有達1/3會惡化到殘障程度，但若加以治療則可能全部病人可維持幾乎沒有殘障的效果⁽³²⁾(D, Level 2-)。也有報告經由Delphi方式諮詢全世界此方面的30位專家後得到平均值為NIHSS score 2.5分以上需要治療⁽³³⁾。經評量可能的效益與風險以及台灣地區民情對中風雖經治療但症狀惡化常有抱怨後，我們建議症狀輕微條件可下修至NIHSS score < 4，即由舊有規範需NIHSS score ≥ 6分才開始治療改為≥ 4分以上即可考慮給予治療。

6.4.6 臨床症狀太嚴重條件

NIHSS > 20分以上不論治療與否效果均較差，且出血率也較高。但在NINDS和其他報告顯示這群嚴重病人仍可從治療中得到效果⁽³⁴⁻³⁶⁾(B, Level

2++)。(註：雖有上述治療證據，但由於衛生署核准之適應症仍為NIHSS在25分以下，故腦中風學會理監事會經詳細討論後建議現階段仍依照仿單，NIHSS>25分以上治療與否應由醫師審慎評估病患整體狀況並與病患及家屬充份溝通後再作決定。)

6.4.7 腦部影像評估為嚴重之中風條件

早期腦部CT影像其病灶包含低密度訊號（hypoattenuation）、灰白質界線模糊（loss of gray/white matter distinction），及腦迴腫漲（sulcal swelling）超過MCA範圍的1/3被認為危險性可能增高而列為排除條件。但NINDS及其他有些報告則認為在3小時以內具有這些CT變化的病人使用t-PA治療並未伴隨危險性增加^(34,37,38)。有人認為CT見到hypoattenuation即表示無法回復的損害⁽³⁹⁾，有研究則指出單純腦腫漲（brain swelling）而沒有見到低密度訊號（hypoattenuation）則可能是因代償性灌注上升（compensatory hyperperfusion）所造成⁽⁴⁰⁾。在眾多早期腦部CT影像中哪一個sign優於其他sign目前仍莫衷一是⁽⁴¹⁾。在目前仍有爭議及歐美準則尚未改變的情況下，建議我們的準則仍採取較保守的排除條件(即電腦斷層大於1/3中大腦動脈灌流區之低密度變化)，待日後證據再行修改。

6.4.8 已經使用抗凝血劑的條件

2005與2007年美國急性腦中風治療準則建議即使病人服用抗凝血劑時，只要INR≤1.7仍可使用rt-PA⁽⁸⁾(D, Level 4)。美國2005年急診的中風治療規範建議若病人近期未使用口服抗凝血劑或肝素(heparin)時，在凝血檢驗結果尚未出來之前可先給予rt-PA治療。但若後來檢驗結果出來顯示INR>1.7或aPTT時間延長時則須停止治療⁽⁴²⁾(D, Level 4)。

6.4.9 中風發作時併發癲癇條件

在癲癇病人發作後造成半身無力後，傳統的神經學檢查與未打顯影劑的腦部電腦斷層檢查並無法讓醫師區分缺血性中風或只是單純的postictal Todd paralysis，故把這類病人排除在外。但因近年來影像學進步，若使用diffusion and perfusion weighted MRI或MR angiography，perfusion CT或CT angiography可確定是急性缺血變化而不是postictal paralysis時，這些病人應該可以接受治療^(43,44)(D, Level 4)。

6.4.10 最近有中風病史條件

因為早先的急性缺血性心臟病使用rt-PA治療的報告顯示有中風病史的急性心肌梗塞病患使用rt-PA後造成腦內出血的危險性增加^(45,46)，因此常被列入rt-PA使用的排除條件。有報告分析認為是因為有中風病史病患通常較老，有較多的心血管危險因子存在，使得使用rt-PA的風險較高，若把這些因素調整以後則單純中風病史並未發現有較高危險性⁽⁴⁷⁾。對照顧腦中風病患的醫師而言，對已經有陳舊性中風導致嚴重殘障臥病在床的病患若再度發生新中風時，考慮效益與風險後通常不會給予病患rt-PA治療。但若先前中風只造成很輕度神經障礙，當再度中風時就加以排除於rt-PA治療之外也說不過去。然而因資料不足，許多國家在準則中以經驗法則選擇以最近3個月內有中風病史為排除條件^(7-9,11,12)，也有專家在文獻中提出期限應至少間隔1.5個月的看法⁽³³⁾。經仔細衡量後，建議仍維持原先準則較保守的3個月排除條件(D, Level 4)。

6.4.11 最近發生過急性心肌梗塞條件

急性心肌梗塞病患使用rt-PA最怕發生心臟破裂(cardiac rupture)而死亡⁽⁴⁸⁾。舊有準則規範10天期限稍嫌不足，建議改為比照美加較保守的3個月排除條件^(8,9)(D, Level 4)。

6.4.12 近期重大手術條件

重大手術之後太早給予rt-PA治療會造成傷口再度出血的危險，但何者為小手術不會影響出血須由醫師自主判定。舊有規範限制為10天以內，建議改為比照美加較保守的14天排除條件^(8,9)(D, Level 4)。

6.4.13 高血糖條件

高血糖已知與急性腦中風的預後不良息息相關⁽⁴⁹⁾。在NINDS trial中雖然血糖超過400 mg/dl被排除在外，但在後來的美國提出的中風治療準則中高血糖並未列入排除條件⁽⁸⁾。目前許多rt-PA治療報告指出高血糖(>158 mg/dl)不僅會造成血管再打通率降低⁽⁵⁰⁾，即使血管經rt-PA打通(>140 mg/dl)也會因腦組織加速受損而造成預後不佳^(51,52)。不僅rt-PA治療效果較差，高血糖(>200 mg/dl)也會伴隨25%症狀性腦出血率⁽⁵³⁾。雖然目前歐洲與加拿大準則仍維持高血糖>400 mg/dl為排除條件^(7,9)，我們認為在台灣準則尚未更改之前若血糖>200 mg/dl以上使用rt-PA須特別小心。至於過去有糖尿病史比不上中風住院當時的高血糖造成的影響來得大⁽⁵¹⁾，所以舊有準則只依據歐洲準則⁽⁷⁾(美加並無此類限制^(8,9))就規定過去

曾中風且合併糖尿病為排除條件是可以檢討的。

6.4.14 最新注意事項：主動脈剝離

日本在將近兩年時間收集使用rt-PA約7,000例中發現因主動脈剝離伴隨腦中風而使用rt-PA死亡案例有10位⁽⁵⁴⁾，因此於學會網站上提出警告⁽⁵⁵⁾。台灣新光與馬偕醫院亦發表過案例報告^(56,57)。由於之前的準則排除條件均未提及此一情形，因此日本腦中風學會特別追加警告文件⁽⁵⁴⁾。然而臨床上有部分(10~55%)主動脈剝離案例並不會產生典型胸背痛症狀^(58,59)，且胸部X光攝影亦常無法明確區分有無剝離存在⁽⁶⁰⁾，若要安排敏感的胸部電腦斷層檢查或是經食道心臟超音波檢查來證實主動脈剝離又很費時間，如此更增加在極短施治黃金時間內正確判斷的困難性。由於心肌梗塞發生率遠大於主動脈剝離，對絕大多數急性胸痛病人懷疑心肌梗塞需施打rt-PA時要花多大力氣去排除主動脈剝離的可能性一直備受爭議。有人認為，因為害怕會碰到極少數主動脈剝離的案例而犧牲大多數可因治療而獲益的心肌梗塞病患是不智的⁽⁶¹⁾。

6.4.15 新修訂之收案條件與排除條件

根據其他國家或地區的資料及以上的討論，我們建議新修訂之收案條件與排除條件如下

- 收案條件（必須均為“是”）

是否

臨床懷疑是急性缺血性腦中風，中風時間明確在3小時內。

腦部電腦斷層沒有顱內出血。

年齡在18歲到80歲之間。（年齡在18歲以下或80歲以上治療與否，應由醫師審慎評估病患整體狀況並與病患及家屬充份溝通後再作決定。）

- 排除條件

1. 過去病史（必須均為“否”）

是否

過去曾有顱內出血病史。

過去對本藥之主成份Actilyse或賦型劑過敏者。

最近3個月內有中風病史。

- 最近3個月內有嚴重性頭部創傷。
- 最近3個月內發生過急性心肌梗塞。
- 最近21天內曾有胃腸道或泌尿系統出血。
- 最近14天內曾動過大手術或有嚴重創傷。
- 過去10天內曾對無法壓制之部位施行血管穿刺（如鎖骨下靜脈或頸靜脈穿刺）。

2. 臨床觀察病人現況（必須均為“否”）

是否

- 輸注本藥前，缺血性發作的時間已超過3小時或症狀發作時間不明。
- 輸注本藥前，急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微（例如 NIHSS<4分）。
- 臨床判斷為嚴重之中風（例如NIHSS>25）。（NIHSS>25分以上治療與否應由醫師審慎評估病患整體狀況並與病患及家屬充份溝通後再作決定。）
- 中風發作時併發癲癇（但若影像檢查能確定為缺血性中風則不在此限）。
- 收縮壓>185 mmHg。（見附件四）
- 舒張壓>110 mmHg。（見附件四）
- 顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤。
- 出血性視網膜病變，如糖尿病性（視覺障礙可能為出血性視網膜病變的指標）或其他出血性眼疾。
- 細菌性心內膜炎，心包炎。
- 有懷疑主動脈剝離之證據。
- 嚴重肝病，包括肝衰竭、肝硬化、肝門脈高壓（食道靜脈曲張）及急性肝炎。
- 急性胰臟炎。
- 身體任何部位有活動性內出血。
- 其他（例如在排除條件未提到但會增加出血危險的狀況，如活動性肺結核、洗腎患者、嚴重心衰竭、身體太衰弱者、或其他）

3. 血液生化所見（必須均為“否”）

是否

中風發作前48小時內使用heparin，目前病人活化部份凝血酶原時間(aPTT)之值過高。

病人正接受口服抗凝血劑（如warfarin sodium）且INR>1.7。

血小板<100,000 / mm³。

血糖<50mg/dl或>400mg/dl。（血糖>200mg/dl即應非常小心）

4. 影像所見（必須均為“否”）

是否

影像評估為嚴重之中風（電腦斷層大於1/3中大腦動脈灌流區之低密度變化，或中線偏移）。

5. 其他治療與否應由醫師審慎評估病患整體狀況再作決定之情形(因風險增加，施打與否需與病患與家屬做充分溝通)

是否

過去10天內分娩。

控制不良之糖尿病。

6.5 血栓溶解劑rt-PA(Actilyse)的使用注意事項

1. 使用本藥物前應向家屬解釋本藥物治療的優缺點、治療的成功率、其他替代治療方式、可能產生的副作用及其機率，並請病人或家屬親筆簽名，證實已了解醫師的解釋，且同意使用本藥物。（告知書見附件二）
2. 經詳細解釋後病人或家屬決定不同意使用rt-PA治療，也需請病人或家屬簽名，以示負責；若病人或家屬要求治療，但醫師認為病患條件不符合或使用rt-PA治療具危險性，向病人或家屬解釋後，亦需請病人或家屬簽名。
3. 本藥物應由受過神經科訓練且有經驗的醫師來給藥。每公斤體重最多給予0.9mg/kg（最高劑量不能超過90mg）。rt-PA以靜脈注射，其中10%劑量在1分鐘內立即靜脈注射，而其餘90%劑量以60分鐘靜脈點滴完畢。

6.6 缺血性中風血栓溶解劑治療之用藥後處置

儘快安排病人住進加護病房或同等級之病房，並做一系列的處置，24小時

內的照顧原則如下：

1. 在用藥後24小時內不要給抗凝血劑或抗血小板劑。若24小時後有需要併用這些藥物時，需先做電腦斷層檢查，確定未有腦出血後再施予併用藥物。
2. 除藥物外，禁食24小時，24小時內避免插鼻胃管。
3. 24小時內絕對臥床。
4. 以N/S 500 cc keep IV route 級2l/min O₂（需要時），EKG monitor，紀錄I/O。
5. 級藥後30分鐘內儘量避免插尿管導尿，6小時無解小便且膀胱腫脹厲害時，則需考慮單導或留置尿管。
6. 測量生命跡象(血壓、心跳、呼吸)，每15分鐘紀錄一次，持續2小時，爾後每30分鐘一次，持續6小時，以後每60分鐘一次，持續16小時。
7. 用藥完後2小時及24小時追蹤神經學檢查(包括NIHSS)。
8. 注意有無出血傾向，尤其檢查穿刺處有無出血或血腫、在淤青處做範圍記號、檢查尿液有無出血。
9. 若收縮壓高於180或舒張壓高於105mmHg以上時，即需做處理，控制高血壓期間，需每15分鐘監測一次血壓至血壓穩定。(見附件四)
10. 若發現神經學功能惡化(NIHSS增加4分以上)，懷疑有腦出血時，需立即做電腦斷層檢查，同時檢測CBC、PT(INR)、aPTT，並準備4單位的packed RBC或6單位的cryoprecipitate、2單位的FFP、1單位的platelet。

6.7 腦出血或其他部位出血副作用之處置

1. 立即停止正在靜脈輸液中的rt-PA。
2. 輸血(包括2單位的FFP、4單位的packed RBC或6單位的cryoprecipitate及1單位的platelet)。
3. 緊急會診神經外科醫師做處理。

6.8 容易造成腦出血的因素

1. 劑量高於0.9mg/kg。
2. 高血壓未控制好 (>185/110mmHg)。
3. 初始的神經學功能太差 (NIHSS>25)。

4. CT有早期大片梗塞跡象或水腫現象。
5. 血糖過高。

6.9 使用血栓溶解劑 (rt-PA) 的藥物經濟學

由美國NINDS (1995) 的研究結果，可得知使用rt-PA並不會增加缺血性中風的死亡率，但卻可顯著地降低中風後殘障等級，進而降低長期照顧成本，並可促進病人的生活品質，故使用rt-PA治療應具有正向的藥物經濟學價值。

6.10 結論及展望

rt-PA(Actilyse)為目前唯一被認為靜脈注射治療急性缺血性中風有效的藥物，但因僅限於發病3小時內使用，能夠得到此種治療的患者有限，有待加強宣導「中風的黃金救援時間」的觀念，以期有更多的病患受惠。世界各先進國家亦正在研究更新一代的藥物及延長用藥時間(發病後6-8小時內使用)，或以經動脈直接血栓溶解的方法(*intra-arterial thrombolysis*)，觀察有無較好的效果。近代醫學日新月異、進步神速，希望不久的未來有更新的藥物及更安全的治療方法。

參考文獻

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. 連立明，陳俊榮，陳威宏，葉建宏，汪漢澄，許維志，徐榮隆，吳令治，謝欣如，邱浩彰。使用組織胞漿素原活化劑靜脈注射治療急性缺血性腦中風之初期經驗。台灣醫學 2000;4:379-387.
3. 翁文章，陸仁安，陳昌明，胡漢華，連立明，陳俊榮，邱浩彰，鍾國屏，郭泰宏，安茂沅，張谷州，陳廷耀，劉嘉為。台灣急性缺血性腦中風的靜脈注射血栓溶解劑治療。Taiwan Crit Care Med 2001;3:112-120.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, Hennerici M, for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
6. De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for

- stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke* 2007;38:2612-2618.
7. Actilyse. European Agency for the evaluation of Medicinal products. Available at: <http://emea.medicines.org.uk/emea/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=308>. Accessed on November 16, 2007.
 8. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
 9. Norris JW, Buchan A, Cote R, Hachinski V, Phillips SJ, Shuaib A, Silver F, Simard D, Teal P. Canadian guidelines for intravenous thrombolytic treatment in acute stroke: a consensus statement of the Canadian Stroke Consortium. *Can J Neurol Sci* 1998;25:257-259.
 10. Stroke and transient ischaemic attacks: Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. MOH Clinical Practice Guidelines 3/2003 Copyright 2003 by Ministry of Health, Singapore. Available on the MOH website: <http://www.moh.gov.sg/mohcorp/pub/lications.aspx?id=16370>.
 11. The clinical practice guideline on ischaemic stroke June 2006. Available on the following websites: <http://www.acadmed.org.my/html/index.shtml>, <http://www.neuro.org.my/pdf/ischaemicstroke.pdf>.
 12. rt-PA(アルテプラーゼ)静注療法適正治療指針. Available on the Japan Stroke Society website: <http://www.jsts.gr.jp/jss19.html>.
 13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
 14. A placebo controlled trial of alteplase in acute ischemic hemispheric stroke where thrombolysis is initiated between 3 and 4.30 hours after stroke onset. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00153036>. Accessed on November 16, 2007.
 15. The Third International Stroke Trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. An international multi-centre, randomised, controlled trial to investigate the safety and efficacy of treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within six hours of onset of acute ischaemic stroke. Available at: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25765518>. Accessed on November 16, 2007.
 16. Khatri P, Broderick JP, Pancioli AM. Risk of thrombolysis-associated intracerebral hemorrhage: the need to compare apples with apples. *Stroke* 2005;36:1109-1110.
 17. 台灣腦中風學會rt-PA使用規範共識小組. 靜脈血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風之一般準則. Available at: http://www.stroke.org.tw/guideline_3.asp. Accessed on November 16, 2007.
 18. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
 19. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法指針部会. rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正治療指針2005年10月. Available at: http://www.jsts.gr.jp/img/alt_guide_book/pdf. Accessed on March 31, 2008.
 20. Engelter ST, Bonati LH, Lyer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of >=80 versus <80 years of age -- a systematic review across cohort studies. *Age Ageing* 2006;35:572-580.

21. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
22. Berrouschat J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old (> or =80 years) stroke patients. *Stroke* 2005;36:2421-2425.
23. Gorman MJ, Tanne D, Lewandowski CA. Centenarian stroke treated with tissue-type plasminogen activator. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:285-287.
24. Khaw KT, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH. Predictors of stroke-associated mortality in the elderly. *Stroke* 1984;15(2):244-248.
25. Simon JE, Sandler DL, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM; Calgary Stroke Programme. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? - The Calgary experience. *Age Ageing* 2004;33:143-149.
26. Shuayto MI, Lopez JI, Greiner F. Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke. *J Child Neurol* 2006;21:604-606.
27. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology* 2001;57:157-158.
28. Nowak-Göttl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD, Ries M, Schlegel N. Thrombolysis in newborns and infants. *Thromb Haemost* 1999;82 Suppl 1:112-116.
29. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497-2499.
30. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
31. National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
32. Baumann CR, Baumgartner RW, Gandjour J, von Büdingen HC, Siegel AM, Georgiadis D. Good outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis despite regressing neurological symptoms. *Stroke* 2006;37:1332-1333.
33. Dirks M, Niessen LW, Koudstaal PJ, Franke CL, van Oostenbrugge RJ, Dippel DW; Delphi panel on indications and contraindications for intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial exclusion criteria to clinical contraindication. An international Delphi study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:685-689.
34. The NINDS t-PA stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.
35. Kwiatkowski T, Libman R, Tilley BC, Lewandowski C, Grotta JC, Lyden P, Levine SR, Brott T; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann Emerg Med* 2005;45:385-387.
36. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.
37. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA stroke study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
38. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological

- Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
39. von Kummer R, Bourquin H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001;219:95-100.
 40. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, Song IC, Chang KH. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;235:992-1048.
 41. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
 42. 2005 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: Part 9: Acute stroke. *Circulation* 2005;112:IV-111-IV-120.
 43. Selim M, Kumar S, Fink J, Schlaug G, Caplan LR, Linfante I. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis* 2002;14:54-57.
 44. Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, Roy J, Federico P, Demchuk AM; Calgary Stroke Program. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke* 2006;37:915-917.
 45. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, Sloan MA, French W, Rogers WJ. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998;129:597-604.
 46. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31:1802-1811.
 47. Tanne D, Gottlieb S, Caspi A, Hod H, Palant A, Reisin L, Rosenfeld T, Peled B, Marmor AT, Balkin J, Boyko V, Behar S. Treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction and prior cerebrovascular events in the thrombolytic era. The Israeli Thrombolytic National Survey. *Arch Intern Med* 1998;158:601-606.
 48. Becker RC, Hochman JS, Cannon CP, Spencer FA, Ball SP, Rizzo MJ, Antman EM. Fatal cardiac rupture among patients treated with thrombolytic agents and adjunctive thrombin antagonists: observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:479-487.
 49. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303-1306.
 50. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Quintana M, Alvarez-Sabín J. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke* 2005;36:1705-1709.
 51. Ribo M, Molina CA, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Rovira A, Munuera J, Alvarez-Sabin J. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1616-1622.
 52. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003;34:1235-1241.
 53. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, Hardy RJ, Grotta JC, Buchan AM. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30(1):34-39.
 54. 山口武典：脳卒中 2007;29:541-543.
 55. 篠原幸人. 大動脈解離、大動脈瘤とアルテプラーゼについて. 日本脳卒中学会. Available on the Japan Stroke Society website: <http://www.jsts.gr.jp/img/070806.pdf>

56. Chua CH, Lien LM, Lin CH, Hung CR. Emergency surgical intervention in a patient with delayed diagnosis of aortic dissection presenting with acute ischemic stroke and undergoing thrombolytic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(4):1222-1224.
57. Yeh JF, Po H, Chien CY. Ischaemic infarction masking aortic dissection: a pitfall to be avoided before thrombolysis. *Emerg Med J* 2007;24:594-595.
58. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, Stanson AW. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc* 1993;68(7):642-651.
59. Gerber O, Heyer EJ, Vieux U. Painless dissections of the aorta presenting as acute neurologic syndromes. *Stroke* 1986;17(4):644-647.
60. Hartnell GG, Wakeley CJ, Totte A, Papouchado M, Wilde RP. Limitations of chest radiography in discriminating between aortic dissection and myocardial infarction: implications for thrombolysis. *J Thorac Imaging* 1993;8(2):152-155.
61. Flemming KD, Brown RD Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection: caution in the thrombolytic era. *Stroke* 1999;30(2):477-478.
62. Marler JR, Jones PW, Emr M, eds. *Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke: Proceedings of a National Symposium*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997. NIH publication No. 97-439.
63. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 Sep 25;359(13):1317-1329.

附件一 美國國衛院腦中風評估表(NIH Stroke Scale)

	a.	意識障礙程度	清醒 嗜睡 渾沌（半昏迷） 昏迷	0 1 2 3	
1	b.	意識障礙：回答問題 1.你今年幾歲？ 2.現在是幾月？	答對兩個 答對一個 兩個都答錯	0 1 2	
	c.	意識障礙：照命令做動作 1.眼睛睜眼或閉上 2.左手（右手）握拳；放鬆	兩個都做對 只做對一個 兩個都做錯	0 1 2	
			正常 部份麻痹 完全偏向一邊	0 1 2	
2		眼球運動	無喪失 部份偏盲 完全偏盲 兩側完全偏盲	0 1 2 3	
3		視力	正常 輕度麻痹 部份麻痹 半側完全麻痹	0 1 2 3	
4		顏面麻痹	正常 輕度無力 無法抵抗加重力 無法抵抗重力 無法動彈	0 1 2 3	
5	a.	左上肢運動	正常 輕度無力 無法抵抗加重力 無法抵抗重力 無法動彈	0 1 2 3 4	
	b.	右上肢運動	正常 輕度無力 無法抵抗加重力 無法抵抗重力 無法動彈	0 1 2 3 4	
6	a.	左下肢運動	正常 輕度無力 無法抵抗加重力 無法抵抗重力 無法動彈	0 1 2 3 4	
	b.	右下肢運動	正常 輕度無力 無法抵抗加重力 無法抵抗重力 無法動彈	0 1 2 3 4	
7		肢體動作不協調	無（正常） 僅有上肢或下肢 上下肢或兩側均有	0 1 2	
8		感覺障礙（痛覺、觸覺或空間感覺）	無障礙 部份障礙 完全喪失感覺	0 1 2	
9		言語障礙	正常 輕至中度障礙 嚴重障礙 完全無法言語	0 1 2 3	
10		構音障礙	正常 輕至中度障礙 完全無法構音	0 1 2	
11		感覺忽視（大腦皮質功能病變，喪失兩側同時刺激分辨感、空間感、病識感）	無障礙 部份忽視 完全忽視	0 1 2	

總分：_____

附件二 急性中風靜脈注射rt-PA之病人告知書

您的腦部發生了嚴重的病變，醫學上稱為腦梗塞或是缺血性腦中風。此種病變，是因您腦部的血流被血栓-栓塞阻斷所造成，有可能產生永久性的傷害。如果有方法可以快速地溶解血栓，就有可能減少因血栓阻塞所引起的腦部傷害程度。

現在，醫師準備使用一種藥物來為您治療，以減少您的腦部的傷害。這種藥物是一種血栓溶解劑，英文名字叫做rt-PA，中文名字叫做胞漿素原活化劑。胞漿素原是人體體內本來就有的自然成分，在醫師給這種血栓溶解劑rt-PA的時候，會使體內這種自然成分增加而溶解血栓，這種血栓溶解劑需靜脈注射持續一個小時。

這是一種較新的治療方式。目前沒有其他藥物可以像rt-PA一樣，能有效地治療急性缺血性腦中風。罹患腦中風的病人只有不到三分之一的機會，可恢復到正常的功能。您若使用這種血栓溶解劑將會增加百分之三十三復原的機會。雖然rt-PA是目前所能建議的最好治療方式，但有危險性：一百個使用這種血栓溶解劑rt-PA治療的病人，將會有六個病人(十倍於不用這種血栓溶解劑治療的病人)，可能引起腦部出血的危險，也可能會因而死亡。但是，研究顯示此種藥物，並不會增加死亡率。

使用這種血栓溶解劑必須在腦中風發生的三小時之內使用。超過三小時以後使用，將有可能增加腦部出血的機率。我們沒有辦法保證不會發生嚴重的腦部或是身體其他部位的出血，但在治療後，我們將密切注意一切變化，並盡一切可能來防止及治療藥物產生的副作用。

您的權益絕對不會因為您不願意接受這項治療而遭受任何損害，屆時我們將會採用其他的治療方式。當您簽名之後，代表您已了解這項治療，所可能帶來的好處和危險性。並且表示您已同意/不同意接受rt-PA的治療。

同意接受治療 不同意接受治療

病人姓名：	解釋醫師：
立同意書人：	解釋時間： 年 月 日 時 分
與病人之關係：	日 期： 年 月 日 時 分
見證人簽名：	日 期： 年 月 日 時 分

附件三⁽⁶²⁾

美國國家神經及中風疾病研究院（NINDS）建議對可能接受血栓溶解劑治療之病患各項評估與治療時間管理目標（NINDS-Recommended Stroke Evaluation Targets for Potential Thrombolytic Candidates Time Target）

- －進急診至急診醫師評估10分鐘內（Door to doctor 10 minutes）
- －進急診至頭部電腦斷層評估25分鐘內（Door to CT completion 25 minutes）
- －進急診至頭部電腦斷層結果判讀45分鐘內（Door to CT read 45 minutes）
- －進急診至開始rt-PA治療60分鐘內（Door to treatment 60 minutes）
- －15分鐘內可電話或直接接洽到神經內科專科醫師（Access to neurological expertise 15 minutes）
- －2小時內可電話或直接接洽到神經外科專科醫師（Access to neurosurgical expertise 2 hours）
- －3小時內可住進監控病床（Admit to monitored bed 3 hours）

附件四⁽⁸⁾rt-PA用藥前後之血壓控制

A.在急性缺血性中風發作3小時內可接受血栓溶解劑治療之病患：

1. 若收縮壓大於185mmHg或舒張壓大於110mmHg時

建議使用labetalol (10-20mg) 靜脈注射1至2分鐘，可追加1次劑量，或用nitropaste (1至2英吋)，或以nicardipine輸液 (5mg/h)，然後每5至10分鐘調整劑量（最大量15mg/h）至理想之血壓後，減至3mg/h維持劑量。

2. 若經治療而血壓仍然大於185/110mmHg，則不可以使用rt-PA。

B.使用rt-PA血栓溶解劑治療中與治療後之血壓控制：

治療中血壓監測每15分鐘量一次；治療後繼續維持每15分鐘量一次持續2小時；每30分鐘量一次持續6小時；每1小時量一次持續16小時。

1. 若收縮壓介於180~230mmHg或舒張壓介於105~120mmHg時

建議使用labetalol 10mg靜脈注射1至2分鐘，若血壓仍高可每10~20分鐘追加1次劑量，最高不要超過300mg。或在labetalol 10mg靜脈注射1至2分鐘後以2~8mg/min連續靜脈輸注。

2. 若收縮壓大於230mmHg或舒張壓介於121~140mmHg時

建議使用labetalol 10mg靜脈注射1至2分鐘，若血壓仍高可每10~20分鐘追加1次劑量，最高不要超過300mg。或在labetalol 10mg靜脈注射1至2分鐘後以2~8mg/min連續靜脈輸注；或以nicardipine輸液 (5mg/h)，然後每5分鐘可以增加2.5mg/h調整劑量至理想之血壓(最大量15mg/h)。

3. 若血壓仍無法控制可考慮使用sodium nitroprusside。

7

缺血性中風的血小板藥物治療指引

7.1 前言

粥狀動脈硬化血栓(atherothrombosis)為導致缺血性心臟病、周邊血管病變及缺血性腦中風的主要原因。缺血性腦中風可有數種亞型，其中以動脈硬化血栓性腦梗塞最為常見，至少50%的腦梗塞是由動脈硬化血栓造成⁽¹⁾，其過程中血小板被活化的程度特別明顯。動脈硬化發生的起因主要是血管內皮細胞損傷及功能失常，各種不同原因的血管壁損傷，造成中皮層內的平滑肌細胞被動員而移動至內皮層，形成一種發炎-纖維化增殖的反應。同時「泡沫細胞」(foam cell，充滿脂肪的巨噬細胞)，與T細胞一起形成脂肪斑紋(fatty streak)沈積在內皮層內。若此情形繼續進行，加上結締組織增生與修補，動脈硬化繼續惡化，則形成動脈粥狀硬化斑塊(atherosclerotic plaque)。

動脈硬化斑塊可分為兩種，一種為穩定的動脈硬化斑塊，一種為不穩定的動脈硬化斑塊。不穩定的斑塊乃因泡沫細胞所分泌的發炎物質會分解基質而造成纖維外膜的脆弱，並藉由破壞平滑肌細胞而使得外膜無法修補。當不穩定的動脈硬化斑塊產生裂縫時，內皮細胞會暴露出下層的細胞外基質，暴露的細胞外基質和血小板受體結合之後會造成血小板的活化(activation)，導致醣蛋白(glycoprotein) IIb-IIIa暴露出和纖維蛋白原(fibrinogen)結合的部位，使得纖維蛋白原將血小板拉在一起而造成血小板的凝集(aggregation)⁽²⁾。血栓表面會有促進凝血的作用，如果再加上動脈斑塊表現出組織因子(tissue factor)，會使凝血路徑啓動進而導致thrombin的生成。thrombin對於血小板是一個強力的引發劑(inducer)，造成血小板內部腺嘌呤核苷二磷酸(ADP, adenosine diphosphate)及TXA2 (thromboxane A2)的釋放因而導致更多的血小板活化及附著至血栓處，使得血栓擴大而引起血管阻塞⁽³⁾。

其他大約20~25%的腦梗塞是屬於心因性栓塞症，其中有半數以上都是因為心房顫動(attrial fibrillation)而引起的。心因性栓塞症的腦中風主要是由於凝固機能亢進造成凝血，形成主體為纖維蛋白。但凝血同時也會引發強力的血小板活化反應，而形成血小板凝集。

在過去幾年，使用抗血小板藥物療法來預防中風所發表的相關論文，已列入北美洲、歐洲(包括英國)及日本⁽⁴⁾的多個中風指南和共識中，這些報告包括：美國心臟學會之中風委員會、美國中風學會及國家中風學會發表的多篇北美洲中風指南和治療建議、第七次ACCP會議⁽⁵⁾、急性中風治療⁽⁶⁾、頸動脈手術⁽⁷⁾、預防首次中風^(8,9)、缺血性中風或暫時性腦缺血預防準則⁽¹⁰⁾、成人缺血性中風早期治療準則⁽¹¹⁾、暫時性腦缺血治療準則⁽¹²⁾、全歐洲共識會議⁽¹³⁾、歐洲特別共識小組^(14,15)、歐洲心臟學會抗血小板藥物療法專家共識文件⁽¹⁶⁾、歐洲腦神經科聯會的急性腦中風治療特別委員會⁽¹⁷⁻¹⁹⁾、歐洲主導中風聯盟⁽²⁰⁾、Cochrane Stroke Group 和UK NHS⁽²¹⁾提出的一些治療建議。

7.2 有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的研究證據

一個包含了287項研究的巨集分析顯示：曾經有缺血性中風或暫時性腦缺血的病人在接受了抗血小板藥物治療後，嚴重的血管事故（非致命的心肌梗塞、非致命的中風或血管性死亡）之發生率相對減少達25%；相當於治療每一千名曾有中風或暫時性腦缺血的病人共2年可以預防36宗血管事件，其效益遠超過額外嚴重出血的絕對風險⁽²²⁾。另有兩個巨集分析認為，使用抗血小板藥物治療，相對再中風的風險能減少13%及15%⁽²³⁾。

美國國家中風學會的暫時性腦缺血治療準則建議使用抗血小板藥物來預防非心因性暫時性腦缺血之後續發的中風。單獨使用clopidogrel在預防非心因性暫時性腦缺血後發生的中風上，可能較阿斯匹靈稍佳；合併使用阿斯匹靈和長效dipyridamole亦可以作為預防非心因性暫時性腦缺血後發生的中風⁽¹²⁾。

7.2.1 Aspirin(阿斯匹靈)

aspirin的作用主要是抑制cyclooxygenase，使血小板無法生成Thromboxane A2 (TXA2)。TXA2有很強的血小板凝集與血管收縮的作用，當TXA2生成被抑制時，血小板的凝集也就被抑制。aspirin的可能副作用包括：增加出血時間(特別是每天喝3杯以上的酒精飲料，或是已有出血問題的患者)、腸胃道的刺激(如腸胃道出血、活動性潰瘍)等。此外，雖然很少發生，但aspirin可能導致嚴重的蕁麻疹3.5%，血管水腫4.5%(腫脹可能發生在唇、舌、喉嚨甚至會影響呼吸)，或是支氣管收縮(氣喘發作)。很多的副作用與aspirin的劑量相關，劑量較高則副作用較多，但低劑量的aspirin也可能發生副作用。直接比較不同劑量阿斯匹靈的功用之研究，發現不同的劑量(50至325mg)對中風復發率的影響沒有差異

⁽²³⁻²⁵⁾。日本建議使用的阿斯匹靈每日劑量為75至150mg⁽⁴⁾。

7.2.2 Clopidogrel

clopidogrel為一強而專一的血小板凝集抑制劑。clopidogrel的作用為選擇性的抑制血小板上ADP受體與ADP之結合，如此便會抑制經由ADP媒介的糖蛋白IIb/IIIa複合體的活化作用，進而抑制血小板凝集，此作用是不可逆的。因此，凡接觸到clopidogrel的血小板，在其壽命期間均會受到影響。在胃腸方面整體而言服用clopidogrel病人發生腸胃道的不良反應(如腹痛、消化不良、胃炎和便秘)的發生率為27.1%，低於服用aspirin的病人(29.8%)⁽²⁶⁾。clopidogrel在顆粒球減少症、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血、黃疸等嚴重副作用均低於ticlopidine。clopidogrel在預防血管事故上較阿斯匹靈稍佳⁽²⁶⁾。對阿斯匹靈有禁忌症或產生不良影響的病人，可以選用這藥物。對於有更高風險（即曾經中風、周邊動脈病變、病徵性冠心病和糖尿病）和冠狀動脈手術後的病人，服用clopidogrel可能比阿斯匹靈有效⁽²⁷⁾。

有關加入其他抗血小板藥物與阿斯匹靈合用的風險對效益比尚未被充分研究。在2004年發表的一項大型、跨國、多中心採用隨機、雙盲之研究(MATCH)顯示使用clopidogrel合併阿斯匹靈比單獨使用clopidogrel造成嚴重出血的副作用在統計上有意義⁽²⁸⁾。

在2006年發表的一項大型、跨國、多中心採用隨機、雙盲之研究(CHARISMA)顯示使用阿斯匹靈(每日劑量為75至162mg)合併clopidogrel(每日劑量為75mg)比單獨使用阿斯匹靈可能有益於已患有血管病變的病患，但也有可能不利於有數種危險因子而尚未有血管病變的病患⁽²⁹⁾。

7.2.3 Dipyridamole

dipyridamole的作用機轉則較為複雜且有部分尚不清楚，活體外及活體內的研究顯示dipyridamole可抑制紅血球、血小板及內皮細胞對腺苷(adenosine)的再攝取，此種作用使得局部作用於血小板A2受體(platelet A2-receptor)之腺苷的濃度增加，刺激血小板之腺苷環狀酶(platelet adenylyl cyclase)，導致血小板環狀腺嘌呤核單磷酸(cAMP)的濃度增加。dipyridamole亦可抑制血小板中的phosphodiesterase，造成血小板中cAMP與cGMP濃度增加，進一步抑制血小板致活因子(platelet activating factor)、膠原(collagen)、腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)等所引起的血小板凝集作用。此外，腺苷具有血管擴張的作用，此亦

為dipyridamole產生血管擴張作用的機制之一。dipyridamole之副作用通常是暫時且輕微。曾觀察到的副作用包括嘔吐(3%)、腹瀉(2%)，以及下列症狀如暈眩(5%)、噁心(6%)、頭痛(10%)。長期以dipyridamole治療時，這些副作用通常會消失。由於dipyridamole之血管擴張作用，可能會造成低血壓、熱潮紅與心搏加速。第二次歐洲預防中風研究⁽³⁰⁾是一項隨機、雙盲、安慰劑對照之研究，結果顯示合併使用阿斯匹靈（50mg/day、分2次服用）和長效dipyridamole（400mg/day、分2次服用），比單獨使用阿斯匹靈或單獨使用長效dipyridamole更為有效。最近在2006年發表的的ESPRIT研究，對於缺血性中風病患亦顯示合併使用阿斯匹靈（50mg）和長效dipyridamole（400mg）比單獨使用阿斯匹靈較為有效⁽³¹⁾。

2008年8月發表的大型研究(PRoFESS)首次對20,332名中風病患進行直接比較aspirin加上長效dipyridamole複方與clopidogrel對於預防中風復發的藥效和安全性^(32,33)。研究顯示雖然aspirin加上長效dipyridamole複方比clopidogrel有較多的出血事件（4.1% vs 3.6%; 1.15, 1.00 to 1.32; p=0.057）及較高的顱內出血機率（1.4% vs 1.0%; 1.42, 1.11 to 1.83），但整體之風險與效益評估，aspirin加上長效dipyridamole複方與clopidogrel在中風復發或出血事件上是相似的（11.7% vs 11.4%; 1.03, 0.95 to 1.11）。

7.2.4 Ticlopidine

ticlopidine和clopidogrel之作用機轉相同。但ticlopidine會有顆粒球減少症(初期症狀：發熱、咽喉痛、倦怠感等)、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血、黃疸等嚴重副作用⁽³⁴⁾。因此使用ticlopidine的患者須於前3個月內每2週做一次血液監測。對於出血患者(血友病、微血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、晶狀體出血等)、嚴重肝病患者、白血球減少症患者、服用ticlopidine引起白血球減少症與過敏患者應禁止服用。在APT中，ticlopidine比阿斯匹靈雖能降低10%心血管疾病的風險，但卻無顯著差異⁽³⁵⁾。Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)的報告中指出，ticlopidine實驗組比起阿斯匹靈實驗組，能顯著地降低21%腦中風的風險。在2006年美國心臟學會之中風指引已經不建議使用ticlopidine作為預防中風的初始抗血小板藥物。而現日本仍建議ticlopidine為預防腦梗塞復發的使用藥物⁽⁴⁾。

7.2.5 Cilostazol

cilostazol相較於安慰劑對照組，可有效預防腔隙(小洞)性梗塞的復發（較安慰劑對照組降低41.7%）(Level of Evidence B)⁽³⁶⁾。（在日本國內建議可使用阿斯匹靈75~150mg/day、ticlopidine 200mg/day或cilostazol 200mg/day，分2次服用。）⁽⁴⁾

7.2.6 特別的情況

接受抗血小板治療但仍有血管事件復發的病人，如何治療尚未有共識。應該重新評估病人的病理生理狀況和風險因素。沒有心因性栓塞並正服用阿斯匹靈的病人，如有中風復發，即使服用warfarin，也不能提高治療的效果。

7.3 有關預防中風復發的抗血小板藥物療法的建議

1. 已中風病患再次中風的危險性增高，因此預防中風復發的治療應及早且長期進行治療。現階段在預防非心因性腦梗塞的復發方法上，應該使用適當的抗血小板藥物治療來預防缺血性腦中風的復發和其他血管事故的發生(**Class I, Level of Evidence A**)。根據臨床試驗的證據來選擇治療，有以下三種首選的治療方法可供選擇。
 - (1) 使用阿斯匹靈來降低中風復發的機會(**Class I, Level of Evidence A**)。
 - (2) **clopidogrel**在預防血管事件復發上較阿斯匹靈稍佳(**Class I, Level of Evidence A**)，**clopidogrel**可以作為預防中風復發的治療方法；對於無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，以及在風險高的病人可以選擇**clopidogrel**(**Class IIb, Level of Evidence B**)。
 - (3) 合併使用阿斯匹靈(50mg)和長效dipyridamole(每天服用2次，每次200mg)可以作為治療方法來減少中風復發的風險(**Class I, Level of Evidence B**)。
2. 有暫時性腦缺血的病人建議使用抗血小板藥物來預防由非心因性暫時性腦缺血引發的中風(**Class I, Level of Evidence A**)。
3. 有暫時性腦缺血或缺血性中風併發不穩定心絞痛或非Q波型心肌梗塞的病人(UA/NSTEMI) (**Class I, Level of Evidence B**)或併發ST波段上升型心肌梗塞(STEMI) (**Class I, Level of Evidence B**)，應該合併使用75mg的

clopidogrel和75mg的阿斯匹靈⁽³⁷⁾。

4. 首次使用thienopyridine類藥物作治療的病人可以考慮以clopidogrel代替ticlopidine，因為clopidogrel的副作用比較少(Class I, Level of Evidence B)。若使用ticlopidine，建議每天服用2次，每次250mg(Class IIa, Level of Evidence A)；或每天服用2次，每次100mg⁽⁴⁾，來降低中風復發的機會。
5. 無法使用阿斯匹靈或thienopyridine類藥物治療的病人，可以選擇單獨使用長效dipyridamole，建議每天服用2次，每次200mg(Class IIa, Level of Evidence B)。

7.4 有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的研究證據

一個包括5項研究⁽³⁸⁻⁴²⁾的巨集分析⁽⁴³⁾，比較了52,251名服用和52,251名不服用阿斯匹靈的病人，平均追蹤達4.6年，發現阿斯匹靈對中風發病率沒有影響。另一項研究發現每天服用100mg阿斯匹靈能夠減少中風達33%，但在統計學上還未達到顯著性的意義⁽⁴⁴⁾。2002年的一份世代研究顯示無病徵性內頸動脈狹窄的病人追蹤10年內同側血管區域會發生中風的機率為9.3%；追蹤15年後會發生中風的機率為16.6%。研究同時顯示無病徵性內頸動脈狹窄為併發缺血性心臟病的重要指標之一⁽⁴⁵⁾。2004年之前沒有任何證據顯示患有無病徵性內頸動脈狹窄的病人會從服用阿斯匹靈中得益，但截至2007年所有相關無病徵性內頸動脈狹窄的臨床試驗顯示此類病患在試驗過程中如未使用阿斯匹靈有相對較高的心肌梗塞機率⁽⁹⁾。

2004年之前沒有任何資料關於使用其他抗血小板藥物來預防首次中風。但最近一項研究為參與婦女健康研究計畫對大約40,000名健康女性進行阿斯匹靈降低心血管疾病風險的藥效和安全性評估，研究時間長達10年，2005年發現隔日服用100mg的阿斯匹靈可減少健康婦女初次中風的機率⁽⁴⁶⁾。此項研究發現全部中風機率可減少17%，初次缺血性中風則減少24%，顯示阿斯匹靈可減少女性罹患初次中風的風險。

美國國家膽固醇教育計畫(NCEP ATP III)⁽⁴⁷⁾及聯合國家委員會(JNC7)⁽⁴⁸⁾建議積極控制造成代謝症候群的各項危險因子應包括生活習慣的改變及藥物習慣的使用。日本的研究指出，美國人冠心病的發生率是亞洲人的4倍，吃阿斯匹靈預防冠心病的效益較高，但亞洲人出血性腦中風的發生率為美國人的3至4倍，預防性服用阿斯匹靈恐增加出血機會，中風風險可能無法降低⁽⁴⁹⁾。在考量預防首

次中風的抗血小板藥物療法時應該跟目前所知心血管疾病初級預防的證據合在一起檢視，並考慮可能的副作用風險與人種間的差異。

7.5 有關預防首次中風的抗血小板藥物療法的建議

1. 患有非瓣膜心房纖維性顫動但具有中度栓塞風險（如年齡介於60至75歲但沒有其他風險因素）的病人，建議長期服用阿斯匹靈或warfarin (Class I, Level of Evidence A)。
2. 患有心房纖維性顫動但不能接受口服抗凝血藥的病人，應該服用阿斯匹靈 (Class I, Level of Evidence A)。
3. 患有非瓣膜心房纖維性顫動並且栓塞風險低（即年齡小於60歲及沒有其他風險因素）的病人，建議長期服用阿斯匹靈或不需接受任何治療(Class I, Level of Evidence A)。
4. 目前證據不足以顯示阿斯匹靈能降低未曾中風的男性病人發生中風的機會，但有證據顯示它能夠減少男性心肌梗塞的危險。有證據顯示阿斯匹靈能減少女性罹患初次中風的危險(Class I, Level of Evidence A)。
5. 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，clopidogrel、dipyridamole和ticlopidine未曾在無病徵人士中進行研究，因此尚未能建議用作預防首次中風(Class IIb, Level of Evidence C)。
6. 患有無病徵性內頸動脈狹窄的病人如無禁忌症，建議使用阿斯匹靈來預防首次中風發作(Class IIa, Level of Evidence B)。
7. 患有代謝症候群的病人應根據其風險因素採用藥物治療，包括血壓、血糖與血脂肪的控制、蛋白尿的治療及使用抗血小板藥物(如阿斯匹靈) (Class IIa, Level of Evidence B)。

7.6 有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的研究證據

7.6.1 單一口服抗血小板藥物療法

在急性中風的治療中曾經經過大型隨機臨床試驗的口服抗血小板製劑只有阿斯匹靈。1997年及1999年完成的兩項大型隨機、非盲、介入性研究 (International Stroke Trial, Chinese Acute Stroke Trial) 的結果顯示，在中風病發後48小時內給予阿斯匹靈(300mg)能輕微地減少腦梗塞病患在發病後14天內中風的復發率和死亡率，但已達到統計學上的意義，而且不會增加出血性腦中風。不過，在發病6個月後的死亡或功能預後方面，和未用藥的群組之間並未出

現有意義的差距。阿斯匹靈雖然對於腦部之外的其他部位，會有出血性合併症的問題，但未併用肝素(heparin)的群組，則未顯示有意義地增加^(50,51)。由此結果看來，還是建議在缺血性腦中風發病後儘早使用阿斯匹靈。對於無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，2004年的第七次ACCP會議建議在病患出現急性冠心症(acute coronary syndrome) 24小時之內時服用clopidogrel 300mg，之後每天服用clopidogrel 75mg⁽⁵⁾。但目前仍無證據顯示此項策略適用於急性中風的治療。

7.6.2 合併使用兩種口服抗血小板藥物療法

雖然在病患出現急性冠心症時建議合併使用clopidogrel和阿斯匹靈來治療，但目前仍無證據顯示此項策略適用於急性中風的治療。

7.6.3 針劑抗血小板藥物

血小板糖蛋白IIb-IIIa抑制劑是治療急性中風的另一可行途徑^(52,53)。2005年有一小型研究在3至24小時內使用針劑abciximab治療急性中風，以一系列的DWI來評估顯示可能減少中風病灶⁽⁵⁴⁾。截至2005年之前的兩次臨床試驗初步資料顯示使用此類製劑的可行性，但2008年發表abciximab的第三期臨床試驗(Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II))，仍無法證明其效果⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾。

整體而言，急性中風使用抗血小板療法的效果仍不理想，需要更好的治療方法。其他的抗血小板藥物是否優於阿斯匹靈160至300mg，仍有待大型隨機臨床試驗來證實。

7.7 有關急性中風治療的抗血小板藥物療法的建議

1. 應該考慮使用阿斯匹靈(160至300mg)，在急性中風發作48小時內來預防急性缺血性腦中風的復發⁽²²⁾(Class I, Level of Evidence A)。
2. 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，可考慮使用clopidogrel (Class IIa, Level of Evidence C)。雖然clopidogrel在急性缺血性腦中風病人的研究尚在進行中。其他如dipyridamole、阿斯匹靈和長效dipyridamole、ticlopidine則未曾在急性缺血性腦中風病人中進行研究。
3. 即使中風發作已超過48小時，仍應該考慮使用阿斯匹靈來預防缺血性腦中風的復發(Class I, Level of Evidence A)。

4. 在急性中風發作後，只要病患有機會使用rt-PA治療，不應考慮以阿斯匹靈來代替(**Class III, Level of Evidence B**)。
5. 不建議在急性中風發作已使用溶栓治療的24小時內，接連使用阿斯匹靈(**Class I, Level of Evidence A**)。

附註：接受任何一種以上的抗血小板治療均有可能增加出血性腦中風的危險。

根據1998年國外巨集分析研究，使用75mg、160mg及300mg的阿斯匹靈來治療病人並未增加出血性腦中風的危險，但以325mg、500mg、900mg、1000mg、1200mg、1300mg及1500mg的阿斯匹靈來治療病人，雖未達統計上顯著差異，但有可能增加出血性腦中風的危險⁽⁵⁸⁾。

參考文獻

1. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng ZK, Chen RC. Subtypes of ischemic stroke: A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke* 1997;28:2507-2512.
2. Berndt MC, Shen Y, Dopheide SM, Gardiner EE, Andrews RK. The vascular biology of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Thromb Haemost* 2001;86:178-188.
3. Gresele P, Agnelli G. Novel approaches to the treatment of thrombosis. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(1):25-32.
4. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信. Japanese Guidelines for the Management of Stroke. 2004, the Joint Committee on Guidelines for the Management for Stroke.
5. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:483S-512S.
6. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
7. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF, Easton JD, Adams HP Jr, Brass LM, Hobson RW 2nd, Brott TG, Sternau L. Guidelines for carotid endarterectomy: A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998;97:501-509.
8. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-299.

9. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e873-e923.
10. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113(10):e409-e449.
11. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
12. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, Fuller K, Williams CE, Josephson SA, Hankey GJ, Hart RG, Levine SR, Biller J, Brown RD Jr, Sacco RL, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Bogousslavsky J, Caplan LR, van Gijn J, Algra A, Rothwell PM, Adams HP, Albers GW. National Stroke Association Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60:301-313.
13. Aboderin I, Venables G. Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. *J Intern Med* 1996;240:173-180.
14. The European Ad Hoc Consensus Group: European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:315-324.
15. The European Ad Hoc Consensus Group: Optimizing intensive care in stroke: A European perspective. A report of an Ad Hoc Consensus Group meeting. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:113-128.
16. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, García Rodríguez LA, Verheugt F, Vermeylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents, The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.
17. Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V for the EFNS Task Force on Acute Neurological

- Stroke Care: Acute neurological stroke care in Europe: results of the European stroke care inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
18. European Federation of Neurological Societies Task Force. Neurological acute stroke care: the role of European neurology. *Eur J Neurol* 1997;4:435-441.
 19. Thomassen L, Brainin M, Demarin V, Grond M, Toni D, Venables GS, for the EFNS Task Force on Acute Neurological Stroke Care: Acute stroke treatment in Europe: a questionnaire-based survey on behalf of the EFNS task force on acute neurological stroke care. *Eur J Neurol* 2003;10:199-204.
 20. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
 21. The National Institute for Clinical Excellence, NICE: Clopidogrel and modified release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events, May 2005, 21-22.
 22. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 23. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
 24. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
 25. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
 26. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, on behalf of the MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 27. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 28. Bhatt DL, Kapadia SR, Yadav JS, Topol EJ. Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 5):34-40.
 29. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin vs. aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 30. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
 31. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
 32. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee and PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan vs. placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:68-80.
 33. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA,

- Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:81-106.
 35. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
 36. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovas Dis* 2000;9:147-157.
 37. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:e82-e292.
 38. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
 39. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
 40. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
 41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
 42. Meade T. Low dose warfarin and aspirin in preventing IHD. *Practitioner* 1998;242:799-803.
 43. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326-332.
 44. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
 45. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162-1166.
 46. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A Randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
 47. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
49. Morimoto T, Fukui T, Lee TH, Matsui K. Application of U.S. guidelines in other countries: aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med* 2004;117(7):459-468.
50. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
51. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1999;349:1641-1649.
52. Lapchak PA, Araujo DM. Therapeutic potential of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in the management of ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:87-94.
53. Janardhan V, Qureshi AI. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:117-123.
54. Mitsias PD, Lu M, Silver B, Morris D, Ewing JR, Daley S, Lewandowski C, Katramados A, Papamitsakis NI, Ebadian HB, Zhao Q, Soltanian-Zadeh H, Hearshen D, Patel SC, Chopp M. MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke within a 3- to 24-hour window. *Neurology* 2005;65:612-615.
55. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study. *Stroke* 2000;31:601-609.
56. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
57. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J, Dávalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W; AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
58. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-1935.

8

大範圍腦梗塞治療指引

8.1 前言

大範圍腦梗塞（Large hemispheric infarct）雖只占所有缺血性中風的3%到15%左右，但卻是造成高死亡率與重度殘障的主要原因。大範圍腦梗塞一般是指梗塞範圍占中大腦動脈分布區三分之二以上⁽¹⁾；惡性中大腦動脈梗塞（malignant MCA infarction）則指因病情惡化，需住進加護病房治療呼吸衰竭及腦壓升高的病例⁽²⁾。文獻上報告大範圍腦梗塞的死亡率可從17%到80%。不過，死亡率與梗塞的範圍有很密切關係，惡性中大腦動脈梗塞的病例一般死亡率可高達80%以上⁽¹⁻⁴⁾。

8.2 大範圍腦梗塞之診斷與監測

大範圍腦梗塞的臨床症狀上，病人可表現出多重偏癱、偏麻、偏盲、語言障礙及眼球偏移至中風側腦半球等廣範圍腦功能區障礙，病人也可能在發病起始就有意識障礙。大約一半左右的病人會惡化，惡化的原因包括腦水腫、梗塞範圍擴大、出血性梗塞、癲癇發作或其他內科併發症。腦水腫多在第二至第五天發生，進而造成症狀之惡化，主要是昏迷指數下降、意識變差、或瞳孔放大及無光反射等腦脫疝之徵象，病人可能繼之出現腦幹症狀與呼吸衰竭。

每位大範圍腦梗塞之病人都應接受一次或多次的無顯影劑注射頭部電腦斷層攝影 (non-contrast computerized tomography, CT) 檢查，除初步排除腦出血或其他腦部病變外，可幫助確定梗塞範圍的大小，同時監測繼之而來的腦浮腫變化，對病人的治療選擇及預後之判斷有極大之幫助。若對病人的處置有所幫助時，也可選擇腦部磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)、磁振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA)、或電腦斷層血管攝影術(computed tomographic angiography, CTA)等，但是以不耽誤治療時間為原則。

於大範圍腦梗塞病人中，早期診斷出是否屬惡性大範圍腦梗塞 (指非手術治療後仍然病情惡化) 非常重要，尤其是在臨床變化之前。惟有如此，方有可能在最早的時機對真正需要去顱減壓術的病人進行手術。一些研究及文獻顯示使用diffusion-weighted MR imaging (DWI)、PET-imaging、microdialysis、

EEG、CT parameters及evoked potential (EP)等可能有助於臨床變化前早期診斷出惡性大範圍腦梗塞，如發病後14小時內DWI異常變化的體積大於145立方公分。惟有效地早期診斷惡性大範圍腦梗塞仍需以後更深入及大規模的臨床研究確認⁽⁵⁻⁹⁾ (Class IIa, Level of Evidence B)。

對於大範圍腦梗塞的病人，需嚴密監測血壓、心跳、呼吸、血氧濃度、體溫、意識狀態、肌力與瞳孔等生命跡象與神經症狀。使用頭部電腦斷層攝影或顱內超音波追蹤中線偏移之程度，有助於早期預測腦水腫與腦脫疝之可能性^(10,11) (Class IIa, Level of Evidence B)。對疑似高顱內壓的病人做連續性的顱內壓監測，可能有助於預測病人的預後，但其臨床的實用價值仍未被確立⁽¹²⁾ (Class IIb, Level of Evidence B)。

8.3 大範圍腦梗塞之處置

8.3.1 一般治療原則

大範圍腦梗塞一般處置與急性缺血性腦中風相同：（參考本書「急性缺血性腦中風治療指引」）

1. 血壓

急性缺血性腦中風時，如收縮壓在220mmHg以下或舒張壓在120mmHg以下時，可以不需要立即藥物治療。當血壓高時，首先須考慮急性腦中風之壓力(stress)反應，排除膀胱尿脹，及治療疼痛或顱內壓升高。須小心的是，降低血壓可能使腦部的灌流壓力不足，而更加重腦缺血。建議收縮壓在220mmHg或舒張壓在120mmHg以上才考慮給予降血壓治療。除非病人在發作3小時內需血栓溶解治療，而收縮壓仍在185 mmHg或舒張壓在110mmHg以上時，可根據NINDS的治療建議來處理高血壓。至於血栓溶解治療當中或之後，若收縮壓大於180mmHg或舒張壓大於105mmHg即需加以處理。此外，避免給急性缺血性腦中風病人服用短效性鈣離子阻斷劑nifedipine。

2. 血糖

急性腦中風時血糖太高，會影響腦中風病人的預後，血糖每增加100mg/dl時，復原機會減少24%，出血性腦梗塞的機會也會增加，且容易引發電解質不平衡及其他併發症，所以腦中風病人血糖在200mg/dl以上時，可以重覆注射低劑量的Insulin將血糖控制在110mg/dl以內(Class I, Level of

Evidence A)。根據2007及2008年的文獻資料，美國中風學會建議血糖超過140mg/dl，歐洲中風組織則建議血糖超過180mg/dl給予胰島素治療，儘量控制血糖在正常範圍。血糖太低也會加重病情或與腦中風病情混淆，此時可用口服或注射10-20%葡萄糖。

3. 輸液

在急診室即需建立靜脈輸液注射管線，最好不用只含葡萄糖的溶液，不宜注射低張性5%葡萄糖水，以避免血糖增加及加重腦水腫。建議使用等張性液體，如生理食鹽水注射。意識障礙或吞嚥困難者，可先用鼻胃管餵食及補充水分，視病況需要，應定期監測血中電解質。

8.3.2 腦水腫之治療

1. 一般治療原則

腦水腫的治療目標有三：(1)降低顱內壓；(2)維持恰當的腦灌流壓，避免腦部的二度缺血傷害；(3)避免腦脫疝造成的二度傷害。初步治療方針為稍微限水，但不宜過度限水導致腦部灌流不足，避免使用低張性的輸液（如：5%葡萄糖水）^(13,14) (**Class IIa, Level of Evidence B**)。可以將病床頭側上升30度，且頭部擺在正中位置，如此較有利頭頸部靜脈回流。並避免過度刺激病人，儘可能解除病人之痛楚與不適，排除會加重顱內壓上升的因素（如：低血氧濃度、高二氧化碳濃度或高體溫等），給予適度氧氣，及保持正常體溫。

2. 高滲透壓製劑

臨床上常用glycerol或mannitol來做中風後降腦壓治療，唯應只在懷疑有腦水腫或出現質塊效應（mass effect）時才給予，不宜常規使用。**mannitol**迄今仍無臨床試驗支持此藥物的常規使用可改善中風病人的預後⁽¹⁵⁾ (**Class IIb, Level of Evidence B**)。mannitol的使用方法為每公斤體重注射0.25到0.5克，每3到6小時以靜脈快速注射(約20到30分鐘)一次的方法，來降低腦壓，通常每天最大劑量為每公斤體重2克，維持血中滲透壓在310-330 mOsm/L為目標。以**glycerol**治療重度中風，可以改善病情，降低死亡率⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ (**Class IIa, Level of Evidence B**)，一般使用方法為一次注射250cc，一小時內靜脈滴注完成，一天注射4到6次。

3. 巴比妥酸鹽昏迷

巴比妥酸鹽也有降腦壓的作用，使用時須嚴密監測病人，通常效果維持不久，且臨床試驗無法顯示使用後之病人的預後可明顯改善⁽¹⁹⁾ (**Class IIb, Level of Evidence B**)。

4. 類固醇

至目前為止臨床試驗之證據顯示類固醇無法治療腦梗塞後之腦水腫與降低顱內壓，故不建議使用^(20,21) (**Class III, Level of Evidence A**)。

5. 過度換氣法(hyperventilation)

過度換氣法作用迅速但只在病況危急時使用， PCO_2 降低5-10 mmHg可降低25-30%的顱內壓⁽²²⁾ (**Class IIa, Level of Evidence B**)，目標將 PCO_2 維持在30-35 mmHg間。過度換氣法的效果不持久，須接著使用其他治療方法。使用過度換氣法會導致顱內血管收縮，為了防止腦部二度缺血，應注意維持適度的腦灌流。

6. 低體溫療法

降低體溫可以降低大腦代謝率及對氧氣和葡萄糖的需求，維護腦血屏障的正常及減少腦內再灌流的發炎反應。少數非隨機之臨床試驗顯示輕度低體溫(32-34°C)可以降低顱內壓與改善結果⁽²³⁾ (**Class IIb, Level of Evidence B**)。但是低體溫療法可能有血小板減少、心跳過慢與肺炎等副作用，而且在回溫過程可能會因顱內壓反彈升高或心律不整導致死亡。低體溫療法應視為實驗性療法，且需要在極度審慎與密切監測下施行。

7. 去顱減壓術

1995年以來，相當多文獻提出以外科的去顱減壓術治療大範圍腦梗塞，再加上術後加護病房嚴密的監測，存活率可明顯的提高⁽²⁴⁻³⁴⁾ (**Class I, Level of Evidence A**)。通常以病人意識變差、出現腦脫疝，且電腦斷層顯示厲害的質塊效應引起腦中線偏移為開刀的適應症。因此，當病人惡化時，及時的執行去顱減壓術能立即有效的降低顱內壓，並改善腦組織血流，可以降低死亡率，同時有機會使更多存活的病人有較獨立的生活能力^(26,28,33,34) (**Class IIa, Level of Evidence B**)。一些臨床報告顯示，提早執行手術能更進一步降低死亡率，同時有更大的機會改善病人最終的功能⁽³²⁾ (**Class IIb, Level**

of Evidence B)。然而，何時是執行手術的時機？目前尚未有定論。於臨床惡化前提早執行手術，最大的爭議在於可能包含了一些大範圍梗塞但並沒有惡性病程的病例。一些研究及文獻顯示去顱減壓術對較小範圍而無惡性病程之大中風並無助益⁽³⁵⁾ (**Class III, Level of Evidence B**)。另一方面，對於需去顱減壓術之病例，有些文獻顯示出**large dominant hemispheric infarction**並非手術之禁忌症^(28,31) (**Class IIb, Level of Evidence B**)。結論是臨牀上確認了去顱減壓術可提高存活率；但對於是否能夠改善功能性預後目前尚有一些爭議，因此亦有一些臨床醫師及學者對去顱減壓術之整體治療效果持不同的意見⁽³⁶⁾。因此未來仍需要大規模嚴格的臨床隨機實驗，以探討去顱減壓術施行的適當對象與時機⁽³⁷⁾。

參考文獻

- Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. Neurology 1998;50:341-350.
- Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. Arch Neurol 1996;53:309-315.
- Berrouschat J, Sterker M, Bettin S, Koster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. Intensive Care Med 1998;24:620-623.
- Wijdicks EF, Diringer MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. Mayo Clin Proc 1998;73:829-836.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Kasner SE, Hill MD, Berrouschat J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Krieger D. Computed tomographic parameters predicting fatal outcome in large middle cerebral artery infarction. Cerebrovasc Dis 2003;16(3):230-235.
- Bosche B, Dohmen C, Graf R, Neveling M, Staub F, Kracht L, Sobesky J, Lehnhardt FG, Heiss WD. Extracellular concentrations of non-transmitter amino acids in peri-infarct tissue of patients predict malignant middle cerebral artery infarction. Stroke 2003;34(12):2908-2913.
- Burghaus L, Hilker R, Dohmen C, Bosche B, Winhuisen L, Galldiks N, Szelies B, Heiss WD. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course?. Clin Neurol Neurosurg 2007;109(1):45-49.
- Heiss WD, Dohmen C, Sobesky J, Kracht L, Bosche B, Staub F, Toyota S, Valentino M, Graf R. Identification of malignant brain edema after hemispheric stroke by PET-imaging and microdialysis. Acta Neurochir Suppl 2003;86:237-240.
- Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Vandamme X, Crozier S, Cornu P, Dormont D, Rancurel G, Marsault C. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging. Stroke 2000;31:2175-2181.

10. Gerriets T, Stoltz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology* 1999;52:45-49.
11. Gerriets T, Stoltz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke* 2001;32:442-447.
12. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996;47:393-398.
13. Ropper AH, Shafran B. Brain edema after stroke. Clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol* 1984;41:26-29.
14. van der Worp HB, Kappelle LJ. Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:124-132.
15. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringer MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999;52:583-587.
16. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R. Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987;1:405-408.
17. Larsson O, Marinovich N, Barber K. Double-blind trial of glycerol therapy in early stroke. *Lancet* 1976;1:832-834.
18. Sakamaki M, Igarashi H, Nishiyama Y, Hagiwara H, Ando J, Chishiki T, Curran BC, Katayama Y. Effect of glycerol on ischemic cerebral edema assessed by magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 2003;209(1-2):69-74.
19. Woodcock J, Ropper AH, Kennedy SK. High dose barbiturates in non-traumatic brain swelling: ICP reduction and effect on outcome. *Stroke* 1982;13:785-787.
20. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke* 1973;4:547-555.
21. Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:21-23.
22. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(6):2001-2023.
23. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
24. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
25. Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, Hoffmann O, Schielke E, Weber JR, Masuhr F. Hemicraniectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:226-228.
26. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY) – a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
27. Kilincer C, Asil T, Utku U, Hamamcioglu MK, Turgut N, Hicdonmez T, Simsek O, Ekuklu G, Cobanoglu S. Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(6):587-594.
28. Mayer SA. Hemicraniectomy: a second chance on life for patients with space-occupying MCA infarction. *Stroke* 2007;38(9):2410-2412.
29. Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. Aggressive decompressive surgery in

- patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:483-491.
30. Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995;23:1576-1587.
 31. Schnell MJ, Origitano TC. Hemicraniectomy and durotomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Neurol Clin* 2006;24(4):715-727.
 32. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-1893.
 33. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink JG, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W; for the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:315-322.
 34. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touzé E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser MG; DECIMAL Investigators. A sequential design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL trial). *Stroke* 2007;38:2506-2517.
 35. Engelhorn T, Heiland S, Schabitz WR, Schwab S, Busch E, Forsting M, Doerfler A. Decompressive craniectomy in acute cerebral ischemia in rats. Is there any benefit in smaller thromboembolic infarcts?. *Neurosci Lett* 2004;370(2-3):85-90.
 36. Brown MM. Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective: not proven. *Stroke* 2003;34:2305-2306.
 37. Donnan GA, Davis SM. Surgical decompression for malignant middle cerebral artery infarction: a challenge to conventional thinking. *Stroke* 2003;34:2307.

9

頸動脈狹窄防治指引

9.1 前言

頸動脈狹窄是導致梗塞性腦中風發生的重要致病機轉，而頸動脈狹窄多是因動脈粥狀硬化所引起，其他少見的原因包括動脈內膜剝離、動脈炎、心因性栓塞等⁽¹⁾。頸動脈粥狀硬化多為緩慢而漸進的過程，自內膜中層變厚（intimal-medial thickening）、頸動脈硬化斑（carotid plaque）、無症狀的頸動脈狹窄（asymptomatic carotid stenosis）、至症狀性的頸動脈疾病（symptomatic carotid disease）。頸動脈狹窄引起腦梗塞部分是因為嚴重狹窄導致腦血流不足，或是因為動脈硬化斑破裂產生的栓子（emboli）阻塞遠端腦血管，頸動脈硬化斑若為易損硬化斑（vulnerable plaque）⁽²⁾，包括硬化斑有明顯發炎細胞浸潤（inflammatory infiltrates）、硬化斑帽破裂（cap rupture），則較易引起栓塞與腦梗塞發生^(3,4)。

頸動脈狹窄愈嚴重則愈易發生梗塞性腦中風，對於無症狀的頸動脈狹窄的長期追蹤，狹窄程度為<50%與50-99%的每年腦中風發生率分別約為0.5%與1%⁽⁵⁾。北美症狀性頸動脈內膜剝離術試驗（North American Symptomatic Carotid Endarterectomy, NASCET）對於無症狀的頸動脈狹窄病患的5年追蹤，內頸動脈（internal carotid artery, ICA）狹窄程度為60-74%的每年中風發生率為3.0%、75-94%為3.7%、95-99%為2.9%、完全阻塞為1.9%，但45%的腦中風為小動脈阻塞或心因性腦梗塞，並非頸動脈狹窄引起^(6,7)。

NASCET對於症狀性頸動脈狹窄病患僅接受內科治療，在ICA狹窄為<50%、50-69%與70-99%的2年腦中風發生率為11%、13.6%與20.2%⁽⁸⁾。因此如何治療頸動脈狹窄以預防梗塞性腦中風的發生是很重要的，雖然頸動脈內膜剝離術（carotid endarterectomy, CEA）已有超過50年的歷史，但遲至十多年前北美的NASCET⁽⁹⁾與歐洲的歐洲頸動脈手術試驗（European Carotid Surgery Trial, ECST）研究才確定對於頸動脈狹窄的療效⁽¹⁰⁾，近年因醫療器材與技術的發展，頸動脈成型術併支架置放（carotid artery angioplasty, with or without carotid stenting, CAS）漸為較多數的患者所選擇，但究竟是CEA或CAS對於頸動脈狹窄的治療較有效則尚缺乏一致的共識。

台灣腦中風學會頸動脈狹窄處置共識小組於2005年3月發表第一次的頸動脈狹窄處置共識⁽¹¹⁾，近兩年國際有一些重要的頸動脈狹窄治療臨床試驗發表，因此共識小組回顧相關重要的文獻，整理與修訂頸動脈狹窄處置共識。證據等級與建議強度依國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)的分類建議（請見本書之方法學）。

9.2 頸動脈狹窄的盛行率

依據臨床症狀的表現與否，頸動脈狹窄可分為症狀與無症狀，症狀性頸動脈狹窄是指在最近6個月內發生過頸動脈狹窄側的缺血性腦血管症狀，包括同側單眼暫時性黑矇(amaurosis fugax)、暫時性腦缺血，6個月是參照之前幾個主要CEA試驗的設計，包括NASCET⁽⁹⁾、ECST⁽¹⁰⁾、ACST⁽¹²⁾ (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) 等，未來仍有可能改變⁽¹³⁾。頸動脈狹窄是否為症狀或無症狀，對於之後發生缺血性腦血管疾病或進一步的處置均有不同，應分別考量^(1,14,15)。

頸動脈狹窄的盛行率多以頸動脈超音波篩檢，「心血管健康研究」對於65歲以上民眾，無症狀頸動脈狹窄超過50%的盛行率在男性為7%、女性為5%⁽¹⁶⁾。「Framingham Heart Study」於66-93歲民眾，頸動脈狹窄超過50%的盛行率在男性為9%、女性為7%⁽¹⁷⁾。歐洲50至79歲的社區民眾，頸動脈狹窄超過50%的盛行率為6.4%⁽¹⁸⁾。日本50-79歲社區民眾，頸動脈狹窄超過50%的盛行率為4.4%，男性7.9%、女性1.3%⁽¹⁹⁾。而台灣地區的研究，35歲以上的社區民眾頸動脈狹窄超過50%的盛行率3.7%⁽²⁰⁾。對於已發生梗塞性腦中風的患者，台大醫院的腦中風登錄顯示顱外頸動脈狹窄超過50%的盛行率為12%（3%為完全阻塞）^(21,22)，高雄長庚醫院則為6%⁽²³⁾，而華人的顱內頸動脈或中大腦動脈狹窄的比率又顯著高於顱外頸動脈狹窄^(24,25)。

對於已有冠狀動脈疾病或是周邊動脈疾病的患者，有較高的頸動脈狹窄盛行率，接受冠狀動脈繞道術的患者有20%合併有頸動脈狹窄超過50%⁽²⁶⁾，日本的研究顯示冠狀動脈狹窄患者25%合併有頸動脈狹窄超過50%⁽²⁷⁾。對於已有肢體動脈狹窄的患者，高達23-36%合併有頸動脈狹窄超過50%⁽²⁸⁻³⁰⁾。

9.3 頸動脈狹窄的篩檢與診斷

美國神經影像學會（American Society of Neuroimaging）於2007年提出對於顱外頸動脈篩檢的準則⁽³¹⁾，此準則主要以成本效益（cost-effectiveness）探討篩檢的對象，頸動脈狹窄的盛行率超過20%較建議需篩檢，若低於5%則較

不建議篩檢，主要考量介入治療（CEA或CAS）的併發症可能即超過5%，除了缺血性腦血管疾病患者，建議篩檢的對象包括：一般民衆具多重心血管危險因子、有症狀的冠狀動脈疾病或是周邊動脈疾病患者、接受頭頸部放射治療、CEA或CAS後的追蹤等，不建議篩檢所有一般民衆^(32,33)、無症狀的周邊動脈疾病患者、單純頭暈或暈眩等（C, level 2+）。

評估頸動脈狹窄的程度以傳統的血管攝影為優先考慮（A, level 1+），也可以考慮其它非侵襲性的檢查，如頸動脈超音波、磁振血管攝影、電腦斷層血管攝影等輔助診斷（C, level 2-）⁽³⁴⁻³⁶⁾。研究顯示CEA術前合併頸動脈超音波與磁振血管攝影兩項檢查也能達到接近血管攝影檢查的準確度⁽³⁷⁾。而以血管攝影測量頸動脈狹窄的程度有不同的方法，應先明確選擇使用方式，NASCET是測量ICA最狹窄處的剩餘管徑與ICA遠端正常處的管徑的比值，ECST是測量ICA最狹窄處的剩餘管徑與原管徑的比值，因此ECST得到的狹窄值較NASCET高10-30%，NASCET的70%與50%的ICA狹窄，相當於ECST的85%與75%的ICA狹窄，也相當於總頸動脈法的80%與70%狹窄⁽³⁸⁾。是否CEA之前一定需要血管攝影評估頸動脈狹窄，有不同的爭議⁽³⁹⁾，血管攝影有其潛在的風險性，約0.3-1.0%可能會併發暫時性腦缺血或是腦中風⁽⁴⁰⁻⁴³⁾，特別是已經有過腦中風或是合併嚴重的頸動脈狹窄；但血管攝影是之前主要研究的診斷標準，且血管攝影可確定顱內血管狀況、分辨完全阻塞或嚴重狹窄等優點。對於ICA狹窄可能超過70%，不建議以目測方式評估血管攝影，宜以NASCET或ECST方式實際量尺測量（C, level 2-）⁽⁴⁴⁾。

9.4 症狀性頸動脈狹窄的治療

對於嚴重症狀性頸動脈狹窄的治療，於1991年同時有北美與歐洲的兩個研究顯示CEA能顯著預防腦梗塞中風的發生。NASCET的研究顯示，對於頸動脈狹窄超過70%的患者，相對於內科治療，CEA治療後2年可降低17%的同側腦中風發生絕對危險性與65%的相對危險性，亦即以CEA治療6位頸動脈狹窄患者可預防一人次腦中風的發生（number needs to treat, NNT）^(9,45)。ECST的研究也顯示，對於頸動脈狹窄超過70%，CEA可降低6.5%的絕對危險性、39%的相對危險性與NNT為15^(10,46)。因此對於頸動脈狹窄為**70-99%**、症狀性頸動脈狹窄側且神經症狀不嚴重，若CEA術中的重要併發症（腦中風與死亡）小於**6%**，則可考慮CEA治療頸動脈狹窄（A, level 1++）。決定是否要施行CEA，應仔細考慮CEA的危險性（包括腦中風與其它內科併發症，特別是心肌梗塞）、施行手術

醫師的熟練度，並應詳細告知病患接受CEA的優缺點。

對於症狀性頸動脈狹窄為50-69%，NASCET的研究顯示，CEA治療後5年可降低6.5%的絕對危險性與29%的相對危險性，5年的NNT為15⁽⁴⁷⁾。由NASCET、ECST與Veterans Affairs Trial 309⁽⁴⁸⁾三個研究結果的統合分析，顯示CEA對於頸動脈狹窄為70-99%有很高的助益，5年可降低15.3%的死亡或任何腦中風發生；CEA對於頸動脈狹窄50-69%也有不低的助益，5年可降低7.8%的死亡或任何腦中風發生⁽⁴⁹⁾。進一步分析顯示，CEA對於男性、年齡>75歲、剛發生梗塞性腦中風即接受CEA治療（2星期內），CEA的助益較高⁽⁵⁰⁾（A, level 1+）。因此對於頸動脈狹窄為50-69%，考慮以CEA治療，必須要能夠有較低的術中併發症（小於3%），而對於男性或是最近發生同側大腦半球梗塞性腦中風則CEA治療助益較大（B, level 1-）。

CEA不建議用於治療頸動脈狹窄小於50%（A, level 1++）與術中可能發生高併發症者（A, level 1++），高併發症者包括合併嚴重的冠狀動脈疾病、很高位頸動脈分岔(very high carotid bifurcation)、延伸至顱內的頸動脈狹窄（long-segment carotid stenosis）、之前接受過頸部放射治療等。頸動脈狹窄患者在接受CEA治療前、中與後均須持續使用抗血栓藥物(A, level 1+)，CEA術後應由手術治療醫師（多為神經外科）與轉介醫師（多為神經內科）共同追蹤病患狀況(D, level 4)⁽⁵¹⁾。在接受CEA治療後，應持續注重危險因子的控制與接受較佳的內科藥物治療(D, level 4)⁽⁵²⁾。

近年新的CEA手術方式持續出現，eversion CEA為較新的手術方式，一些研究認為eversion CEA能降低狹窄再發生、除去多餘彎曲的ICA、縮短手術時間，但比較eversion CEA與傳統CEA的手術方式則尚無法顯示能明顯降低術中的中風、死亡或局部併發症^(53,54)(D, level 4)。而CEA手術時直接縫合(primary closure)方式或是以靜脈或人工合成片來修補成型術(patch angioplasty)，統合分析顯示修補成型術較直接縫合明顯降低60%的術中的中風及死亡、與80%的ICA再狹窄(B, level 1-)⁽⁵⁵⁾。以全身麻醉或是局部麻醉施行CEA，非隨機試驗雖顯示局部麻醉較全身麻醉有較低的術中的中風、心肌梗塞與死亡，但小樣本數的隨機試驗統合分析尚無法顯示局部麻醉較全身麻醉有較低的併發症⁽⁵⁶⁾(D, level 4)，近期一個較大規模的試驗(GALA)將有結果⁽⁵⁷⁾。

自1990年代初期CAS被引介治療頸動脈狹窄，隨著施放技術與支架材質的進步，CAS可能是未來治療頸動脈狹窄的新趨勢。相對於CEA，CAS較不具

侵入性、較便捷、傷口小較不易感染、較少局部神經損傷與心肌梗塞發生，但CAS較可能發生心搏過慢、血壓低、動脈內膜剝離等。先前大規模的研究主要為病例系列的研究，一個全世界CAS登錄(12,392次CAS)⁽⁵⁸⁾，施行的成功率超過98%，腦中風與死亡的併發症為4.75%，3年頸動脈再狹窄率為2.4%。CAS加上栓子保護裝置(emboli protection devices)可減少施行氣球擴張或支架置放時所引起的栓子⁽⁵⁹⁾，近年的臨床試驗或實際治療多加上栓子保護裝置（D, level 4），但一研究以磁振造影檢查CAS有或無栓子保護卻未顯示有明顯的DWI病灶差異⁽⁶⁰⁾，栓子保護裝置包括近端或遠端的氣球阻塞(proximal or distal balloon occlusion)與遠端濾網(filter)，現尚無證據顯示何種栓子保護裝置的效果較佳⁽⁶¹⁾（D, level 4）。

迄今為止，比較CAS與CEA對於頸動脈狹窄治療的隨機臨床試驗已有9個發表(表1)⁽⁶²⁻⁷⁰⁾，多數是針對症狀性頸動脈狹窄至少超過50%的病患為對象。2008年有兩個統合分析研究報告⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾，統合分析的結果顯示CAS的30日腦中風與死亡的比率高於CEA(7.9%比5.9%，勝算比為1.37，P值為0.037)⁽⁷³⁾，CAS與CEA的1年的腦中風與死亡無明顯差異，CAS有較低的顱神經損傷與心肌梗塞發生。其中重要的試驗包括CAVATAS、SAPPHIRE、SPACE、EVA-3S，CAVATAS試驗顯示CAS的30日併發症比率為10.0%，而CEA為9.9%，兩者無差異⁽⁶⁴⁾，但明顯高於NASCET與ECST的發生率，此可能與個案的選取標準、較少使用支架置放術、與較少使用栓子保護裝置有關。SAPPHIRE試驗比較使用CAS加上栓子保護裝置與CEA於頸動脈狹窄患者(症候性頸動脈狹窄>50%或無症候性頸動脈狹窄>80%)⁽⁶⁷⁾，1年的併發症（30日內的死亡、中風與心肌梗塞及31日至1年的死亡與同側中風）在CAS組為12.2%，在CEA組為20.1%（p=0.05），CAS組似乎是優於CEA。SAPPHIRE的結果明顯不同於CAVATAS，主要與研究設計（SAPPHIRE的併發症特別包括心肌梗塞，這是導致差異的主因）、病患選取、支架置放術的改進可能有關⁽⁷⁵⁾。此試驗的3年結果，兩組病患的長期預後無明顯差異⁽⁷⁶⁾。

SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy) 試驗是對於症狀性頸動脈狹窄超過50%的1,183位患者，發生同側腦梗塞中風或死亡的比率在CAS組與CEA組分別為6.84%與6.34%，但30日併發症無明顯差異⁽⁶⁸⁾。EVA-3S (The Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) 針對症狀性頸動脈狹窄為

60-99%的527位患者，此試驗提前終止，主因為兩組的併發症已有顯著差距，CAS組與CEA組在一個月中風與死亡比率分別為9.6%與3.9%（ $p=0.01$ ），術後6個月中風與死亡比率分別為11.7%與6.1%（ $p=0.02$ ），頸動脈狹窄超過60%的患者接受CAS的併發症明顯高於CEA⁽⁶⁹⁾。現今對於頸動脈狹窄究竟是以CEA或是CAS處理仍無共識，未來1、2年尚有兩個大型試驗，包括SPACE（Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy）⁽⁷⁷⁾、CREST（Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial）⁽⁷⁸⁾等，所參與的人數皆超過2,000，期待這些大型臨床試驗証實兩種治療的效果，對頸動脈狹窄的處理能提供進一步的了解。

現今以**CAS**治療頸動脈狹窄，可考慮使用於病患無法接受**CEA**治療(**B, level 2+**)、**CEA**治療後頸動脈再狹窄(**D, level 4**)、經放射治療造成頸動脈狹窄者(**D, level 4**)、合併有顱內遠端狹窄(**tandem stenosis**)、因頸動脈內膜剝離或**fibromuscular dysplasia**或高安氏動脈炎(**Takayasu's arteritis**)導致頸動脈狹窄、合併有偽動脈瘤(**pseudoaneurysm**)、合併有對側頸動脈阻塞而需要心臟手術等⁽⁷⁹⁾。對於有下列情形則不適合接受**CAS**，包括頸動脈狹窄合併有管腔內血栓、導管或支架無法安全地到達與通過頸動脈狹窄處、嚴重彎曲的主動脈弓、延伸至顱內的頸動脈狹窄(**long-segment carotid stenosis**)、合併有顱內血管畸形、不適合血管攝影（如顯影劑過敏）等(**D, level 4**)(參考表2)。頸動脈支架置放治療之前(3日)、術中與術後1個月應併用兩種抗血小板藥物(如**clopidogrel**與**aspirin**)(**D, level 4**)^(80,81)。

9.5 無症狀頸動脈狹窄的治療

無症狀嚴重頸動脈狹窄每年有1-2%發生狹窄側梗塞性腦中風，狹窄愈嚴重或進展愈快則發生率愈高。無症狀頸動脈狹窄超過50%，5年內發生血管疾病的機會增加50%⁽⁸²⁾。之前有三個隨機試驗研究比較CEA與一般內科治療的療效，包括VAS(Veteran Affairs Study)⁽⁸³⁾、ACAS(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)⁽⁸⁴⁾與ACST⁽¹²⁾。VAS納入444名無症狀頸動脈狹窄超過50%的男性病患，比較CEA與內科治療（包括aspirin 1,300 mg/日），雖然CEA組發生中風的比例小於內科治療組（每年1.2%比每年2.4%），但統計未達顯著。ACAS針對1,662名無症狀頸動脈狹窄超過60%的北美病患，CEA組的5年同側腦中風發生與術中併發症為5.1%，而內科治療組為11.0%，相對危險性下降60%，但絕對危險性為

每年降低1.2%，5年的NNT為17，女性發生術中併發症的比例高於男性（3.6%比1.7%）。ACST針對無症狀頸動脈狹窄超過60%的3,120名歐洲病患，CEA組的5年腦中風發生與術中併發症為6.4%，而內科治療組為11.8%，絕對危險性下降與NNT值與ACAS相近。將ACAS、ACST與VAS集合的統合分析⁽⁸⁵⁾，相較於內科治療無症狀頸動脈狹窄，CEA能降低3年內30%的腦中風發生，然而絕對危險性的下降每年不到1%。進一步分析顯示CEA對於男性、年齡<75歲的治療效果較好（D, level 4），但狹窄程度則無明顯相關。CEA治療無症狀頸動脈狹窄的療效取決於手術的風險性，術中併發症須低於3%才有助益（A, level 1++）。

對於無症狀的嚴重頸動脈狹窄，以抗血小板藥物治療是否能減緩血管疾病的發生，迄今只有一個小規模的臨床試驗探討使用aspirin是否有效，結果無法顯示aspirin的使用可降低腦血管疾病的發生⁽⁸⁶⁾，但因為此試驗的樣本數不夠多，因此對於無症狀性嚴重頸動脈狹窄懷疑有可能增加心肌梗塞危險性時，仍應考慮使用aspirin（C, level 2-）。先前CEA對於無症狀頸動脈狹窄的試驗，多是在statin認可能降低動脈粥狀硬化進行之前^(87,88)，而statin控制血脂可降低頸動脈粥狀硬化進行與缺血性腦中風發生(B, level 2++)^(89,90)。此外，其他動脈粥狀硬化的危險因子，包括抽煙、體重、高血糖等，也應積極控制(D, level 4)⁽⁹¹⁾。

比較CAS與CEA對於頸動脈狹窄治療的隨機臨床試驗，多數是以症狀性頸動脈狹窄的病患為對象⁽⁶²⁻⁷⁰⁾，除了Lexington Asymptomatic（100%）、CAVATAS（4%）、SAPHIRE（70%）等試驗有包括無症狀頸動脈狹窄患者，但個案數不多。CARESS為非隨機試驗，68%為無症狀頸動脈狹窄，30日的腦中風與死亡在CAS為2.1%、CEA為3.6%⁽⁹²⁾，另一個迄今最大的CAS登錄研究：CAPTURE⁽⁹³⁾，共3,500位高危險群患者，86%為無症狀頸動脈狹窄，30日的腦中風、心肌梗塞與死亡率為6.3%，30日腦中風在無症候頸動脈狹窄為4.1%。現階段CAS治療無症狀頸動脈狹窄主要使用於CEA治療的高危險群（參考表2）（C, level 1-），尚不建議於一般性的使用。健保局給付頸動脈支架使用規範參考表3。

參考文獻

1. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 2001;345:1113-1118.
2. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664-1672.
3. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, Piepras DG, Pistoiese R, Ippoliti A, Holmes DR Jr. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004;292:1845-1852.
4. Redgrave JNE, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms. The Oxford Plaque Study. *Circulation* 2006;113:2320-2328.
5. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162-1166.
6. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1693-1700.
7. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, Fleming L, Sharpe B, Gates P, Meldrum H. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:1429-1436.
8. Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet* 2001;357:1154-1160.
9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
11. 台灣腦中風學會頸動脈粥狀硬化狹窄共識小組：頸動脈粥狀硬化狹窄的治療。2005年腦中風學會年會會刊（並公佈於台灣腦中風學會網址：http://www.stroke.org.tw/guideline_10.asp）。
12. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
13. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A, Bolognese L, Briganti F, Di Sciascio G, Inzitari D, Lanza G, Lupattelli L, Mangiafico S, Pratesi C, Reimers B, Ricci S, de Donato G, Ugolotti U, Zaninelli A, Gensini GF. Carotid artery stenting. First consensus document of the ICCS-SPREAD joint committee. *Stroke* 2006;37:2400-2409.
14. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP Jr, Brass LM, Hobson RW 2nd, Brott TG, Sternau L. Guideline for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1998;29:554-562.
15. Recommendations for stroke management: update 2002. European Stroke Initiative (EUSI) on behalf of the European Stroke Council (ESC), European Neurological Society (ENS), and European

- Federation of Neurological Societies (EFNS). *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl.2):15-29.
16. O' Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Heart Study. The CHS collaborative research group. *Stroke* 1992;23:1752-1760.
 17. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O' Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.
 18. Mineva PP, Manchev IC, Hadjiev DI. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis: a population-based ultrasonographic study. *Eur J Neurol* 2002;9:383-388.
 19. Mannami Y, Konishi M, Baba S, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997;28:518-525.
 20. Su TC, Jeng JS, Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Lee YT. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. *Stroke* 2001;32:2265-2271.
 21. Jeng JS, Chung MY, Yip PK, Hwang BS, Chang YC. Extracranial carotid atherosclerosis and vascular risk factors in different types of ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 1994;25:1989-1993.
 22. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, Chen RC. Subtypes of ischemic stroke: a hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke* 1997;28:2507-2512.
 23. Tan TY, Chang KC, Liou CW, Schminke U. Prevalence of carotid artery stenosis in Taiwanese patients with one ischemic stroke. *J Clin Ultrasound* 2005;33:1-4.
 24. Liu HM, Tu YK, Yip PK, Su CT. Evaluation of intracranial and extracranial carotid steno-occlusive diseases in Taiwan Chinese patients with MR angiography: preliminary experience. *Stroke* 1996;27:650-653.
 25. Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WWM, Chan YL, Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* 1998;50:812-813.
 26. D' Agostino, Svensson LG, Neumann DJ, Balkhy HH, Williamson WA, Shahian DM. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1714-1723.
 27. Tanimoto S, Ikari Y, Tanabe K, Yachi S, Nakajima H, Nakayama T, Hatori M, Nakazawa G, Onuma Y, Higashikuni Y, Yamamoto H, Tooda E, Hara K. Prevalence of carotid artery stenosis in patients with coronary artery disease in Japanese population. *Stroke* 2005;36:2094-2098.
 28. House AK, Bell R, House J, Mastaglia F, Kumar A, D'Antuono M. Asymptomatic carotid artery stenosis associated with peripheral vascular disease: a prospective study. *Cardiovasc Surg* 1999;7:44-49.
 29. Mueller T, Furtmueller B, Aigelsdorfer J, Luft C, Poelz W, Halmayer M. Total serum homocysteine--a predictor of extracranial carotid artery stenosis in male patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2001;6:163-167.
 30. Cina CS, Safer HA, Maggiano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2002;36:75-82.
 31. Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, Hobson RW 2nd, Dennis Baker J, Hopkins LN; American Society of Neuroimaging; Society of Vascular and Interventional Neurology. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging* 2007;17:19-47.
 32. Yin D, Carpenter JP. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1998;27:245-255.
 33. Whitty CJ, Sudlow CL, Warlow CP. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:619-623.
 34. U-King-Im JM, Trivedi RA, Graves MJ, Higgins NJ, Cross JJ, Tom BD, Hollingworth W, Eales H, Warburton EA, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Contrast-enhanced MR angiography for carotid

- disease: diagnostic and potential clinical impact. *Neurology* 2004;62:1282-1290.
35. Nonent M, Serfaty JM, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C, Chirossel P, Guias B, Heautot JF, Gouny P, Langella B, Buthion V, Jars I, Pachai C, Veyret C, Gauvrit JY, Lamure M, Douek PC; CARMEDAS Study Group. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study. *Stroke* 2004;35:862-866.
 36. Nederkoorn PJ, Elgersma OE, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Kappelle LJ, Mali WP. Carotid artery stenosis: accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology* 2003;228:677-682.
 37. Johnston DC, Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology* 2001;56:1009-1015.
 38. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Stellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis: a comparison of three methods on 1,001 angiograms: European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 1994;25:2435-2439.
 39. Davis SM, Donnan GA. Is carotid angiography necessary? *Stroke* 2003;34:1819.
 40. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP, Fram EK. Neurological complications of cerebral angiography. *AJNR* 1994;15:1401-1407.
 41. Kaufmann TJ, Huston J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology* 2007;243:812-819.
 42. Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, Romanowski CA, Connolly DJ, Hodgson TJ, Coley SC. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology* 2007;49:753-759.
 43. Connors JJ 3rd, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, Hadley MN, Wojak JC, Koroshetz WJ, Heros RC, Strother CM, Duckwiler GR, Durham JD, Tomsick TO, Rosenwasser RH, McDougall CG, Haughton VM, Derdeyn CP, Wechsler LR, Hudgins PA, Alberts MJ, Raabe RD, Gomez CR, Cawley CM 3rd, Krol KL, Futrell N, Hauser RA, Frank JI; American Academy of Neurology; American Association of Neurological Surgeons; American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; AANS/CNS Cerebrovascular Section; Society of Interventional Radiology; NeuroVascular Coalition Writing Group. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. *Neurology* 2005;64:190-198.
 44. U-King-Im JM, Graves MJ, Cross JJ, Higgins NJ, Wat J, Trivedi RA, Tang T, Howarth SP, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Internal carotid artery stenosis: accuracy of subjective visual impression for evaluation with digital subtraction angiography and contrast-enhanced MR angiography. *Radiology* 2007;244:213-222.
 45. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
 46. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;351:1235-1243.
 47. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
 48. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J,

- Deykin D, Winn HR, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289-3294.
49. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox SA, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
 50. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
 51. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systemic review of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic stenosis. *Stroke* 1996;27:260-265.
 52. Betancourt M, Van Stavern RB, Share D, Gardella P, Martus M, Chaturvedi S. Are patients receiving maximal medical therapy following carotid endarterectomy? *Neurology* 2004;63:2011-2015.
 53. Gao PG, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001921.
 54. Rothwell PM. Current status of carotid endarterectomy and stenting for symptomatic carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(suppl 1):116-125.
 55. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000160.
 56. Rerkasem K, Bond R, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000126.
 57. Kasprzak PM, Altmeppen J, Angerer M, Mann S, Mackh J, Topel I. General versus local anesthesia in carotid surgery: a prospective randomized trial. *Vasa* 2006;35:232-238.
 58. Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated review of global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:259-266.
 59. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke* 2003;34:813-819.
 60. Cosottini M, Michelassi MC, Puglioli M, Lazzarotti G, Orlandi G, Marconi F, Parenti G, Bartolozzi C. Silent cerebral ischemia detected with diffusion-weighted imaging in patients treated with protected and unprotected carotid artery stenting. *Stroke* 2005;36:2389-2393.
 61. Iyer V, de Donato G, Deloose K, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C, Bosiers M. The type of embolic protection does not influence the outcome in carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2007;46:251-256.
 62. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, Lloyd AJ, London NJ, Bell PR. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998;28:326-334.
 63. Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy. *Stroke* 2001;32:325.
 64. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
 65. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1589-1595.
 66. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 2004;54:318-324.
 67. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.

68. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferior trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
69. Mas JL, Chatellier G, Beyessen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvost JP, Albucher JF, Viguerie A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-1671.
70. Ling F, Jiao LQ. Preliminary report of trial of endarterectomy versus stenting for the treatment of carotid atherosclerotic stenosis in China (TESCAS-C). *Chin J Cerebrovasc Dis* 2006;3:4-8.
71. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36:905-911.
72. Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, Hobson RW. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2005;56:1171-1179.
73. Jeng JS, Liu HM, Tu YK. Carotid angioplasty with or without stenting versus carotid endarterectomy: for carotid artery stenosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2008;270:40-47.
74. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, Belkin M, Nguyen LL. Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2008;47:343-349.
75. Cambria RP. Stenting for carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2004;351:1565-1567.
76. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE, for the SAPPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-1579.
77. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg J, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, Zeumer H, Hacke W, for the Steering Committee of the SPACE Study. The stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery vs. endarterectomy trial. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:57-61.
78. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:69-74.
79. Barr JD, Connors JJ, Sacks D, Wojak JC, Becker GJ, Cardella JF, Chopko B, Dion JE, Fox AJ, Higashida RT, Hurst RW, Lewis CA, Matalon TAS, Nesbit GM, Pollock JA, Russell EJ, Seidenwurm DJ, Wallace RC, for the ASITN, ASNR, and SIR Standards of Practice Committee et al. Quality improvement guidelines for the performance of cervical angioplasty and stent placement. *AJR* 2003;24:2020-2034.
80. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
81. Chaturvedi S, Yadav JS. The role of antiplatelet therapy in carotid stenting for ischemic stroke prevention. *Stroke* 2006;37:1572-1577.
82. Goossens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
83. Hobson RW. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: a Veterans Administration Cooperative Study. *Stroke* 1986;17:534-539.
84. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.

85. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD001923.
86. Côté R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruit and subsequent carotid narrowing. Ann Intern Med 1995;123:649-655.
87. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation 2002;106:2884-2887.
88. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002;106:2055-2060.
89. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 individuals in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-1278.
90. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
91. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006;37:1583-1633.
92. CaRESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. J Vasc Surg 2005;42:213-219.
93. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, Wilburn O, Verta P, Atkinson R, Yadav JS, Wholey M, Hopkins LN, Raabe R, Barnwell S, Green R, for the CAPTURE Trial Collaborators. The CAPTURE Registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. Ann Surg 2007;246:551-558.

表1 比較CAS與CEA對於頸動脈狹窄治療的隨機臨床試驗

試驗名稱	個案數	試驗對象	使用支架	遠端保護	主要追蹤評估	CAS	CEA
Leicester ⁽⁶²⁾	17	症狀性 ICA 狹窄70-99%	Wallstent	無	30日的死亡與中風	71%	0%
WALLSTENT ⁽⁶³⁾	219	症狀性ICA狹窄60-99%	Wallstent	無	同側中風與死亡	12.1%	4.5%
CAVATAS ⁽⁶⁴⁾	504	症狀性與(96%)無症狀性(4%)ICA狹窄50-99%	26%患者使用 Wall-stent, Streker, Palmaz	無	30日的死亡與中風	10%	9.9%
Lexington, Symptomatic ⁽⁶⁵⁾	104	症狀性ICA狹窄70-99%	Wallstent	無	2年的死亡與中風	0%	0.5%
Lexington, Asymptomatic ⁽⁶⁶⁾	85	無症狀性ICA狹窄80-99%	Wallstent	無	2年的死亡與中風	0%	0%
SAPPHIRE ⁽⁶⁷⁾	334	症狀性ICA狹窄50-99%或無症狀性ICA狹窄80-99% (70%)	Smart, Precise	有 (Angioguard) 中風	30日死亡、心肌梗塞與中風；1年的死亡與中風	12.2%	20.1%
EVA-3S ⁽⁶⁹⁾	527	症狀性ICA狹窄60-99%	Wallstent, Carotid Wallstent, Acculink, Precise	部分有	30日的死亡與中風	4.2%	4.8%
SPACE ⁽⁶⁸⁾	1200	症狀性ICA狹窄50-99%	Carotid Wallstent, Precise, Acculink	部分有	30日的死亡與同側中風	6.8%	6.3%
TESCASS-C ⁽⁷⁰⁾	166	症狀性ICA狹窄50-99%或無症狀性ICA狹窄70-99%	Wallstent, Precise, Angioguard, Filter Wire	有	6個月的死亡與中風	8.5%	9.5%

表2 頸動脈支架置放術的適應與禁忌 (Indications and Contraindications of Carotid Stent Placement)

一、可考慮的頸動脈支架置放術治療狀況
1. 嚴重症狀性頸動脈狹窄而無法施行頸動脈內膜剝離術（如很高位頸動脈分岔）
2. 嚴重症狀性頸動脈狹窄合併有嚴重內科疾病導致高手術危險
(1) 年齡 >80 歲
(2) 心臟衰竭 (Class III/IV) 或左心室的ejection fraction <30%
(3) 在6星期内會接受開心手術
(4) 最近 (4星期内) 發生過心肌梗塞
(5) 嚴重慢性阻塞性肺疾
3. 嚴重症狀性頸動脈狹窄而具備以下狀況
(1) 合併有顱內遠端狹窄 (tandem stenosis)
(2) 經放射治療造成之頸動脈狹窄
(3) 頸動脈內膜剝離術治療後頸動脈再狹窄
(4) 因頸動脈內膜剝離導致頸動脈狹窄
(5) 因fibromuscular dysplasia導致頸動脈狹窄
(6) 因高安氏動脈炎 (Takayasu's arteritis) 導致頸動脈狹窄
4. 嚴重頸動脈狹窄合併對側頸動脈阻塞並且需要心臟手術
5. 嚴重頸動脈狹窄合併偽動脈瘤 (pseudoaneurysm)
6. 無症狀的非常嚴重頸動脈狹窄，符合上述1-3
二、頸動脈支架置放術的相對禁忌
1. 非上述狀況的無症狀的頸動脈狹窄
2. 痘狀性頸動脈狹窄合併有顱內血管畸形
3. 痘狀性頸動脈狹窄合併有急性或亞急性腦梗塞
4. 痘狀性頸動脈狹窄合併有不適合血管攝影 (如顯影劑過敏)
5. 嚴重彎曲的主動脈弓
6. 延伸至顱內的頸動脈狹窄 (long-segment carotid stenosis)
三、頸動脈支架置放術的絕對禁忌
1. 頸動脈狹窄合併有管腔內血栓
2. 導管或支架無法安全地到達與通過頸動脈狹窄處

* 參照參考文獻77。

** 嚴重頸動脈狹窄為符合NASCET標準的超過70%頸動脈狹窄，非常嚴重頸動脈狹窄為符合NASCET標準的超過90%頸動脈狹窄。

表3 健保局給付頸動脈支架使用規範

一、使用規範如下：
1. 無症狀的頸動脈狹窄大於80%以上。
2. 有症狀的頸動脈狹窄大於60%以上。
3. 放射線治療後之頭頸部動脈狹窄（含頸動脈、椎動脈及鎖骨下動脈）。
4. 頸動脈或椎動脈內膜剝離所引起之狹窄或剝離性動脈瘤。
5. 因嚴重心肺疾病，不適合外科頸動脈內膜剝離術或全身麻醉者。
二、實施醫師之資格：
限由心臟內科專科醫師或放射科專科醫師或神經放射科專科醫師施行，且必須具頭頸部血管攝影30例以上操作經驗，另有3例頸動脈支架之操作經驗，並取得由專業醫學會舉辦之置放頸動脈支架之技術訓練研討會訓練證書者。

10

自發性腦出血的內、外科治療指引

10.1 前言

自發性腦出血主要原因為長期的高血壓，而東方人及黑人較白種人的發生率高。近年來台灣地區隨著醫療進步，血壓獲得良好的控制，腦出血的比率已逐年下降，目前35歲以上每10萬人口每年約有73人，佔所有中風患者的22%⁽¹⁾，但其死亡率則較腦梗塞高出許多，發病一個月內的死亡率約26-30%^(1,2)。為追求更好的治療方法，台灣腦中風學會於2002年彙集專家討論出一共识，以作為醫師治療此疾病時之參考。因醫學的快速進步，最近國際上對於自發性腦出血的診治，已做了相當程度的修正和補充。故專家建議再修訂原有的版本，以符合新時代的需求。本文有關病因檢查、診斷及治療的證據等級及建議強度，係根據美國心臟協會的建議。(請見本書之方法學)

10.2 腦內出血的臨床症狀、致病原因及診斷

10.2.1 臨床症狀

突發的局部神經症狀，常併有頭痛(40%)、噁心嘔吐(35%)、血壓偏高(87%)、意識障礙(50%)，少數會有癲癇發作現象(6.1%)^(2,5)。約35%的病人其早期症狀會有惡化的現象，此乃發作6小時內持續出血導致血塊擴大^(2,3)。

10.2.2 致病原因

常會有高血壓病史，可能伴隨頭部外傷之症狀，而較難區分是腦出血在先頭部外傷在後，抑或外傷後造成腦出血。或使用抗凝血劑、抗血栓藥物，或有酒精或藥物成癮，或血液疾病。其他原因如顱內動脈瘤、腦瘤、動靜脈畸形或類澱粉樣血管病變等⁽⁴⁾。

10.2.3 診斷

1. 由臨床表現及神經檢查結果很難準確區分出腦出血或腦梗塞，而電腦斷層（CT）或磁振造影（MRI）檢查是目前最能夠早期區分為腦出血或腦梗塞的主要檢查⁽⁵⁾。
2. 腦部血管攝影的檢查時機須依病人的臨床狀況，以及由神經外科醫師判

斷需外科手術的急迫性來決定⁽⁶⁾。

3. 年青、無高血壓病史或無其他腦出血危險因素之患者，在病情需要時，可做血管攝影以探查病因。年長的高血壓病患，腦出血位於基底核、視丘、小腦或橋腦，除非懷疑有特殊的腦血管病變，否則大多不需做腦血管攝影檢查⁽⁷⁾。
4. 磁振造影或血管造影檢查對某些腦出血病患的病因探討會有所幫助，如海綿狀血管瘤較確定的診斷，常需做MRI檢查⁽⁵⁾。
5. 一般生化檢查、CBC、PT及APTT、electrolyte、EKG、chest x-ray亦應列為常規檢查⁽⁵⁾。

建議：

- －自發性腦出血是急症，常會伴隨急性期的症狀惡化，導致不良的預後及高死亡率，故必須做立即的診斷及處理。**(Class I, Level of Evidence A)**
- －電腦斷層及磁振造影均可做為自發性腦出血的第一線檢查，若無法做磁振造影，則CT是唯一選擇。**(Class I, Level of Evidence A)**

10.3 急性腦出血的內科治療

雖然目前尚無足夠的臨床試驗佐證，可證明內科或外科治療對病人較有幫助，但下列的處理仍為大家所認可的基本原則：

1. 急診室的第一線處理仍是基本的ABC，即為保持呼吸道暢通、維持適當的呼吸換氣及循環。此外也應注意病人是否有頭部外傷。同時也要避免褥瘡、腔室症候群（compartment syndromes）等併發症。並儘快將病人收住進加護病房，做密切的觀察與處置⁽⁵⁾。
2. 昏迷的病人或有腦幹功能障礙需特別注意呼吸道的暢通，假如有缺氧現象（PO₂<60mmHg 或 PCO₂>50mmHg），或有吸入性肺炎的病人均應給予氣管插管，但需注意先給高濃度氧氣及避免造成反射性心律不整或腦壓升高的藥物(如atropine, thiopental, midazolam 或 propofol)，且每6小時要監測氣管內管的壓力，以防吸入性肺炎。若因昏迷或肺部併發症，造成氣管插管2星期左右仍無法拔除，則需考慮做氣管切開術⁽⁸⁾。
3. ICH發生3小時內最容易造成再出血而使病情惡化。在rFVII Phase II A的

初步研究結果，3小時內用藥可有效預防急性腦出血的擴大。但此種治療方法是否安全有效，仍需等待未來更大型的多中心合作研究⁽⁹⁾。

4. 血壓的控制：腦內出血病人血壓的控制並無一定的標準，應視病患個人的年齡、有無慢性高血壓、有無顱內壓增高、出血原因、發病時間及病人術前術後的情況而定。但一般而言，腦出血患者的血壓控制需較腦缺血患者積極⁽³⁾。如對有高血壓病史的病人，收縮壓大於180mmHg或平均動脈壓大於130mmHg，即需開始降血壓。且對於剛接受開顱手術者，其平均動脈壓盡量不要高於110mmHg或收縮壓不要高於180mmHg⁽⁵⁾。(表1, 2)

若收縮壓大於200mmHg或平均動脈壓大於150mmHg，且重覆5分鐘測量，連續2次都高，需快速降壓時，應考慮給予nitroprusside 0.1-10ug/kg/min，或nicardipine (5 to 15mg/hr IV pump)。收縮壓在180-200mmHg之間，或平均動脈壓在130-150mmHg之間，且每20分鐘重覆測量，連續2次都高時，可給予nicardipine IV pumping，或labetalol 10-40 mg bolus後，再5-100mg/h間歇性靜脈注射，或2-8mg/min連續點滴。若有氣喘病不能使用labetalol時，可使用enalapril、lisinopril。收縮壓<160mmHg或舒張壓<110mmHg，暫時尚可不必使用降壓藥。

若血壓（收縮壓）<90mmHg時，則必須給升壓劑。首先應先補充體液，以增加體液容量，如等張生理食鹽水isotonic-saline、colloids或FFP，且以中央靜脈壓（CVP）或肺動脈楔壓（pulmonary artery wedge pressure）做監測。若此法尚不能提升血壓，則可給phenylepinephrine 2-10ug/kg/min，Dopamine 2-20ug/kg/min，或Norepinephrine 0.05-0.2 ug/kg/min。將血壓提升至systolic pressure 100mmHg以上。

5. 控制顱內壓（ICP）：顱內壓升高是腦出血病人死亡的主要原因，因此控制顱內壓為治療腦內出血的首要任務。顱內壓升高的定義為 $ICP > 20\text{mmHg}$ ，且時間持續5分鐘以上。治療的目標為 $ICP < 20\text{mmHg}$ 及腦灌注壓（CPP） $> 70\text{mmHg}$ ⁽¹⁰⁾。若設備及人力許可，昏迷指數小於9分，或懷疑因顱內壓升高造成意識惡化的病人，應考慮放置顱內壓監測器⁽⁵⁾。電腦斷層顯示血塊的大小、水腫，或是否有壓迫腦幹的現象及腦室漲大的情況，亦可作為顱內壓升高的參考。

除了血塊會造成水腫外，因腦出血後阻塞腦脊髓液通路而造成續發性水腦症，亦會產生顱內壓增加，此時則需做腦室引流手術，以減低顱內壓。一般引流最好不要超過7天，且需給予預防性抗生素以免感染⁽⁵⁾。

腦出血的降顱內壓治療，首先應注意病患平躺時，需將床頭抬高30度，且儘量避免頸部向兩側歪斜，以防頸靜脈回流不良而更增加腦壓⁽⁵⁾。藥物治療則以高滲透壓藥物如glycerol或manitol為主。manitol因容易產生反彈效果，建議勿長期使用⁽⁵⁾。glycerol較可長期使用且較少有反彈現象，但兩者至今均尚未有確實有效的文獻報告，乃需待進一步驗證其治療效果⁽¹¹⁾。建議儘量不使用類固醇（steroids），因其副作用太大，且降顱內壓效果不會比高滲透壓藥物效果好^(12,13)。

過度換氣（hyperventilation）療法乃需做大型的實驗證明，但理論上，過度換氣造成血中二氧化碳濃度降低，會使腦血管收縮，降低腦血流及血容積，而在30分鐘內可降低顱內壓。大部份的病人將PCO₂降至30-35mmHg約可降低顱內壓25-30%。若使用過度換氣而無降顱內壓反應的病人，其預後均不良。突然停止過度換氣，可能造成顱內壓反彈而突然升高，因此需在1、2天內慢慢將PCO₂恢復正常⁽⁵⁾。

高劑量巴比妥酸昏迷（barbiturate coma）治療為降顱內壓最後的選擇，它可降低腦細胞代謝，減少腦血流而降低顱內壓，但會使血壓降低，亦容易造成感染，導致敗血症而死亡⁽⁵⁾。

6. 輸液治療：需維持等量體液（euvolemia）的狀況，CVP維持在5-12mmHg，肺動脈楔壓（pulmonary artery wedge pressure）保持在10-14mmHg，電解質及酸鹼平衡都需做監測調整，每天的攝取與排出（intake and output）亦需視尿量做調整（尿量加500cc，若有發燒，每度加300cc）⁽⁵⁾。
7. 預防癲癇：腦出血病患視病情需要可給phenytoin或其他抗癲癇藥物做預防性治療，使用一個月後若無發作，才慢慢停藥⁽⁵⁾。
8. 體溫控制：體溫應儘量維持在正常範圍，若高於38.5°C時，可給予acetaminophen，或降溫毯將體溫降低。需注意探討及預防各種感染的可能性，及使用預防性抗生素以避免感染⁽⁵⁾。
9. 其他內科療法：如同缺血性中風一樣，早期的血糖過高，亦為預後不良

的原因之一，應注射Insulin以積極控制血糖⁽¹⁴⁾。對於譫妄（delirium）或躁動不安的病人，可使用短效的benzodiazepines或propofol，其他如止痛、鎮靜劑亦可視各種情況使用。其他亦需注意深部靜脈阻塞、肺栓塞之預防，以及早期做復健治療⁽⁵⁾。

建議：

- －急性腦出血病患應進住加護病房，針對神智、腦壓、血壓及呼吸做緊密觀察及處置。（Class I, Level of Evidence B）
- －病患有癲癇發作時，應立即給予適當的藥物控制。（Class I, Level of Evidence B）
- －早期發燒為不良預後徵兆，應儘快給予降溫藥物或處置，並查出感染源，給予適當抗生素治療。（Class I, Level of Evidence C）
- －病情穩定後，應儘早安排做復健治療。（Class I, Level of Evidence C）
- －顱內壓治療，首先應注意將病患頭部墊高30°，並慎用止痛及鎮靜劑，以防顱內壓昇高。藥物治療以glycerol, manitol或hypertonic saline為主，不建議使用steroids，亦可以hyperventilation或腦室引流的方法降低顱壓。（Class IIa, Level of Evidence B）
- －血壓的控制目前尚無定論，但一般建議腦出血病患收縮壓大於200mmHg或平均動脈壓大於150mmHg，收縮壓大於180mmHg或平均動脈壓大於130mmHg且有顱內壓昇高現象時，需積極以靜脈持續點滴以控制血壓。若無顱內壓昇高現象，收縮壓大於180mmHg或平均動脈壓大於130mmHg以上，乃需適度的控制血壓。（Class IIb, Level of Evidence C）
- －ICH發生3-4小時內，最容易造成再出血而使病情惡化。可以rFVII預防急性腦出血的擴大。但此種治療方法是否安全有效，仍需等待未來更大型的多中心合作研究。（Class IIb, Level of Evidence C）
- －較接近皮質的腦出血（lobar hemorrhage），可使用短期的抗癲癇藥物以預防癲癇的發生。（Class IIb, Level of Evidence C）

10.4 手術治療

自發性腦出血的患者是否需手術，及手術的時機為何，均尚無定論。一般是以減少腦內血塊產生的併發症為目標，如進一步壓迫周遭正常腦組織、水腦症、或血塊導致嚴重的腦水腫。估計腦內血塊大小的方法以CT為主，即 $1/2$ （長×寬×高），即為血塊體積。

10.4.1 不宜外科手術的情況

1. 小出血 ($<10\text{cc}$) 或神經症狀很輕微者，但需注意觀察超急性ICH (<3 小時) 常會有擴大情況。
2. 昏迷指數 (GCS) 小於/等於5，表示已太嚴重，手術效果均不好。但若為小腦出血壓迫腦幹時，就另當別論，需緊急開刀。
3. 視丘或腦幹出血，除非產生水腦症，需做引流手術外，以不探開顱手術為原則。其他的手術療法，如內視鏡或立體定位手術等可能可適用於視丘或腦幹出血，但需有更多的臨床證據來支持⁽¹⁵⁾。

10.4.2 宜外科手術者

1. 小腦出血 $>3\text{cm}$ 或 $>30\text{cc}$ 且有症狀惡化現象，如壓迫腦幹或造成水腦症時⁽¹⁶⁾。
2. 動脈瘤 (aneurysm) 、動靜脈畸形 (AVM) 、或海綿狀血管瘤 (cavernous hemangioma) 等特殊腦血管病變所造成的腦出血時，可視情況做外科手術。
3. 較年青的病患 (<60 歲者)，中度至重度的腦葉或基底核的腦出血 (lobar or basal ganglion hemorrhage)；出血量超過 50cc ，且GCS <14 ；或出血量 $30\text{-}50\text{cc}$ ，GCS <12 可考慮外科手術。而 30cc 以下或高齡患者則視個別情況而定⁽⁵⁾。

建議：

- －小腦出血大於3cm且有腦幹壓迫或水腦症，導致神經症狀惡化時，需外科手術。**(Class I, Level of Evidence B)**
- －症狀在72小時以內，使用立體定位手術，灌入血栓溶解劑再抽出血塊的方法，雖已有些不錯的結果報告，但因容易造成再出血，需再做進一步的研究觀察。**(Class IIb, Level of Evidence B)**
- －適時的使用內視鏡或其他使用先進科技儀器的手術方法，亦尚需更多大型的

的合作研究來證實。(Class IIb, Level of Evidence B)

－腦出血位於距大腦表面1公分以內的腦葉出血 (lobar hemorrhage) , 視病情狀況，可考慮做傳統式的開顱手術。(Class IIb, Level of Evidence B)

－對於一般自發性的大腦出血，不建議在發病96小時內做常規性的開顱手術。

(Class III, Level of Evidence A)

－深部大範圍的自發性腦出血，若病患已深度昏迷，其預後不良，亦不建議做延遲性的開顱手術。(Class III, Level of Evidence A)

10.5 拒絕心肺復甦術(DNR)或不再積極治療意願書的取得

腦出血因死亡率較高，且病情較嚴重，若病人已深度昏迷，經加護觀察24小時以後，病情仍未好轉，且醫生及家屬仍不考慮外科手術時，即可與家屬商量，以取得拒絕心肺復甦術 (do- not- resuscitate, DNR) 或不再積極治療意願書的簽署^(17,18)。

建議：

－腦出血病患在經過24小時的密切觀察及照顧，病情仍持續昏迷時，則可考慮與家屬討論DNR的簽署。(Class IIb, Level of Evidence B)

10.6 自發性腦出血的預防

1. 控制血壓為最主要的預防方法，可使曾有腦血管疾病患者腦出血機率降低50% (19)，初級預防亦可達26% (20)。
2. 使用抗凝血劑時，要注意監測PT及APTT。靜脈注射heparin需維持APTT在2.5倍以下，口服warfarin需保持PT之INR在3倍以下(21,22)。
3. 使用血栓溶解劑時，要注意使用劑量，需依照急性心肌梗塞或急性腦梗塞的使用規範，以免造成副作用，導致腦出血(23)。
4. 清淡飲食(24)、減少菸酒(25)及勿藥物濫用亦可降低腦出血機率。

建議：

－控制高血壓是預防自發性腦出血或再發的最重要方法。(Class I, Level of Evidence A)

－抽菸、酗酒及吸毒(cocaine, amphetamine)均為腦出血的重要危險因素，應該戒斷以預防腦出血的復發。(Class I, level of Evidence B)

參考文獻

1. Hu HH, Sheng WY, Chu FL, Lan CF, Chiang BN. Incidence of Stroke in Taiwan. *Stroke* 1992;23:1237-1241.
2. Hung Tsu-Pei. Clinical aspects of cerebral hemorrhage. *J Formosan Med Assoc* 1988;87:261-273.
3. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khouri J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
4. Kase C, Mohr J, Caplan L. Intracerebral hemorrhage. In: Barnett H, Mohr J, Stein B, Yatsu F, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, NY: Churchill Livingstone;1992:561-616.
5. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38(6):2001-2023.
6. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1180-1186.
7. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997;28:1406-1409.
8. Broderick J, Brott T, Zuccarello M. Management of intracerebral hemorrhage. In: Batjer H, ed. *Cerebrovascular Disease*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven;1996:1-18.
9. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; United States NovoSeven ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care* 2006;4:206-214.
10. Diringer MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 1993;21:1591-1603.
11. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, Chang CM, Cheung RT, Fong KY. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992;23:967-971.
12. Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:1229-1233.
13. Tellez H, Bauer R. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease, a controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973;4:541-546.
14. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:349-353.
15. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Körner E, Kleinert G, Hanusch S. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:530-535.
16. Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev* 1991;14:191-194.

17. Alexandrov AV, Bladin CF, Meslin EM, Norris JW. Do-not-resuscitate orders in acute stroke. *Neurology* 1995;45:634-640.
18. Hemphill JC III, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1130-1134.
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood- pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
20. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J on behalf of the HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke double blind randomized trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
21. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GT. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol* 1984;16:553-558.
22. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
23. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
24. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, Wolf PA. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113-1117.
25. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311-2314.

表1 Suggested Recommended Guidelines for Treating Elevated Blood Pressure in Spontaneous ICH

1.If SBP is >200 mmHg or MAP is >150 mmHg, then consider aggressive reduction of blood pressure with continuous intravenous infusion, with frequent blood pressure monitoring every 5 minutes.
2.If SBP is >180 mmHg or MAP is >130 mmHg and there is evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider monitoring ICP and reducing blood pressure using intermittent or continuous intravenous medications to keep cerebral perfusion pressure >60 to 80 mmHg.
3.If SBP is >180 mmHg or MAP is >130 mmHg and there is not evidence of or suspicion of elevated ICP, then consider a modest reduction of blood pressure (eg, MAP of 110 mmHg or target blood pressure of 160/90 mmHg) using intermittent or continuous intravenous medications to control blood pressure, and clinically reexamine the patient every 15 minutes.
SBP indicates systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

Stroke 2007;38(6):2001-2023.

表2 Intravenous Medications That May Be Considered for Control of Elevated Blood Pressure in Patients With ICH

Drug	Intravenous Bolus Dose	Continuous Infusion Rate
Labetalol	5 to 20 mg every 15 min	2 mg/min (maximum 300 mg/d)
Nicardipine	NA	5 to 15 mg/h
Esmolol	250 µg/kg IVP loading dose	25 to 300 µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹
Enalapril	1.25 to 5 mg IVP every 6 h*	NA
Hydralazine	5 to 20 mg IVP every 30 min	1.5 to 5 µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹
Nipride	NA	0.1 to 10 µg · kg ⁻¹ · min ⁻¹
Nitroglycerin	NA	20 to 400 µg/min

IVP indicates intravenous push; NA, not applicable.

*Because of the risk of precipitous blood pressure lowering, the enalapril first test dose should be 0.625 mg.

Stroke 2007;38(6):2001-2023.

附章

顱內動脈瘤破裂導致蜘蛛膜下腔出血之一般處理原則

前言

近年來台灣腦出血的死亡率雖有下降，但蜘蛛膜下腔出血的機率似乎是固定的，且占出血性腦中風死亡的百分比由1979-1980年的5.9%增加至1985年的10.1%，至1992年更達11.6%。而30天致死率為27.0%⁽¹⁾。而顱內動脈瘤仍是蜘蛛膜下腔出血的主因，台灣地區顱內動脈瘤的發生率與歐、美、日等先進國家比較，相差甚遠，這並非意謂台灣地區的動脈瘤病患少，可能是本地醫師對此疾病概念尚未普遍，以致診斷率偏低。因顱內動脈瘤破裂引發的蜘蛛膜下腔出血有如此高的死亡率，即使存活下來的病患約一半有神經學上的缺損，所以對於此類病患應予以儘早地正確診斷及積極地治療。

流行病學

1. 發生率

顱內動脈瘤破裂引發的蜘蛛膜下腔出血的發生率，西方國家的報告介於4-13例/10萬人口/每年之間，根據2002年全國26家神經外科訓練中心的統計資料，該年度因顱內動脈瘤而開刀者，共有756例，其中有症狀者為686例，無症狀者40例，巨大動脈瘤（大於3公分）共30例。而台灣每10萬人口中，僅有1.87人死於蜘蛛膜下腔出血，此與美國的16人、日本的25人相距甚大⁽¹⁾。

2. 年齡與性別

台灣顱內動脈瘤破裂之平均年齡，在男性為54.6±14.3歲，在女性為56.5±13.8歲，合計為55.7±14.0歲，男女性別比為2:3⁽¹⁾。

3. 動脈瘤之位置

台灣顱內動脈瘤病患，前交通動脈最多佔26.7%，其後依序為後交通動脈佔22.0%，內頸動脈20.1%，中大脈動脈19.6%，前大腦動脈12.2%，多處動脈瘤佔8.1%，椎體基底動脈系統佔3.2%，後大腦動脈占2.9%⁽¹⁾。

臨床表徵

典型的臨床表現為突然發生嚴重的頭痛及頸部僵硬。可能伴隨著以下症狀：意識喪失、噁心、嘔吐、局部神經學異常。少部分病人以眼瞼下垂或複視表現。

診斷

以無顯影劑的腦部斷層為主，在出血後24小時內，高達92%可發現蜘蛛膜下腔出血，若斷層攝影無發現，可採取腦脊髓液做測試有無蜘蛛膜下腔出血。傳統腦血管攝影是診斷顱內動脈瘤的標準檢查，CTA及MRA因技術的進步，是診斷顱內動脈瘤的一種利器。顱內超音波(TCD)可用來診斷及監測血管痙攣⁽²⁾。

併發症與治療

顱內動脈瘤破裂後引發的蜘蛛膜下腔出血，臨床上最常見的併發症為：
1.再出血；2.血管痙攣；3.水腦症；4.癲癇；5.低血鈉。各類併發症治療如下^(3,4)。

1. 預防再出血

— 保守療法

- (1)再出血率約3-4%(24小時內)，出血後一個月內每天1-2%，3個月後每年再出血率為3%。
- (2)雖然大都建議臥床及血壓控制，但不能單獨以此二者來預防再出血。
- (3)Antifibrinolytic therapy只在某些病患被建議使用來預防再出血，如低危險性血管痙攣的病人和/或適合延遲手術的病人。但使用此類治療常合併較高的腦缺血機率，無助益整體預後。
- (4)頸動脈ligation預防再出血成效仍未定。

— 手術治療顱內動脈瘤

以外科手術夾除顱內動脈瘤是最有效減少再出血的方法。early surgery或delayed surgery端看病人的臨床情況，一般情況較佳者可考慮early surgery。wrapping或coating顱內動脈瘤或不完全夾除顱內動脈瘤，可能導致再出血的危險性增高。

(1) 適合外科手術的情況

年紀小於70歲，屬Hunt第一級至第四級，同時全身健康狀況佳的病患，如果動脈瘤位於易手術之解剖位置，適合手術治療。

手術的時機：Hunt第一級至第四級的病患，在沒有腦部動脈血管痙攣及嚴重腦水腫的情況下，手術可儘早施行。Hunt第五級的病患，除了腦脊髓液體外引流等簡易之處置外，原則上不建議早期開刀。

目前國內各大醫學中心使用介入性神經放射線治療腦動脈瘤的百分比變異很大，所以對腦動脈瘤的治療宜以各醫院依其神經外科醫師及神經放射線所受訓練與經驗，動脈瘤的解剖位置大小、週遭與原生動脈情況，及病人個別情況而決定治療方式。

(2) 不宜外科手術的情況

(a) 巾內動脈瘤位於不易手術之解剖位置，應優先考慮血管內栓塞治療。不易手術之動脈瘤解剖位置包括海綿竇內動脈瘤及除了後下小腦動脈及血管遠端之後循環動脈瘤。

(b) 年紀大於80歲，且屬Hunt第五級或全身健康狀況差的病患，不適合手術治療。

一、介入性治療巾內動脈瘤⁽⁵⁻⁷⁾

傳統上，手術是巾內動脈瘤治療的唯一方式，且常於蜘蛛膜下腔出血兩週後施行。隨著更多經驗的累積，以及新治療方式如血管內栓塞的發展，治療的觀念及原則已稍有轉變：

(1) 使用腦動脈栓塞法預防再出血，病患的腦動脈瘤如發生在後循環、或以前曾以外科手術治療者、或病患本身有其他狀況導致外科手術治療時危險性較高者，均應優先考慮以介入性神經放射線治療。

(2) 但如病患的腦動脈瘤是意外發現、而且並未破裂、最大長徑又大於3mm的前循環巾內動脈瘤，或已破裂的前循環腦動脈瘤造成病患情況不佳者，則屬於可考慮使用介入性神經放射線治療。

(3) 但如病患有已破裂的前循環腦動脈瘤又併發腦內血腫，未經抗生素治療

的感染性顱內動脈瘤等，則不建議使用介入性神經放射線作為第一線治療。

(4)目前顱內動脈瘤最大長徑小於3mm，介入性神經放射線治療雖危險性比最大長徑大於3mm的前循環腦動脈瘤稍高，已不是介入性神經放射線治療的絕對不適應症⁽⁷⁾。

2. 血管痙攣的治療⁽⁸⁻¹⁰⁾

—Hypertension/hypervolemia/hemodilution (triple H治療)可用來預防及治療因血管痙攣而引起的腦缺血，接受此類治療的病人應儘可能將動脈瘤夾除，且於加護病房中緊密監測其hemodynamic function。

—Nimodipine(一種鈣離子阻斷劑)可口服或靜脈給藥，建議早期使用連續性靜脈注射，前兩小時建議用量5cc/hr，如血壓穩定可調整至最高劑量10cc/hr來減少因血管痙攣產生的不良預後。其它種類的鈣離子阻斷劑效果仍未有明確價值。而Intra-arterial Nimodipine注射，被報告有效^(9,10)。

—如嚴重之血管痙攣，可以考慮使用Transluminal angioplasty。

—腦池內注射 fibrinolysis、antioxidant及anti-inflammatory藥物其效果仍未明。

3. 水腦的治療

—顱內動脈瘤引發蜘蛛膜下腔出血的病人約20%會有急性水腦，體外腦室引流是被建議的，但可能增加再出血或感染的機會。

—慢性水腦如果有症狀，則可用腦室腹腔引流來改善症狀。

4. 癲癇⁽¹¹⁾

—顱內動脈瘤破裂後癲癇發生的比率依報告有10至27.5%，故建議使用預防性抗癲癇藥物。

—無癲癇發作的病人，不建議常規使用長期抗癲癇藥物。

5. 低血鈉的治療

—治療低血鈉時，特別要注意的是要避免volume contraction，可以等張溶液靜脈給予。

—為了監測volume status，可以central venous pressure，pulmonary capillary wedge pressure，fluid balance及體重來評估。

一要小心與cerebral salt wasting syndrome及SIADH作鑑別診斷。

臨床處理流程

蜘蛛膜下腔出血是一急症需馬上診斷治療，由電腦斷層或腰椎穿刺發現確定蜘蛛膜下腔出血，接著的治療需以病人的神經學情況為考量，已有些神經學上的分類等級被提出，可預期病人的整體預後。

Hunt and Hess grade I 和II的病人需有專業訓練人員做經常性地神經學評估，臥床休息及一些預防性措施如以pneumatic compression devices來預防深部靜脈栓塞，如果必要可建立經由中心靜脈給予液體、藥物或血製品，監測顱內壓可提供分辨神經異常變化的重要資訊，可以開始給予Nimodipine，開刀前安排腦血管攝影、CTA或MRA以發現血管瘤位置，Hunt and Hess grade III至V的病人需住入加護病房，靜脈給予等張或高張性溶液，建立中心靜脈導管線以監測central venous pressure或 pulmonary capillary wedge pressure。如果病人已呈現obtunded，則以氣管內插管保護呼吸道。如果電腦斷層顯示水腦，加上病人呈現lethargic或意識狀態變差，則小心實施腦室引流，在SAH等級差的病人或不易處理的複雜型動脈瘤、動脈內栓塞可以考慮。

有腦內出血的病人可考慮緊急開刀去除血塊，去除血塊的同時，也可以夾除動脈瘤。病人如呈現obtunded或呈現lateralizing deficit但其它神經學皆穩定，則可先做血管攝影，再去除血塊。但在急速惡化的病人可以先做血管攝影，馬上去除血塊及夾除動脈瘤。而加注射顯影劑的電腦斷層攝影、CTA或術中血管攝影對於這些病人定位其動脈瘤的位置是有幫助的。

手術後病人需在加護病房密切注意其顱內壓，hemodynamic parameters，intra-vascular volume，pulmonary status及以TCD監測有無血管痙攣，必要時以CT區別血管痙攣、水腦及腦水腫，因這類病人可能有不等程度motor、cognitive、communicative及psychosocial deficits，所以復健有時是被建議的。

參考文獻

1. Howng SL, Hung TP, Kwan AL, Lin CL. Intracranial aneurysm in Taiwan. J Formos Med Assoc

- 1995;94:S73-S80.
2. Liebenberg WA, Worth R, Firth GB, Olney J, Norris JS. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: guidance in making the correct diagnosis. Postgrad Med J 2005;81(957):470-473.
 3. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council. American Heart Association. Circulation 1994;90:2592-2605.
 4. Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL. Evidence-based cerebral vasospasm management. Neurosurg Focus 2006;21(3):E8. Review.
 5. Pandey AS, Koebbe C, Rosenwasser RH, Veznedaroglu E. Endovascular coil embolization of ruptured and unruptured posterior circulation aneurysms: review of a 10-year experience. Neurosurgery 2007;60(4):626-636; discussion 636-637.
 6. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev 2007;30(1):22-30; discussion 30-31.
 7. Suzuki S, Kurata A, Ohmomo T, Sagiuchi T, Niki J, Yamada M, Oka H, Fujii K, Kan S. Endovascular surgery for very small ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 2006;105(5):777-780.
 8. Komotar RJ, Zacharia BE, Valhora R, Mocco J, Connolly ES Jr. Advances in vasospasm treatment and prevention. J Neurol Sci 2007;261(1-2):134-142.
 9. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. Clin Radiol 2005;60(9):1030-1036.
 10. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, Van Effenterre R. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. Am J Neuroradiol 2004;25(6):1067-1076.
 11. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, Kassell NF, Howng SL. Characterization of peri-operative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: timing, incidence, and risk factors. J Neurosury 2003;99:978-985.

台灣腦中風防治指引2008

2008年11月15日 第1版 第1刷

主 編 胡漢華

出 版 台灣腦中風學會

地 址 台北市吳興街250號台北醫學大學醫學綜合大樓

電 話 02-27397195 傳真：02-27397219

網 址 www.stroke.org.tw

印 刷 巧格印刷品設計工作室

著作權所有，本圖文非經同意不得轉載。

ISBN 978-986-84829-0-6 (平裝)



台灣腦中風學會