

2019台灣腦中風學會急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引

陳志弘¹、謝函潔¹、宋昇峯²、謝鎮陽³、陳柏霖⁴、蔡力凱⁵、黃虹瑜⁶、
鄭建興⁵、急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引共識小組

¹成大醫院神經部

²嘉義基督教醫院神經內科

³台南新樓醫院神經內科

⁴台中榮總神經科

⁵台大醫院神經部

⁶台中中國醫藥大學附設醫院神經科

1. 前言

缺血性腦中風是目前台灣最常見的腦中風型態，此源於腦部血管的阻塞，最常見的原因包括於心臟中產生栓子、或頭頸部或腦部的血管硬化造成阻塞。腦組織在急性缺血情形之下，很快即受破壞而死亡，由於缺乏有效治療方法，早期只能著重於預防腦中風再發生；直至血栓溶解藥品(例如 recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA)被成功開發，且經過美國國家神經及中風疾病研究院(NINDS)臨床試驗¹發現(Class I; Level of Evidence A)，在急性缺血性腦中風發生3小時內，沒有禁忌情況之下，予以靜脈注射血栓溶解劑rt-PA，可有效提升腦中風患者神經功能之恢復率。雖然接受rt-PA治療之患者發生腦出血的比例稍多，但死亡率並無明顯增加。此研究結果大幅度改變這些年來急性缺血性腦中風的治療方式，然而，由於此治療伴隨著腦出血增加的風險，許多國家也根據相關的研究訂定指引(包含符合條件和排除條件)。此藥物於1996年和2002年被美國食品暨藥物管理局與歐盟正式核准上市，可使用在發生於3小時內的缺血性腦中風患者，我國亦於2002年核准使用，台灣腦中風學會於2008年

初次訂定此藥物之使用指引。隨著後續許多關於rt-PA之研究發表，包含探討腦中風發作3至4.5小時內以及年齡大於80歲之患者是否適合接受治療，歐盟之治療指引已經隨之修正，台灣腦中風學會於2013年針對這兩項議題，修訂了治療指引。

由於靜脈注射血栓溶解劑治療有其風險，各國主管機關針對此藥物之仿單，皆條列眾多之禁忌症，然而在仿單所列之藥物使用禁忌症中，部分並未具備實證醫學之證據²，因此導致臨床實際治療患者時之困境。血栓溶解劑的禁忌症，基本上是根據臨床試驗的排除條件所制定¹，當時認為這些禁忌症可能會增加症狀性腦出血之風險，而違反某些治療準則的確與症狀性腦出血的增加相關，例如治療前過高之血壓³。但是，並非所有的禁忌症在實際臨床經驗中皆會導致症狀性腦出血風險的增加。在國外一些針對仿單核准適應症外使用血栓溶解劑之觀察性研究當中，並未發現這一群病患發生症狀性腦出血風險有明顯增加⁴⁻⁸，而針對華人的觀察性研究，也並未發現這群患者有明顯增加症狀性腦出血風險^{9, 10}。當然這些研究的結果並不表示所有的禁忌症都可以一視同仁，根據最新一項觀察性研究顯示，這些禁忌症是否會增

加症狀性腦出血之風險，會因為症狀性腦出血之定義不同而有不同的結果¹¹。除此之外，還必須考慮在某些患者可能有合併兩種以上之禁忌症，這種情況是否對腦出血風險有加成之作用，目前並不確定¹²。

美國食品暨藥物管理局於2015年修訂了血栓溶解劑之藥物仿單¹³，所根據之理由，並非基於藥物治療之新發現或新事證¹⁴，而是為了讓血栓溶解劑之藥物仿單上所呈現之資訊，能符合該國仿單標示之規範¹⁵，以提供清楚而簡潔之內容供臨床人員參考。在此新的仿單中，將血栓溶解劑之禁忌症與警示清楚的呈現，所謂禁忌症指的是現有證據清楚指出治療的風險高於益處，而警示指的是有合理的證據顯示使用本藥物可能與藥物不良事件有關。不過，在此新的仿單中，靜脈注射血栓溶解劑仍僅限使用於腦中風發作3小時內之患者¹³。歐盟的藥物仿單雖然已放寬治療時間至腦中風發作4.5小時內，但是對於年齡大於80歲之患者，仍屬於禁忌症¹⁶。

由於現存仿單與治療指引對於適應症與禁忌症之載明有所出入，導致許多臨床人員在治療急性缺血性腦中風患者時，為了遵循仿單規範之禁忌症，採取了適應症範圍較為限縮的治療策略，以致於有部分腦中風患者並未接受靜脈注射血栓溶解劑。根據一項最新的研究¹⁷，若是將美國仿單中關於時間的限制放寬至4.5小時，或是將歐盟仿單中關於年齡大於80歲之限制取消，與採用現行仿單之規範來比較的話，除了可接受治療之患者數目增加之外，治療一樣能顯著增加患者恢復到功能幾乎正常之機會，同時在中風後90天時之存活率也是相當的。

靜脈注射血栓溶解劑在我國已核准使用多年，雖然藥物仿單於民國107年有小幅之修訂，但仿單上之禁忌症，相較於美國與歐盟之規範仍較為嚴格，因此與目前國外及本國之治療指引有相當明顯之出入。根據2002年當時我國衛生署之衛署醫字第0910014830號函，藥

物於仿單核准適應症外使用時，必須基於治療疾病的需要以及符合醫學原理及臨床藥理。治療時應據實告知患者，且不得違反藥品使用當時已知的、具公信力的醫學文獻。因此，為了使國內醫師於治療缺血性腦中風患者時有所依循，同時基於醫療人權和社會倫理，台灣腦中風學會召集專家群，一同研討與撰寫更新版本之指引，作為臨床應用上的參考。

2. 中風發作超過3小時急性缺血性腦中風靜脈注射rt-PA治療

2013至2018年間，針對發作3至4.5小時急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA治療，雖無新的隨機分配、安慰劑控制之臨床試驗結果發表，但有數篇高品質之統合分析研究，以及歐洲、美國大規模的登錄研究報告，可以提供臨床證據之更新。

首先，是STT (Stroke Thrombolysis Trialists' collaborative group)團隊整理過去全球9個靜脈注射rt-PA臨床試驗，共6,756筆個別患者資料的統合分析²¹，其中有2,812位患者是發作3-4.5小時(1,375位被分到rt-PA組，1,437位被分到控制組)，分析顯示rt-PA組復原良好至modified Rankin Scale (mRS) 0-1分的比例較高(35.3%比30.1%；OR [95% CI]：1.26 [1.05-1.51])。進一步分析顯示²²，與發作3小時內的患者相較，發作3-4.5小時的患者使用rt-PA，並不會增加SICH的風險(SITS-MOST定義之SICH；發作3小時內較控制組增加之機率 [95% CI]：3.1% [1.7-5.2]；發作3-4.5小時較控制組增加之機率 [95% CI]：3.0% [1.6-5.0])。

根據2013年之美國心臟學會與美國中風學會指引²³，針對發作3-4.5小時的急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA，是依照ECASS-III的收案條件，排除年齡大於80歲、使用口服抗凝血劑、起始NIHSS分數大於25分、影像學檢查顯示中風範圍超過1/3以上的中大腦動脈灌注區域、或先前已有中風及糖尿病病史之患者²⁴；

而歐洲腦中風學會的指引²⁵，針對發作3-4.5小時患者，則沒有大於80歲的年齡限制。在藥政主管機關的處方建議方面，美國食品暨藥物管理局迄今仍未開放rt-PA於發作3-4.5小時使用²⁶，歐盟則於2012年開放rt-PA於發作3-4.5小時使用，惟仍限80歲以下患者¹⁶。

針對美國、歐盟兩地藥品仿單資訊的差異^{16, 26}，STT團隊再度使用上述個別患者資料做統合分析²⁷，結果顯示若美國仿單放寬至時間限制到4.5小時，或是歐盟仿單放寬80歲的年齡限制，SICH的風險均沒有增加，復原良好(mRS 0-1分)的勝算比與遵照原美國或歐盟仿單條件的患者族群相比，結果沒有統計上顯著的差異。

除了統合分析，另有幾個大型的中風登錄資料研究結果可供參考。首先是美國GWTG-Stroke資料庫中²⁸，共有65,384位接受靜脈注射rt-PA的患者，其中11,559位患者是發作3-4.5小時內接受治療，與發作3小時內使用的患者相比，經校正年齡、中風嚴重度等許多變項之後，發作3-4.5小時內這組患者，其出院時復原良好(mRS 0-1分)的比例較低，SICH與住院中死亡的風險較高。另一個在歐洲的SITS-ISTR資料庫中²⁹，有14,240位年齡大於80歲的急性缺血性腦中風患者，在發作4.5小時內接受rt-PA的治療，若針對其中8,353位完全符合年齡以外其他歐盟仿單條件的患者再進行分析(6,278位是發作3小時內，2,075位是發作3-4.5小時)，經校正重要干擾因子後，3-4.5小時組的三個月後復原良好(mRS 0-1分)比例仍較低(OR [95% CI] : 0.79 [0.68-0.92])，SICH風險較高(SITS-MOST定義之SICH，OR [95% CI] : 1.62 [1.12-2.34])，但三個月內死亡的風險無統計上之顯著差異(OR [95% CI] : 1.10 [0.95-1.28])。

2013年台灣腦中風學會修訂血栓溶解治療指引時，對於發作3-4.5小時患者，亦建議參考ECASS III的收案條件；而2014年另一篇GWTG-Stroke資料庫的研究顯示，在4,910位發作3-4.5小時並接受rt-PA治療的患者當中，

有31.5%違反了ECASS III的收案條件，但其SICH與住院期間死亡等不良結果的風險並未增加³⁰。因此，2018年美國心臟學會與中風學會指引亦作出修正，針對發作3-4.5小時的患者，若又有年齡大於80歲、過去有腦中風合併糖尿病史、過去有使用warfarin但INR \leq 1.7，其治療建議等級有較正向提高，但對於NIHSS $>$ 25分者，仍需審慎評估治療風險效益後，再決定是否施打¹⁹。

台灣在2018年有一個針對發作3-4.5小時的rt-PA臨床試驗，由16家醫院提供過去10年的個案，共374名接受發作3-4.5小時的rt-PA治療病人，與對照組比較，三個月後復原良好(mRS 0-1分)比例明顯較多(OR [95% CI] : 1.75 [1.27-2.42])，SICH風險稍高些(NINDS定義之SICH，OR [95% CI] : 1.96 [0.93-4.13])，三個月內死亡的風險無統計上之顯著差異(OR [95% CI] : 1.04 [0.61-1.78])³¹。目前我國食品藥物管理署正在考慮放寬rt-PA於急性缺血性腦中風發作3-4.5小時使用之適應症³²。

另考量最近急性腦中風治療理念，已逐漸由time-based移到tissue-based¹⁹，針對發作3-4.5小時之族群，符合適應症者可使用靜脈注射rt-PA，若因有排除條件而未能符合適應症者(例如：NIHSS $>$ 25分)，亦可考慮參與其他事先使用影像篩選之血栓溶解藥物臨床試驗³³，或是考慮跳過靜脈血栓溶解，直接進入動脈內取栓，特別是那些經灌注顯影掃描檢查後，仍有存活腦組織的大血管阻塞之患者。2018年發表的WAKE-UP試驗，針對254位中風發生時間不確定病人，以MRI的DWI已經有高強度信號但FLAIR尚無高強度信號，可能代表中風發生時間尚在4.5小時內，rt-PA治療組較對照組，三個月後復原良好(mRS 0-1分)比例明顯較多(OR [95% CI] : 1.62 [1.17-2.23])，SICH風險稍高些(2%比0.4%，OR [95% CI] : 4.95 [0.57-42.87])³⁴。

最新發表的EXTEND (EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological

Deficits)試驗是針對急性腦缺血中風發生後4.5-9小時(若病人是醒來時發現中風則加上最後正常入睡時間至清醒時間的1/2)內給予靜脈注射rt-PA，病人以CT或MRI影灌流影像評估是否納入，若符合還有相當範圍的腦組織是缺血而尚未壞死，以RAPID影像分析軟體自動判讀，包括缺血對壞死區域比值 >1.2 、缺血較壞死區域 >10 毫升、壞死區域 <70 毫升。共225位病人參與試驗，rt-PA治療組較對照組，三個月後復原良好(mRS 0-1分)比例明顯較多(OR [95% CI]: 1.44 [1.01-2.06], $P=0.04$)，SICH風險稍高些(6.2%比0.9%，OR [95% CI]: 7.22 [0.97-53.5], $P=0.05$)³⁵。這試驗可能對於未來急性腦缺血中風使用靜脈注射rt-PA有很大影響，經過適當的灌流顯影選擇合適的病人，可以將治療時間窗明顯延長。

建議：

1. 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，且年齡 ≤ 80 歲、未使用口服抗凝血劑、NIHSS分數 ≤ 25 分、影像學檢查未顯示中風範圍超過中大腦動脈灌流區域1/3以上、未同時有先前中風及糖尿病病史者，可考慮於發生3-4.5小時內接受rt-PA治療(Class I, Level of Evidence B-R)。
2. 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，若年齡 >80 歲、或正使用口服抗凝血劑warfarin而INR <1.7 、或同時有先前中風及糖尿病病史者，可考慮於發生3-4.5小時內接受rt-PA治療(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。
3. 急性缺血性腦中風的患者符合靜脈注射rt-PA治療規範，若符合灌流影像有相當多的腦組織缺血但尚未壞死，可考慮於發生4.5-9小時內接受rt-PA治療(Class IIb, Level of Evidence B-R)。

3. 年齡大於80歲之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療

最近5年，針對年齡大於80歲急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA治療，雖無新的隨機分配、安慰劑控制之臨床試驗結果發表，但有幾篇高品質之統合分析研究報告，可提供臨床證據之更新。

首先，是實證醫學權威機構：Cochrane系統回顧與統合分析報告³⁶，該報告顯示，年齡大於80歲或18-80歲的急性缺血性腦中風患者，在3小時內靜脈注射rt-PA，其治療效果相當。而STT團隊使用個別患者資料(individual patient data)之統合分析研究亦顯示，年齡大於80歲與否，並不會改變在急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA的效益(mRS 0-1；大於80歲，OR [95% CI]: 1.56 [1.17-2.08]；18-80歲，OR [95% CI]: 1.25 [1.10-1.42])²¹；而且使用於年齡大於80歲的患者，也不會增加施打之後症狀性腦出血的風險(SITS-MOST定義之SICH；大於80歲，SICH較控制組增加之機率[95% CI]: 3.1% [1.7%-5.3%]；18-80歲，增加機率[95% CI]: 3.3 [1.8-5.6])²²。儘管年齡大於80歲是預後不良的因素，和年齡18-80歲間接受rt-PA的患者相較，有較高的死亡率、症狀性腦出血的發生率和預後不良的比例，但是和同樣大於80歲的患者相比，有無使用rt-PA並不會顯著增加患者風險²²。

根據2018年美國心臟學會與中風學會指引¹⁹，急性缺血性腦中風患者靜脈注射rt-PA並無80歲之年齡上限，歐洲²⁵、日本²⁰與澳洲³⁷之中風學會指引則強調在80歲以上患者，須謹慎使用。而在藥政主管機關的處方建議方面，美國食品暨藥物管理局並無80歲之年齡限制²⁶，日本提到針對年齡81歲以上患者須謹慎給藥²⁰，歐盟則未核准80歲以上患者使用rt-PA¹⁶。我國食品藥物管理署亦在2016年將「年齡超過八十歲」從「禁忌症」改為「警語」³⁸，而藥品仿單也因此於2017年10月修改，將「年齡超過八十歲」從禁忌症中刪除³³。在食品藥物管理署修正相關治療規定之後，「年齡大於80歲」應不該再被視為rt-PA治療的單一排除因素，實

務上還需整體考量其他的臨床條件，包含到院治療時間、患者的健康狀態、家屬或患者接受治療之意願強度、以及其他排除條件(例如其他任何可能會增加出血風險的狀況...等)。

關於rt-PA的劑量問題，根據Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke study (TTT-AIS)的觀察性研究，在我國年長患者使用標準劑量(0.9 mg/kg)之rt-PA可能會增加症狀性腦出血風險³⁹；進一步研究發現，71-80歲以上病患使用較低劑量(0.6 mg/kg) rt-PA，預後可能比較好⁴⁰。隨後ENCHANTED臨床試驗發現，低劑量(0.6 mg/kg) rt-PA在≥65歲或<65歲均無法達到不劣性試驗終點(non-inferiority trial endpoint)⁴¹；而ENCHANTED進一步的次分析所使用的rt-PA劑量(0.6 mg/kg或0.9 mg/kg)並不影響不同年齡層患者之治療成效⁴²。總結目前針對此劑量議題尚未達到共識，仍存有許多爭議，需要更多的研究來解答；而根據目前我國食品藥物管理署的最新建議，rt-PA仍維持標準劑量(0.9 mg/kg)，但在仿單中註明上述TTT-AIS與ENCHANTED的研究結果，供臨床使用時參考³³。

建議：

1. 使用靜脈注射rt-PA於年齡18-80歲或大於80歲之急性缺血性腦中風患者，均提供在三個月後神經功能改善之可能性；「年齡大於80歲」不應單獨成為排除rt-PA治療的指標，而應綜合其他指標做整體評估後，謹慎使用(Class I, Level of Evidence A)。

註：上述之其他指標包含到院治療時間、患者的健康狀態、家屬或患者接受治療之意願強度、以及其他排除條件(例如其他任何可能會增加出血風險的狀況...等)。

4. 輕微或迅速改善之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療

雖然NIHSS被廣泛接受為評估中風嚴重度

的標準量表，但NINDS靜脈溶栓治療試驗的收案標準是患者必須有清楚的發作時間及可以NIHSS測得的神經學缺失⁽¹⁾，例如語言障礙、運動功能不良、眼睛運動障礙或視野缺失等，就可以納入試驗，而不是僅以NIHSS總分為判斷是否執行靜脈血栓溶解治療的唯一標準；雖然排除條件包含所謂的輕微或迅速改善的腦中風，但當時操作手冊所定義的輕微中風是指只有感覺異常、或僅有共濟失調(ataxia)的症狀，或NIHSS中的肢體運動總分為1分者，而不是普遍認定的NIHSS < 4。2005年美國食品暨藥物管理局核定的alteplase仿單不建議該藥物使用於輕微或迅速改善的患者，此點成為患者被排除於靜脈血栓溶解劑治療的最常見原因之一^{43, 44}，研究發現大約有三分之一的急性缺血性腦中風患者因被判定為輕度或快速改善而沒有接受靜脈血栓溶解劑治療^{43, 45}，但其中NIHSS≤4分的患者，約15-35%出院時無法獨立移動或回家^{43, 46}，且因症狀輕微或迅速改善而沒有接受靜脈血栓溶解劑的急性缺血性腦中風患者，在第3個月時約有15-29%的患者出現顯著失能^{43, 47}，因此輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風仍有惡化或失能的風險，而且除了運動功能障礙外，輕微或迅速改善的腦中風也可能導致認知障礙或憂鬱⁴⁸，而這些認知徵候是無法以NIHSS分數呈現的。

過去針對輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風的靜脈血栓溶解劑的研究結果分歧，部分研究顯示靜脈血栓溶解劑治療無法改善這些患者的預後^{49, 50}，但也有研究分析指出，接受靜脈血栓溶解劑治療的患者有較好的預後^{51, 52}，因此如何挑選可能受益於靜脈血栓溶解治療的患者是很重要的，NINDS試驗研究團隊曾針對5種失能定義下的輕微急性缺血性腦中風患者進行事後分析⁵³，發現靜脈血栓溶解治療可以顯著改善預後，於第3個月有良好預後的勝算為沒有接受靜脈血栓溶解劑治療者的2倍；澳洲的一項登錄研究也顯示⁵⁴，輕微急性缺血性腦中風(NIHSS ≤ 5)的患者如接受靜脈血栓溶解劑治

療，相較於沒有接受治療的患者，有1.5倍的機會預後良好。法國的一項登錄研究顯示⁵⁵，接受靜脈血栓溶解劑治療的輕微急性缺血性腦中風(NIHSS ≤ 4)的患者中，約有40%合併有該區腦灌注大動脈阻塞；另有神經影像學的研究指出⁵⁶，輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風患者如合併有該區腦灌注大動脈阻塞，會有較高的惡化風險。反之，輕微急性缺血性腦中風患者的腦部影像如合併有半影區(penumbra)⁵⁷，則靜脈血栓溶解劑治療可顯著改善預後；中國的一項登錄研究也指出⁵⁸，輕微急性缺血性腦中風(NIHSS ≤ 5)分類為大血管粥狀硬化分型的患者，靜脈血栓溶解劑治療可顯著改善預後。而且輕微急性缺血性腦中風相較於重度缺血性腦中風的患者，接受靜脈血栓溶解劑後發生症狀性腦出血的機會較低，大約0-2%^{12, 59}。2018年美國心臟學會與中風學會的治療指引則指出急性缺血性腦中風不論年紀或中風嚴重度，只要有失能的患者，如無其他禁忌症，應該於發病後3小時內施打靜脈血栓溶解劑(Class I; Level of Evidence A)¹⁹；迅速改善的腦中風患者有可能持續惡化並且導致失能^{60, 61}，NINDS試驗排除迅速改善的腦中風是為了避免於暫時性腦缺血的患者使用靜脈血栓溶解劑⁶²，因此患者只要有NIHSS可以測得的神經學缺失，且未改善至無失能的狀況，就是NINDS試驗的受試者，因此迅速改善的腦中風患者如仍有可能導致失能的症狀，仍然可以考慮靜脈血栓溶解劑治療；The Re-Examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force建議以下情況應視為失能：(1)視野偏盲，(2)失語症，(3)忽視症狀，(4)肢體力量無法抵抗重力，(5)NIHSS > 5分，(6)或醫師認為中風症狀可能導致失能⁶²。至於迅速改善至輕微且沒有失能情況、或沒有腦灌注大動脈阻塞的急性缺血性腦中風患者，則必須由醫師針對患者的個別情況衡量好處與壞處，決定是否需施打靜脈血栓溶解劑。至於發作3-4.5小時之間的輕微急性缺血性腦中風患者是否可施打靜脈血栓溶解劑？ECASS III試驗的次分析

顯示⁶³，NIHSS在0-9分之間的患者，雖然3個月的好預後並不顯著(OR [95% CI]: 1.28 [0.84-1.96])，但與較高NIHSS的組別相較，組間良好預後機會的差異並不顯著；在GWTG登錄研究也顯示⁶⁴，NIHSS ≤ 5的患者於中風發作3-4.5小時之間接受靜脈血栓溶解劑的效果與安全性與於發作3小時內接受靜脈血栓溶解劑的患者沒有差別，因此發作3-4.5小時之間的輕微急性缺血性腦中風接受靜脈血栓溶解劑，可能仍有好處。最近剛發表的PRISMS試驗，針對313位輕微急性缺血性腦中風患者(NIHSS ≤ 5)，且判斷無明確失能症狀，在中風發作3小時內接受靜脈血栓溶解劑治療，相對以aspirin治療的病人，未能顯著增加3個月的好功能比例(RD [95% CI]: -1.1% [-9.4%-7.3%])，且SICH較多(RD [95% CI]: 3.3% [0.8%-7.4%])⁶⁵。

建議

1. 輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風患者，經診治醫師判斷合併有失能狀況，且無禁忌症時，可考慮於腦中風發作3小時內施打靜脈血栓溶解劑(Class IIa; Level of Evidence A)。
2. 輕微或迅速改善的急性缺血性腦中風患者，如未合併有失能狀況，是否施打靜脈血栓溶解劑可由診治醫師衡量整體益處與風險後，再做決定(Class IIb; Level of Evidence C-LD)。

5. 使用抗凝血劑之急性缺血中風患者靜脈注射rt-PA治療

接受抗凝血劑治療的患者，一旦發生急性缺血性腦中風，靜脈注射血栓溶解劑理論上會增加腦出血或全身性出血的機會，因此過去幾個血栓溶解治療的大型臨床試驗為了研究的單純性，皆將接受抗凝血劑治療的患者排除^{1, 66}。然而臨床上，這些正接受抗凝血劑治療的患者，常常也正是缺血性腦中風的高危險群(如心房顫動的患者)因此，針對這些患者要如何使用血栓溶解劑，是臨床上常見的重要問題。以下

將分別就傳統口服抗凝血劑(warfarin)、針劑型抗凝血劑(heparin/ low molecular weight heparin)及非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NOAC)的使用患者，其接受腦中風靜脈血栓溶解治療的建議。

5.1 傳統口服抗凝血劑(warfarin)

對於正在使用warfarin的患者，若腦中風發作於3小時內，目前美國心臟學會與中風學會的治療指引建議，當患者的INR ≤ 1.7 或PT值低於15秒時，仍可進行靜脈血栓溶解治療²³。而歐洲腦中風學會的治療指引亦建議患者的INR ≤ 1.7 時，可接受靜脈血栓溶解治療⁴。美國GWTG中風登錄資料庫分析，在23,437位接受靜脈血栓溶解治療的患者，1,802名有使用warfarin且INR ≤ 1.7 ，和未使用warfarin的患者相比，發生症狀性腦出血的風險無統計差異(OR [95% CI]: 1.01 [0.82-1.25])⁶⁷，此結果支持目前的治療指引。個別研究多顯示在有使用warfarin的情形下、INR不高時，不會顯著增加症狀性腦出血的風險，但統合分析顯示warfarin的使用仍會增加症狀性腦出血的機會(OR [95% CI]: 2.31 [1.15-4.62])⁶⁸。代表若患者正在使用warfarin，即使INR ≤ 1.7 ，經靜脈施打血栓溶解劑仍需謹慎評估及充分解釋。而針對INR > 1.7 的病人，一小型研究顯示，於26位病人施打4因子凝血酶複合濃縮物(4-factor prothrombin complex concentrate)後立即給予rt-PA治療，結果並無任何病患發生症狀性腦出血⁶⁹，此治療策略未來於臨床的應用尚待後續研究確認。

腦中風發作3-4.5小時之間，有使用任何口服抗凝血劑者，則排除於ECASS III臨床試驗⁶⁶，因此目前臨床指引多不建議有使用warfarin之急性缺血性腦中風患者，在發作3-4.5小時內給予血栓溶解治療^{23, 67}。但根據美國中風登錄資料庫分析顯示³⁰，於2,311位使用warfarin並且接受了經靜脈血栓溶解治療的患者，治療的時間於發作3-4.5小時與3小時之內者相比較，發生症狀性腦出血的比例相近(5.7%比6.8%；

$p=0.49$)。因此，美國中風學會近年有專家提出將腦中風發作3-4.5小時並正使用warfarin的患者之處置建議，調整為若其INR ≤ 1.7 時仍可考慮進行經靜脈血栓溶解治療¹⁴，然而此族群的患者是否的確可使用血栓溶解劑，尚待未來更多研究結果給予建議。

5.2 針劑型抗凝血劑(heparin/low molecular weight heparin)

美國心臟學會與中風學會建議，若中風發作前48小時內患者曾使用heparin，且目前aPTT數值高於正常值上限，則不應施打血栓溶解劑⁽²³⁾；若中風發作前24小時內患者曾使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)，則不應進行血栓溶解治療¹⁹。分析使用LMWH對血栓溶解治療影響的研究⁷⁰，於24小時內若有使用LMWH (21名；86%在12-24小時)，和未使用抗凝血劑的患者相較(1,384名)，發生症狀性腦出血的比例顯著較高(14.3%比2.3%； $p<0.001$)，且死亡率亦較高(8.42倍)。由於LMWH的半衰期約為3-6小時⁷¹，考量藥物經過4個半衰期後，血液中殘存藥物濃度僅約餘原濃度之5%，因此以24小時內LMWH的使用作為是否進行血栓溶解治療的原則應屬合理。若是為了預防深部靜脈栓塞使用低劑量的LMWH，則不會明顯增加症狀性腦出血風險，SITS-ISTR分析2003至2017年109,291位接受血栓溶解治療病人，1,047 (1.3%)位有使用低劑量的LMWH預防深部靜脈栓塞，症狀性腦出血與死亡風險未增加，3個月良好功能比例也與其他病人相當⁷²。

5.3 非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NOAC)

近年來使用NOAC的患者愈來愈多(包括dabigatran、rivaroxaban、apixaban及edoxaban)，一旦這些患者發生急性缺血性腦中風，歐洲中風學會建議⁷³，若患者於24 (至

48)小時內有服用NOAC，則不應直接經靜脈施打血栓溶解劑，而應考慮進行動脈內取栓術治療。而美國心臟學會與中風學會亦建議¹⁹，使用NOAC治療的患者不應接受靜脈血栓溶解治療，除非於過去48小時內並未服用NOAC，或是血液檢查顯示正常的相關凝血指標(如PT/aPTT/ thrombin time/ factor Xa activity等)。然而使用常規的PT或aPTT來評估NOAC的藥效，偽陰性(false negative)的機會非常高，只有患者在使用dabigatran時，使用thrombin time比較能準確的評估藥效⁷⁴，但thrombin time檢查多無法非常快速的得到結果。而以美國中風登錄資料庫分析顯示⁷⁵，有使用NOAC (n=251)和未使用NOAC的患者相比，於施打血栓溶解劑後，發生症狀性腦出血的相對風險並未較高(OR [95% CI]: 0.79 [0.36-1.72])。此外，一個綜合評論分析了過去發表的31位使用NOAC並直接接受靜脈血栓溶解治療的患者⁷⁶，發現症狀性腦出血發生機會為6.5%，雖然此比例和過去大型試驗(6.4%)相較並不算高¹，但一方面此分析為集合許多個案報告的結果，因而結果可能有所偏差；此外仍然有治療後因嚴重腦內出血而死亡的案例，因此是否未來有機會在慎選患者後，於使用NOAC患者直接進行經靜脈血栓溶解治療，仍需更多經驗來驗證。另外，若患者使用抗凝血劑時接受了動脈內取栓術治療，和無使用抗凝血劑的患者相比，症狀性腦出血(16.7%比8.3%；p=0.13)或3個月死亡率(6.7%比19%；p=0.08)皆無顯著差異⁷⁷，因此若患者因使用了抗凝血劑而不適合接受經靜脈血栓溶解治療，可考慮進行動脈內取栓術治療。

目前dabigatran已有專屬的反轉劑idarucizumab，可在施打5分鐘後即拮抗dabigatran的作用⁷⁸，在大型臨床試驗亦顯示，在使用dabigatran的患者若出現嚴重出血或需進行緊急高風險治療，給予idarucizumab後98%以上的患者可有效反轉dabigatran的作用⁷⁹。於德國的19位案例顯示，使用dabigatran的缺血性腦中風患者，在接受idarucizumab後進行血栓溶解

治療，之後完全沒有症狀性出血的案例⁸⁰，而過去包含了48位病患的統合報告亦發現此治療策略是安全的，只有二位患者出現症狀性腦出血⁸¹。於台灣已有10位病患在接受idarucizumab後進行血栓溶解治療，除了一位病人發生症狀性腦出血外，整體之神經學表現有顯著進步^{82, 83}。因此有歐洲專家建議，於使用dabigatran的中風患者，在接受idarucizumab後可考慮經靜脈施行血栓溶解治療^{84, 85}。而日本治療指引建議，由於此治療模式的證據目前僅有個案經驗，因此於大血管阻塞的腦梗塞患者，應考慮以執行經動脈血栓移除術為優先考量⁸¹。

建議：

1. 急性缺血性腦中風發作3小時內，有使用warfarin之患者，若INR ≤ 1.7，可考慮施打血栓溶解劑(Class IIb; Level of Evidence B-NR)。
2. 急性缺血性腦中風發生前48小時內使用heparin之患者，且aPTT高於正常值上限，不建議施打血栓溶解劑(Class III; Level of Evidence C-EO)。
3. 急性缺血性腦中風發生前24小時內使用低分子量肝素(low molecular weight heparin)之患者，不建議施打血栓溶解劑(Class III; Level of Evidence B-NR)。
4. 於急性缺血性腦中風患者，若中風發生前48小時內曾服用非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(NOAC: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)，不建議施打血栓溶解劑(Class III; Level of Evidence C-EO)，而此類患者若懷疑有顱內大血管阻塞，可考慮進行動脈內取栓術(Class IIb; Level of Evidence B-NR)。至於針對服用dabigatran的急性缺血性腦中風患者，可考慮使用反轉劑idarucizumab後再施打血栓溶解劑(Class IIb; Level of Evidence C-EO)。

6. 可能或即將進行動脈內取栓術之急性缺血中風患者接受靜脈血栓溶解治療(橋接治療)

自2015年以來，全球發表數篇針對大血管阻塞中風患者的隨機分組臨床試驗，證實橋接治療(動脈內取栓前接受靜脈血栓溶解劑治療，bridging thrombectomy；即靜脈血栓溶解劑rt-PA合併經腦動脈內取栓術Intra-arterial thrombectomy)臨床療效優於單純使用靜脈血栓溶解劑⁸⁶⁻⁹³。最新2018年美國心臟學會與中風學會建議近端大血管阻塞之腦中風患者，若發病時間於6小時內、NIHSS ≥ 6 、腦部電腦斷層分數(Alberta Stroke Program Early CT Score; ASPECTS) ≥ 6 ，建議可啟動動脈內取栓術治療¹⁹。

然而進行動脈內取栓術之急性缺血性腦中風患者，目前並無隨機分組臨床試驗證明跳過靜脈血栓溶解劑治療而直接進入動脈內取栓術治療之臨床療效是否更好。靜脈血栓溶解劑治療優點在於可快速啟動再灌注治療，可能在動脈內取栓前打通血管(5-10%)，可能使動脈內取栓術更加容易，或即使動脈內取栓術未能成功打通血管也能持續再灌注治療；然而靜脈注射血栓溶解劑理論上可能增加動脈內取栓術之腦出血風險，並可能延遲轉院或影像到鼠蹊部穿刺時間等缺點。動脈內取栓術雖能有效打通血管與改善預後，但能夠施行動脈內取栓術的醫院較少，同時需要多科人力整合，且準備時間較長，並且仍有可能無法打通血管^{94, 95}。美國心臟學會與中風學會目前建議對於大血管阻塞之腦中風患者，若符合靜脈血栓溶解劑治療條件，應該先施打靜脈血栓溶解劑，且不需等待與觀察血栓溶解劑的療效，並可盡早啟動與準備動脈內取栓術治療¹⁹。

一篇回溯性研究之統合分析顯示⁹⁶，接受橋接治療者，相較於直接進行動脈內取栓治療(未接受靜脈施打血栓溶解劑)者，在發生

腦中風三個月後神經功能預後顯著較好(3個月mRS 0-2的OR [95% CI]：1.27 [1.02-1.55])、死亡率較低(OR [95% CI]：0.71 [0.55-0.91])、較少的取栓器械通過次數(OR [95% CI]：2.06 [1.37-3.10])、打通率較高(OR [95% CI]：1.46 [1.09-1.96])，且症狀性腦出血比率並無差異(OR [95% CI]：1.11 [0.69-1.77])。但此篇研究當中直接進行動脈內取栓治療者多為不適合靜脈施打血栓溶解劑的患者，並且存在許多選擇偏差。後續有三篇回溯性研究針對符合靜脈施打血栓溶解劑條件的患者⁹⁷⁻⁹⁹，直接進行動脈內取栓術可顯著縮短影像到鼠蹊部穿刺時間，且功能預後、死亡率與出血率相當，並且可能降低內頸動脈阻塞中風的死亡率，但因為決定患者直接取栓的條件並無特定規則，仍具有顯著的選擇偏差。

腦中風患者的神經功能預後和越早開始再灌注治療(包含靜脈血栓溶解劑與動脈內取栓術)有顯著相關。即使是大血管阻塞的病人，及早給予靜脈血栓溶解劑仍明顯有效，包含7個試驗的HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials)聯合分析，在601位大血管阻塞的病人僅接受靜脈血栓溶解劑治療，每增加60分鐘時間則mRS為0-2分的機會降低45% (OR [95% CI]：0.55 [0.37-0.81])¹⁰⁰。然而直接進行動脈內取栓術是否優於橋接治療，尚待未來更多研究結果給予建議。

建議：

1. 疑似或確診大血管阻塞之急性缺血性腦中風患者，可能或將進行動脈內取栓術前，若符合靜脈施打血栓溶解劑條件，可先施打靜脈血栓溶解劑治療(Class IIa; Level of Evidence A)。
2. 疑似或確診大血管阻塞之急性缺血性腦中風患者，開始接受靜脈血栓溶解劑治療時，宜盡快啟動動脈內取栓術之評估與後續治療，不需等待或觀察靜脈血栓溶解劑的療效(Class

Ila; Level of Evidence B-R)。

參考文獻

1. 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.
2. Tong D. Are all IV thrombolysis exclusion criteria necessary? Being SMART about evidence-based medicine. *Neurology* 2011;76:1780-1781. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd60.
3. Tsvigoulis G, Frey JL, Flaster M, *et al.* Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3631-3634. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.564096.
4. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, *et al.* Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010;41:1450-1458. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576140.
5. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, *et al.* Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of “minor stroke”. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:177-185. doi: 10.1159/000328811.
6. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, *et al.* Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012;19:390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x.
7. Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Brøgger J, Naess H. Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. *Acta Neurol Scand* 2013;128:48-53. doi: 10.1111/ane.12076.
8. Cappellari M, Moretto G, Micheletti N, *et al.* Off-label thrombolysis versus full adherence to the current European alteplase license: impact on early clinical outcomes after acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:549-556. doi: 10.1007/s11239-013-0980-2.
9. Su YH, Chen CH, Lin HJ, *et al.* Safety and effectiveness of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke outside the coverage of National Health Insurance in Taiwan. *Acta Neurol Taiwan* 2017;26:3-12.
10. Chi MS, Chan LY. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in patients not fulfilling conventional criteria. *Neurologist* 2017;22:219-226. doi: 10.1097/NRL.0000000000000149.
11. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, *et al.* Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the safe implementation of treatments in stroke registry. *Eur J Neurol* 2018;25:340-e11. doi: 10.1111/ene.13507.
12. Tsvigoulis G, Lioutas VA. Real-world evidence for off-label intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Eur J Neuro*. 2018;25:213-214. doi: 10.1111/ene.13511.
13. ACTIVASE Highlights of prescribing information, revised 02/2015, www.gene.com/download/pdf/activase_prescribing.pdf
14. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al.* Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086.

15. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. Final rule. *Fed Regist* 2006;71:3921-3997. (<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2006-01-24/pdf/06-545.pdf>)
16. Actilyse specimen of product characteristics <https://www.medicines.org.uk/emc/product/898/smpc>
17. Hacke W, Lyden P, Emberson J, *et al.*, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2018;13:175-189. doi: 10.1177/1747493017744464.
18. アルテプラーゼ(遺伝子組換え)静注用 http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/230124_3959402D1027_1_21.pdf
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.*, American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
20. Minematsu K, Toyoda K, Hirano T, *et al.* Guidelines for the intravenous application of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase), the Second Edition, October 2012: A Guideline from the Japan Stroke Society. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:571-600. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.001.
21. Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.*, Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929-1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
22. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, *et al.* Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:925-933. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.
23. Jauch EC, Saver HL, Adams HP Jr, *et al.*, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
24. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, *et al.*, American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:581-641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086.
25. http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO_Guideline_Update_Jan_2009.pdf
26. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_

- docs/label/2015/103172s5203lbl.pdf
27. Hacke W, Lyden P, Emberson J, *et al.* Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2018;13:175-189. doi: 10.1177/1747493017744464.
 28. Kim JT, Fonarow GC, Smith EE, *et al.* Treatment with tissue plasminogen activator in the golden hour and the shape of the 4.5-hour time-benefit curve in the National United States Get With The Guidelines-stroke population. *Circulation* 2017;135:128-139. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023336.
 29. Ahmed N, Lees KR, Ringleb PA, *et al.* Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3-4.5 hours. *Neurology* 2017;89:1561-1568. doi: 10.1212/WNL.0000000000004499.
 30. Cronin CA, Sheth KN, Zhao X, *et al.* Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-hour exclusions and association with outcome: data from Get with the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2014;45:2745-2749. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005443.
 31. Jeng JS, Chen CH, Tang SC, Tsai LK, *et al.* Intravenous thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke: A retrospective multi-center observational study in Taiwan. Presented in 2018 WSC, Montreal, Canada.
 32. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=10000743&Seq=043&Type=9>
 33. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=ACTRN12613000243718>.
 34. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, *et al.*; WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622. doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
 35. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, *et al.*; EXTEND Investigators. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019;380:1795-1803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046
 36. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
 37. <https://www.magicapp.org/app#/guideline/2280>.
 38. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?mID=19&id=50471>
 39. Chao AC, Hsu HY, Chung CP, *et al.* Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) study. *Stroke* 2010;41:885-890. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.575605.
 40. Chao AC, Liu CK, Chen CH, *et al.* Different doses of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute stroke in Chinese patients. *Stroke* 2014;45:2359-2365. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005245.
 41. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, *et al.* Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313-2323. doi: 10.1056/NEJMoa1515510.
 42. Wang X, Robinson TG, Lee TH, *et al.* Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:1328-1335. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2286.

43. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, *et al.* Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2011;42:3110-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613208.
44. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, *et al.* Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
45. van den Berg JS, de Jong G. Why ischemic stroke patients do not receive thrombolytic treatment: results from a general hospital. *Acta Neurol Scand* 2009;120:157-160. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01140.x.
46. Sun MC, Lai TB. Initial stroke severity is the major outcome predictor for patients who do not receive intravenous thrombolysis due to mild or rapidly improving symptoms. *ISRN Neurol* 2011;2011:947476. doi: 10.5402/2011/947476.
47. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:560-562. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593897.
48. Shi Y, Xiang Y, Yang Y, *et al.* Depression after minor stroke: Prevalence and predictors. *J Psychosom Res* 2015;79:143-147. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.012.
49. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, *et al.* The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-2363. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
50. Huang Q, Ma Q, Jia J, *et al.* Intravenous thrombolysis for minor stroke and rapidly improving symptoms: a quantitative overview. *Neurol Sci* 2014;35:1321-1328. doi: 10.1007/s10072-014-1859-5.
51. Yeo LLL, Ho R, Paliwal P, Rathakrishnan R, Sharma VK. Intravenously administered tissue plasminogen activator useful in milder strokes? A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2156-2162. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.008.
52. Kohrmann M, Nowe T, Huttner HB, *et al.* Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:160-166. doi: 10.1159/000185607.
53. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study experience. *Ann Emerg Med* 2005;46:243-252.
54. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014;45:765-769. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003827.
55. Laurencin C, Philippeau P, Blanc-Lasserre K, *et al.* Thrombolysis for acute minor stroke: outcome and barriers to management. Results from the RESUVAL Stroke Network. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:3-9. doi: 10.1159/000381866.
56. Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, *et al.* Early MRI and outcomes of untreated patients with

- mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:980-984.
57. Ng FC, Coote S, Frost T, Bladin C, Choi PM. Utility of computed tomographic perfusion in thrombolysis for minor stroke. *Stroke* 2016;47:1914-1916. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013021
 58. Chen W, Pan Y, Zhao X, *et al.* Intravenous thrombolysis in Chinese patients with different subtype of mild stroke: thrombolysis in patients with mild stroke. *Sci Rep* 2017;7: 2299. doi: 10.1038/s41598-017-02579-2.
 59. Hassan AE, Hassanzadeh B, Tohidi V, Kirmani JF. Very mild stroke patients benefit from intravenous tissue plasminogen activator without increase of intracranial hemorrhage. *South Med J* 2010;103:398-402. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181d7814a.
 60. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, *et al.* Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915-919.
 61. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, *et al.* Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497-2499.
 62. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force, Levine SR, Khatri P, *et al.* Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013;44:2500-2505. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000878.
 63. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, *et al.* Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:1095-1102. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70264-9.
 64. Romano JG, Smith EE, Laing L, *et al.* Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol* 2015;72:423-431. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4354.
 65. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, *et al.*; PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:156-166. doi: 10.1001/jama.2018.8496.
 66. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
 67. Xian Y, Liang L, Smith EE, *et al.* Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012;307:2600-2608. doi: 10.1001/jama.2012.6756.
 68. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, *et al.* Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:31-38. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825dcdff0.
 69. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, Altarcha T, Alecu C, Smadja D. Reversal of vitamin K antagonist therapy before thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49:2526-2528. doi: 10.1161/

- STROKEAHA.118.020890.
70. Matute MC, Masjuan J, Egiado JA, *et al.* Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231-239. doi: 10.1159/000334662.
 71. Peter JZ, James ET, Steven B. Low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 1999;159:1849-1857.
 72. Cooray C, Mazya M, Mikulik R, *et al.* Safety and outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients on prophylactic doses of low molecular weight heparins at stroke onset. *Stroke* 2019. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024575.
 73. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 74. Purruicker JC, Haas K, Rizos T, *et al.* Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2017;48:152-158. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014963.
 75. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, *et al.* Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation* 2017;135:1024-1035. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940.
 76. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, *et al.* Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants: case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2685-2693. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.021.
 77. Benavente L, Larrosa D, García-Cabo C, *et al.* Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients: a prospective observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2093-2098. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.006.
 78. Glund S, Stangier J, Schmohl M, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680-690.
 79. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
 80. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, *et al.* Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany: a national case collection. *Int J Stroke* 2017;12:383-391. doi: 10.1177/1747493017701944.
 81. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus guides on stroke thrombolysis for anticoagulated patients from Japan: application to other populations. *J Stroke* 2018;20:321-331. doi: 10.5853/jos.2018.01788.
 82. Pikija S, Sztrija LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017;31:747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x.
 83. Tsai LK, Lin HJ, Chua SK, *et al.* Real-world

- experience with idarucizumab to reverse anticoagulant effect in dabigatran-treated patients: report of 11 cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:e27-e33. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.044.
84. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, *et al.* Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran effect: analysis of the cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:815-820. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.029.
85. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, *et al.* Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017;12:9-12. doi: 10.1177/1747493016669849.
86. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
87. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
88. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
89. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
90. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al.* Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
91. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
92. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, *et al.* Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-1147. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
93. Muir KW, Ford GA, Messow CM, *et al.*; PISTE Investigators. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:38-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-314117.
94. Khoury NN, Darsaut TE, Ghostine J, *et al.* Endovascular thrombectomy and medical therapy versus medical therapy alone in acute stroke: A randomized care trial. *J Neuroradiol* 2017;44:198-202. doi: 10.1016/j.neurad.2017.01.126.
95. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, *et al.* Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? *J Neurointerv Surg* 2016;8:443-446. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012231.
96. Fischer U, Kaesmacher J, Molina CA, Selim MH, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Primary thrombectomy in tPA (tissue-type plasminogen activator) eligible stroke patients with proximal intracranial occlusions. *Stroke* 2018;49:265-269. doi: 10.1161/

- STROKEAHA.117.018564.
97. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, *et al.* Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: A meta-analysis. *Stroke* 2017;48:2450-2456. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017320.
98. Bellwald S, Weber R, Dobrocky T, *et al.* Direct mechanical intervention versus bridging therapy in stroke patients eligible for intravenous thrombolysis: A pooled analysis of 2 registries. *Stroke* 2017;48:3282-3288. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018459.
99. Wang H, Zi W, Hao Y, *et al.* Direct endovascular treatment: an alternative for bridging therapy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke. *Eur J Neurol* 2017; 24:935-943. doi: 10.1111/ene.13311.
100. Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, *et al.* Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis. *J Neurointerv Surg* 2017;9:229-233. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012236.
101. Goyal M, Almekhlafi M, Dippel DW, *et al.* Rapid alteplase administration improves functional outcomes in patients with stroke due to large vessel occlusions. *Stroke* 2019;50:645-651. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021840.

附 I：簡寫註解

簡寫	正式名稱
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
BI	Barthel index
CI	confidence interval
ECASS-III	European Cooperative Acute Stroke Study III
ESO	European Stroke Organization
GOS	Glasgow outcome scale
IST	International Stroke Trial
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OR	odds ratio
RD	risk difference
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
sICH	symptomatic intracerebral hemorrhage
SITS-ISTR	Safe Implementation of Treatments in Stroke- International Stroke Thrombolysis Registry
STT	Stroke Thrombolysis Trialists' collaborative group
TTT-AIS	Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke study

急性缺血中風靜脈血栓溶解治療指引

表1 台灣、歐盟、美國與日本仿單禁忌症及美國、日本兩國治療指引之比較

準則	仿單				治療指引	
	台灣	歐洲[16]	美國[13]	日本[18]	美國[19]	日本[20]
症狀發作時間	3 小時*	4.5 小時	3 小時	4.5 小時	4.5 小時	4.5 小時
小於18歲或大於80歲	V (<18歲) W (>80歲)	V	W (高齡)	W (>75歲)	<18	W (≥81歲)
症狀已迅速改善或症狀輕微	V	V	X	X	X	W
臨床評估為嚴重之中風(例如NIHSS > 25)	V	V	X	W (NIHSS >23)	X	W (NIHSS ≥26)
患者正接受口服抗凝血劑，如warfarin sodium	V	V	W	V (INR >1.7)	V (INR >1.7)	V (INR >1.7)
中風發作時併發癲癇	V	V	X	V	X	W
最近 3個月內有中風病史	V	V	X	V	V	V (最近1個月內有中風，不包括暫時性腦缺血)
血糖 < 50或 > 400 mg/dL	V	V	X	V	X	V
過去曾中風且合併糖尿病	V	V	X	X	X	W
最近3個月內曾患胃腸道潰瘍或食道靜脈曲張出血	V	V	W (近期胃腸道或泌尿道出血)	V (21日內胃腸道或泌尿道出血)	V (21日內胃腸道出血)	V (21日內胃腸道或泌尿道出血)
中樞神經系統損害之病史(腫瘤、血管瘤、顱內或脊柱的手術)	V	V	W (最近3個月內有顱內或脊柱內手術、或嚴重頭部創傷)	V (3個月內)	V (最近3個月內)	V (最近3個月內有嚴重顱內或脊柱創傷或手術)
顱內出血病史	V	V	W (近期顱內出血)	V	V	V (非外傷性顱內出血)

V：禁忌症；W：警示；X：非禁忌症

*：納入條件為症狀發作時間3小時內，但排除條件為症狀發作時間>4.5小時。

表2 AHA/ASA (美國心臟學會與中風學會)證據等級及建議強度認定標準

COR (Class of Recommendation)	Strength
Class I: Strong	Benefit >>> Risk
Class IIa: Moderate	Benefit >> Risk
Class IIb: Weak	Benefit \geq Risk
Class III: No benefit (Moderate)	Benefit = Risk
Class III: No benefit (Strong)	Risk > Benefit

LOE (Level of evidence)	Quality
Level A	
Level B-R	Randomized
Level B-NR	Nonrandomized
Level C-LD	Limited data
Level C-EO	Expert opinion

表3 施行靜脈血栓溶解治療前的檢核表

	是	否
納入條件(必須均為是)		
年齡 ≥ 18歲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
中風發生至施打alteplase藥物時間 < 4.5小時	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
無顱內出血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
有NIHSS評估	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
簽署同意書	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
排除條件(必須均為否)		
自發性顱內出血病史	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
臨床評估為嚴重中風(例如NIHSS > 25)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
臨床評估為輕微中風(例如NIHSS < 4)，且無合併失能情況	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT顯示超過1/3中大腦動脈區域腦梗塞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血壓經治療仍超過185/110 mmHg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最近3個月有腦梗塞中風	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最近3個月有顱內或脊柱的手術	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最近3個月有嚴重頭部外傷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
最近21天有胃腸道潰瘍或食道靜脈曲張出血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
顱內腫瘤、血管瘤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
心內膜炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
主動脈剝離	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
正接受口服抗凝血劑warfarin，且INR ≥ 1.7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
中風發生前48小時內使用heparin，且aPTT高於正常值上限	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
中風發生前24小時內使用低分子量肝素(low molecular weight heparin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
中風發生前48小時內曾服用非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
正使用Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
凝血指數異常，包括血小板 < 10 ⁵ /mm ³ 、INR > 1.7、aPTT > 40秒、PT > 15秒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血糖 < 50或 > 400 mg/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
對alteplase過敏	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2019 Taiwan Stroke Society Guideline for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients

Chih-Hung Chen¹, Han-Chieh Hsieh¹, Sheng-Feng Sung², Cheng-Yang Hsieh³,
Po-Lin Chen⁴, Li-Kai Tsai⁵, Hung Yu Huang⁶, Jiann-Shing Jeng⁵,
Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

¹Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan.

²Department of Neurology, Ditmanson Medical Foundation Chia-Yi Christian Hospital, Chia-Yi.

³Department of Neurology, Sin-Lau Hospital, Tainan.

⁴Department of Neurology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung.

⁵Stroke Center & Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei.

⁶Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung.

ABSTRACT

Intravenous thrombolysis is still one of the most effective therapies for patients with acute ischemic stroke. Recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) has been approved for clinical use since 2002 in Taiwan. Previously, Taiwan Stroke Society has published the guidelines of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke patients in 2008 and 2013, respectively. Enhanced effort to increase intravenous rt-PA treatment for acute ischemic stroke patients in Taiwan can be observed, and the rate of treatment reached to 4-5% in recent years. However, the indication and treatment time of intravenous thrombolysis have been expanded recently. To provide the evidence-based recommendations, and standardize intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke, the Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group revised the guideline. The guideline contains 5 issues, including intravenous rt-PA treatment for onset to needle time more than 3 hours, age over 80 years, mild or rapidly improving symptoms, pre-stroke use of anticoagulants, and probably endovascular thrombectomy for patients with large vessel occlusion.

Keywords: acute ischemic stroke, guideline, thrombolysis, thrombectomy