

急性缺血性腦中風之一般處理原則

撰稿 劉祥仁醫師 長庚紀念醫院神經內科
葉炳強醫師 台大附設醫院神經部

最近十年內，歐美先進國家醫學界陸續出版有關急性腦中風處理的指引或共識(guidelines or consensus)[1-3]，亞洲太平洋國家，也曾經開會討論並發表適合地區國情的腦中風處理共識[4]。這些臨床指引或共識的產生，乃根據許多客觀的臨床試驗(即randomized control trials, RCTs)之結果綜合分析所做的結論，儘量避免採用主觀的臨床經驗之談。臨床準則或共識報告也代表該學術團體的聲明(statements)，依證據(evidence)之強弱分出等級(表一) [1,5]，而對每一種可能的治療方法提出某種程度的建議(recommendations)[5]。

表一. 證據等級之定義 [1,5]

第一級：最高級證據(Level I)

來源 1) 隨機雙盲試驗，並有適當病人數所原發性終點分析;
2) 適當執行的優質隨機分組試驗之巨集分析

第二級：中級證據(Level II)

來源 1) 隨機非雙盲試驗
2) 小規模隨機試驗
3) 大規模隨機試驗並有事先界定的次發性終點分析

第三級：次級證據(Level III)

來源 1) 前瞻性病例系列，並有同時或前後對照
2) 隨機試驗之事後分析

第四級：證據未明(Level IV)

來源 1) 小規模病例系列無對照或病例報告
2) 雖然沒有對照試驗之科學證據，但專家普遍同意

下列各項有關急性缺血性腦中風處理之一般原則，乃引用數年內國際知名學會或專家群所發表的急性腦中風治療指引，因其證據基礎都差不多，所以衍生的結論也大同小異。至於是否延用外國的準則為本國所用，需視當地的醫療資源而定。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。個別狀況需做個別處置，並不受指引之規範。

急診室的處置：病人抵達急診室後，應盡速接受檢傷分類，檢查生命徵象和昏迷指數評估[1,3]。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(Level III)。懷疑是急性腦中風後，須盡速建立靜脈注射管線(IV line)及抽血檢查，並同時盡快讓病人接受無顯影劑注射的頭部電腦斷層攝影(non-contrast computerized tomography, CT)檢查，以幫助鑑別診斷[1-5]。CT可初步排除腦出血或其他腦部病變。若對病人的處置有所幫助或因而改變治療計畫時，也可選擇腦部磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、或電腦斷層血管攝影術(computed tomographic angiography, CTA)，但是以不耽誤治療時間為原則。

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，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。

一般處置

血壓：急性缺血性腦中風時，75%病人會有高血壓。如收縮壓在220 mm Hg以下且舒張壓在130 mm Hg以下時，可以不需要立即藥物治療(Level III)，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220mm Hg或平均血壓在130 mm Hg以上才考慮給予降血壓治療。除非病人在發作三小時內需血栓溶解治療，或血栓溶解治療當中或之後，而血壓仍在180/105 mm Hg以上時可根據NINDS的治療建議來處理高血壓[6]。此時建議使用labetalol (10-20 mg)IV注射，可以每十分鐘追加劑量，總劑量以160 mg為上限。若

效果不好，或舒張壓大於140 mm Hg，則用nitroprusside 0.5-10 ug/kg/minute IV infusion。避免給病人服用短效性鈣離子阻斷劑nifedipine。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。

體溫：急性腦中風初期體溫上升對預後不好[7]，臨床研究發現，急性腦中風病人的體溫超過37.50C者，死亡率增加1%，整體不良影響約10%，故病人若有發燒情形，應儘速給予acetaminophen退燒(Level III)。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[5]。

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100 mg/dl時，復原機會減少24%，出血性腦梗塞的機會也會增加[8]，且容易引發電解質不平衡及其他的併發症，所以腦中風病人血糖在200 mg/dl以上時，可以重覆注射低劑量的Insulin將血糖控制在150 mg/dl以內(Level III)。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[1,5]。

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% dextrose in water，以避免血糖增加及加重腦水腫[1,5]。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。

顱內壓升高的處理：大腦梗塞之後的腦水腫及顱內壓升高可能在約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。若病人有腦水腫或顱內壓升高之神經學症狀或有其影像證據時，可先將頭抬高20-30度、注意水份過度補充、注射glycerol或mannitol等高滲透性利尿劑，維持滲透壓在300-320 mOsm/L。Glycerol或mannitol皆不宜例行使用，無臨床證據顯示腦水腫或顱內壓升高時，更不需使用。雖然Glycerol的臨床試驗較mannitol多[4,5]，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。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 40 mg 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)，PaCO₂降低5-10 mm Hg可降低25-30%的顱內壓，PaCO₂維持在25-30 mm Hg間，然後接著使用其他治療方法。針對大腦半球之大梗塞，可施行開顱減壓術(decompressive craniectomy) (Level III)。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。不建議使用類固醇來治療腦水腫及降低顱內壓[1,5]。

特殊治療

抗血小板治療：兩個超大型臨床試驗IST[6]及CAST[7]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早期復發，建議初劑量為150 mg-325 mg。以後每日劑量75-325 mg之間[6-9]。對aspirin有過敏者，可考慮使用其他抗血小板凝集劑。有上腸胃道潰瘍或出血病史者，需小心使用抗血小板藥物。

血栓溶解劑治療：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[3]。NINDS的rt-PA腦中風研究是針對中風三小時內之病人隨意分組做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三個月以上的追蹤，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。若要使用血栓溶解劑治療急性缺血性腦中風，必需參照NINDS的rt-PA治療規範並詳細閱讀藥品說明書[6,15-17]。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[表二]，必須小心謹慎篩選病人作治療。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10000單位。

表二、靜脈內血栓溶解劑rt-PA治療建議規範

1 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。

2 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。

3 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)，prothrombin time (INR > 1.3)。
- * 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。

4 rt-PA 用於急性缺血性中風另有以下列之禁忌症

- * 缺血性發作的時間已超過3小時或症狀發作時間不明。
- * 急性缺血性中風的症狀已迅速改善或症狀輕微者。
- * 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。
- * 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185 mmHg或舒張壓大於110 mmHg，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歲之青少年或超過80歲之老人。

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[19]。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% Dextros。歐美的腦中風治療規範皆不推薦血液稀釋療法[1,5]。

抗凝血劑治療：缺血性腦中風初期的抗凝血劑heparin治療(含傳統的heparin, 低分子量heparin及類heparin等藥)經過許多臨床試驗及重覆的巨集分析，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[1,5,13,14,20]。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，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[5,20]。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heparin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heparin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[20]。茲將歐洲腦中風專家所整合的意見認為，目前抗凝血劑在缺血性腦中風治療的可能適應症如表所列[5,18]。

表三、抗凝血劑在缺血性腦中風治療的可能適應症

1. 心臟病引起的腦栓塞，特別是早期復發之高危險群，如人工心瓣膜、心房顫動(atrial fibrillation)、心肌梗塞合併心壁血栓、左心房血栓等
2. 血中C蛋白質或S蛋白質缺乏症
3. 症狀性頸動脈或椎骨動脈剝離

4. 症狀性顱外頸動脈或椎骨動脈、或顱內腦動脈狹窄，有增強性腦缺血發作或進行性腦中風
5. 大腦靜脈竇血栓

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[1,5]。

腦中風病房或單位 (stroke ward or unit)

腦中風病房或單位被證明是有效的急性腦中風治療策略[1,5,21]。腦中風病房及腦中風醫療小組大多以神經科醫師為主導，整合神經外科、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)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CT、超音波及實驗室等檢查。集合分析十數個研究結果顯示，腦中風病房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%。腦中風病房的病人恢復較好，各種併發症減少，被轉送到安養機構的病例也較少。腦中風病房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人(stroke manager)。腦中風病房的病人有較佳的預後和任何藥物治療無關。其特點及有效部分在於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先必須有良好的組織架構，訓練腦中風醫療團隊，熟悉腦中風的一般處置及特殊治療，腦中風病房並可結合專屬的加護病房以及復健單位。

表四、腦中風病房設置基本要求(EUSI)[3]

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絡(network)
7. 24小時內可以施行腦血管超音波檢查，含顱外頸動脈及椎骨動脈檢查
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、動脈氣體分析
11. 其他設施建議：磁振造影(含磁振血管造影、DWI、PWI)、介入性神經放射學治療、腦血管攝影、電腦斷層腦血管攝影、TEE, DSA, TCD, etc.

References :

1. Adams, Jr, HP et al : 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. Adams, Jr, HP et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke : A supplement to the 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. Circulation 1996;94 : 1167-1174.
7. Castillo J et al. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke 1998;29 : 2455-2460.
8. Bruno A et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. Neurology 2002;59 : 669-674.

9. Berezcki D et al. Cochrane Report. A systemic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000;31 : 2719-2722
10. Celani RE et al. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2) : CD00096
11. 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 ischemic stroke. *Lancet* 1997;349 : 1569-1581.
12. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST : randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349 : 1641-1649.
13. Albers GW et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119 : 300S-320S.
14. Coull BM et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke : Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the Americanized trials of Stroke Association (a Division of the American Heart Association). [ASA/AAN Scientific Statement] *Stroke* 2002;33 : 1934-1942. *Neurology* 2002;59 : 13-22.
15. 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.
16. 連立明等 : 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.
17. 翁文章等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.
18. CP Warlow et al. (Eds) : *Stroke : A Practical Guide to Management* (2nd Edition). Blackwell Science 2001
19. Asplund K et al. Hemodilution for acute ischemic stroke. In : *The Cochrane Library*. Oxford : Update Software.
20. Adams, Jr, HP. Progressive Review : Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2002;33 : 856-861.
21. Stroke Unit Trialists' Collaboration : A systemic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *Br Med J* 1997;314 : 1151-1159