

一、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。血栓溶解劑如鏈球菌激酶（Streptokinase）、尿激酶（Urokinase）或組織胞漿素原活化劑（tissue plasminogen activator）已被證實可快速地將急性阻塞的部份動脈血管打通，對於心血管及週邊血管病變有很好的治療效果。但因腦組織較脆弱，且腦細胞對於缺血的耐受時間很短，以上藥物並不適用。目前僅有美國的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三小時內使用合成的組織胞漿素原活化劑（recombinant t-PA, Actilyse®），可增加中風康復的機會或降低殘障等級。此藥物已於西元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三小時內的患者，歐盟各國亦於2002年通過，但亦僅限於中風三小時內者。本國衛生署亦於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，故台灣腦中風學會集合國內專家共同討論本藥物之使用規範，以達安全使用本藥物治療之目的。

二、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%），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。

三、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（需預留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）

四、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。以下列舉收案條件及排除條件，建議製成表格，置於急診室提供負責篩檢醫師逐條檢視，每一條均需確實打勾，以防遺漏。

- 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

● 排除條件（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 <6 分）臨床（例如NIHSS > 25）及/或適當之影像術評估為嚴重之中風（電腦斷層大於1/3 中大腦動脈灌流區之低密度變化）。
- □ 中風發作時併發癲癇。
- □ 最近3 個月內有中風病史或有嚴重性頭部創傷。
- □ 過去曾中風且合併糖尿病。
- □ 中風發作前48 小時內使用heparin，目前病人活化部份凝血?原時間（aPTT）之值過高。
- □ 血小板 <100,000 / mm³。
- □ 活動性內出血。
- □ 顱內腫瘤、動靜脈畸形或血管瘤。
收縮壓 > 185 mmHg 或舒張壓 > 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 <50mg/dl 或 > 400 mg / dl。
- □ 目前或過去6 個月內有顯著的出血障礙、易出血體質。
- □ 病人正接受口服抗凝血劑，如warfarin sodium（INR > 1.3）。
- □ 中樞神經系統損害之病史（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3 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Actilyse 或賦型劑過敏者。
- □ 其他（例如在排除條件未提到但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）

五、 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，並要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。（告知書見附件一）
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。

六、 缺血性中風血栓溶解劑治療之用藥後處置

盡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 給2l/min O₂（需要時），EKG monitor，紀錄I/O。
5. 給藥後30分鐘內儘量避免插尿管導尿，6小時無解小便且膀胱腫漲厲害時，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。若血壓高於180/105mmHg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）
9. 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。

七、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。

八、容易造成腦出血的因素

使用rt-PA 將會較未使用rt-PA 增加10倍腦出血的機會，其主要的危險因素為：

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有早期梗塞跡象或水腫現象。
5. 用藥之前有使用過aspirin。

九、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。

十、結論及展望

rt-PA（Actilyse）為目前唯一被認為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），或以經顱超音波加強血栓溶解的方法，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。

十一、共識小組成員：

本準則於民國92年2月7日舉行會前會，確立神經學會年會之節目架構與人選。於民國92年4月13日在神經學會年會中舉行研討會，凝聚各界共識。於民國92年7月19日舉行小組會議，針對撰寫之準則內容進行討論。下列為本次共識小組成員（依姓名筆劃排列）。

（一）執筆共識小組成員：

執筆：王立敏、連立明、張谷州、鄧木火、蔡松彥、劉祥仁、蘇哲能
整理：翁文章

（二）討論共識小組成員：

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、陳榮基、陳震宇、陳獻宗、彭家勛、葉守正、
葉炳強、廖漢文、鄧木火、蔡松彥、鄭建興、劉祥仁、劉嘉為、蘇哲能、
龔嘉德

(三) 會前會共識小組：

王寶玉、杜永光、李善敬、林子滄、邱浩彰、洪啟宗、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、黃啟訓、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

參考資料：

1. 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.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. 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.
3. 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.
4. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995;345:578-579.
5. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995;346:1509-1514.
6. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, 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. Norris JW, Buchan A, Cote R, et al. 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
8. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2109–2118
9. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology*. 1996; 47: 366–375
10. von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*. 1997; 205: 327–333.
11. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997; 28: 957–960
12. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1998; 29: 1504–1509
13. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282: 2019–2026.
14. 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
15. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000; 283: 1145–1150.
16. Tanne D, Bates VE, Verro P, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey: the t-PA Stroke Survey Group. *Neurology*. 1999; 53: 424–427
17. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001; 57: 474–480
18. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rtPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32: 12–16.

19. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. Stroke. 1996; 27: 875–881
20. Grond M, Rudolf J, Neveling M, Stenzel C, Heiss WD. Risk of immediate heparin after rt-PA therapy in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 1997; 7: 318–323.

附件一
美國國衛院腦中風評估表(NIH Stroke Scale)

1	a.	意識障礙程度	清醒 嗜睡 渾沌（半昏迷） 昏迷	0 1 2 3
	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
2		眼球運動	正常 部份麻痺 完全偏向一邊	0 1 2
3		視力	無喪失 部份偏盲 完全偏盲 兩側完全偏盲	0 1 2 3
4		顏面麻痺	正常 輕度麻痺 部份麻痺 半側完全麻痺	0 1 2 3
5		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
6		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
7		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
8		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
9		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
10		感覺障礙	無障礙	0

		(痛覺、觸覺或空間感覺)	部份障礙	1
			完全喪失感覺	2
11		言語障礙	正常	0
			輕至中度障礙	1
			嚴重障礙	2
			完全無法言語	3
12		構音障礙	正常	0
			輕至中度障礙	1
			完全無法構音	2
13		感覺忽視 (大腦皮質功能病變, 喪失兩側同時刺激分辯感、空間感、病識感)	無障礙	0
			部份忽視	1
			完全忽視	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

NINDS-Recommended Stroke Evaluation Targets for Potential Thrombolytic Candidates

Time Target

Door to doctor 10 minutes

Door to CT completion 25 minutes

Door to CT read 45 minutes

Door to treatment 60 minutes

Access to neurological expertise* 15 minutes

Access to neurosurgical expertise* 2 hours

Admit to monitored bed 3 hours

***By phone or in person.**

1. What neurological assessments are appropriate at this time?

2. What is the role of the NIH Stroke Scale (NIHSS)?

附件四

Emergent Management of Arterial Hypertension for Persons Receiving Thrombolytic Drugs for Acute Ischemic Stroke: Method Used by the NINDS Study Group⁶

Monitor arterial blood pressure during the first 24 hours after starting treatment.	
*	Every 15 minutes for 2 hours after starting the infusion, then
*	Every 30 minutes for 6 hours, then
*	Every 60 minutes until 24 hours after starting treatment.
If systolic blood pressure is 180-230 mm Hg or if diastolic blood pressure is 105-120 mm Hg for two or more readings 5-10 minutes apart:	
*	Give intravenous labetalol 10 mg over 1-2 minutes. The dose may be repeated or doubled every 10-20 minutes up to a total dose of 150 mg
*	Monitor blood pressure every 15 minutes during labetalol treatment and observe for development of hypotension.
If systolic blood pressure is >230 mm Hg or if diastolic blood pressure is in the range of 121-140 mm Hg for two or more readings 5-10 minutes apart:	
*	Give intravenous labetalol 10 mg over 1-2 minutes. The dose may be repeated or doubled every 10 minutes up to a total dose of 150 mg.
*	Monitor blood pressure every 15 minutes during labetalol treatment and observe for development of hypotension.
*	If no satisfactory response, infuse sodium nitroprusside (0.5-10 µg/kg per minute).*
	*Continue monitoring blood pressure.
If diastolic blood pressure is >140 mm Hg for two or more readings 5-10 minutes apart:	
*	Infuse sodium nitroprusside (0.5-10 µg/kg per minute).*
*	Monitor blood pressure every 15 minutes during infusion of sodium nitroprusside and observe for development of hypotension.

*Continuous arterial monitoring is advised if sodium nitroprusside is used. The risk of bleeding secondary to an arterial puncture should be weighed against the possibility