

2024台灣腦中風學會及台灣腎臟醫學會 慢性腎臟病患者腦中風治療指引

陳嘉泓¹、劉懿²、黃雯怡³、陳志昊⁴、廖年晨⁵、黃道民⁶、李佳蓉⁷、
潘思宇⁸、吳欣旭⁹、黃虹瑜¹⁰、紀乃方¹¹、蔡力凱⁴、連立明¹²、洪思群¹³、
陳龍¹、慢性腎臟病患者腦中風治療指引共識小組

¹雙和醫院神經科、臺北醫學大學醫學院醫學系

²三軍總醫院神經科

³基隆長庚醫院神經科

⁴臺大醫院神經科

⁵臺中榮民總醫院神經科

⁶臺大醫院腎臟內科

⁷高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟內科

⁸臺大醫院綜合診療部

⁹林口長庚醫院腎臟內科

¹⁰中國醫藥大學附設醫院神經科

¹¹臺北榮民總醫院神經科

¹²新光醫院神經科

¹³臺北慈濟醫院腎臟內科

1. 前言

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)在台灣患病率逐年上升，這些患者通常伴隨多種共病症，因此也有較高的腦中風風險。過去對於CKD患者如何預防和治療腦中風缺乏明確的治療指引，因此，台灣腦中風學會治療指引共識小組積極搜尋國內外相關文獻，並與腎臟科專家合作，共同完成針對CKD患者的腦中風治療指引，以期為臨床醫師提供治療的方針和準則。

2. 慢性腎臟病與腦中風

2.1 流行病學

相較於一般族群，CKD患者併發腦梗塞及腦出血的風險較高，依據估算的腎絲球濾過率(eGFR)定義的CKD第三、四、五期及末期患者，其中風風險比正常人分別增加了3、4.1、5.4和7.1倍¹，在末期腎臟病(end-stage kidney disease, ESKD)患者中，併發腦梗塞及腦出血的風險甚至高達了7至9倍，同時這些患者的神經功能恢復較差，且有3倍的死亡率。心房顫動在CKD患者中也很常見，且與中風風險密切相關，根據台灣本土的研究顯示，血液透析和腹膜透析患者之心房顫動風險相較於一般人分別增加了1.5和1.3倍²。

腦中風患者若發生急性腎損傷或本身已有CKD，其預後顯著較差，而急性中風(包括缺血性或出血性中風)也會使12%的患者併發急性

腎損傷，進而增加4倍的死亡率³。在急性腦中風的患者中，由於考量顯影劑對腎臟的負擔，CKD患者較少接受再灌注治療(如靜脈血栓溶解劑或動脈血栓移除術)，而在接受靜脈血栓溶解劑治療後，CKD患者發生腦出血的風險較一般人增加了40%，死亡率也增加了20%，且有較差的神經功能恢復，儘管接受動脈血栓移除術治療並未增加CKD患者發生腦出血的風險，但仍與死亡率呈現正相關，而急性腎損傷則會導致較差的預後和較高的死亡率³。至於在接受透析治療的患者中，根據台灣健保資料庫分析39,542位透析患者的研究中顯示，腹膜透析患者產生缺血性腦中風的比例顯著高於血液透析患者⁴。

2.2 病生理機轉

在一篇系統性文獻回顧與統合分析的研究中顯示，腎功能受損與小洞性梗塞(lacunar infarction)並無特定關聯，但卻與腦部小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)有關⁵，其他可能的病生理機轉包含心血管危險因子導致的小血管損傷如高血壓血管損傷(hypertensive vascular damage)及血壓波動造成的影響。

心房顫動是已知的中風危險因子，而腎臟損傷與心房顫動互為風險因子，兩者也都會增加中風的風險，這兩者相互作用的病生理機轉包括腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)的活化、尿毒症毒素、發炎反應、心肌重塑和纖維化，以及鈣穩定性失調。CKD中的尿毒症毒素包括已知的asymmetric dimethylarginine (ADMA)、homocysteine和thiocyanate以及發炎細胞激素tumor-necrosis factor α 和interleukin 6，能引發多種心臟和血管異常，如心臟纖維化、動脈粥狀硬化、血栓形成、血管鈣化和微血管稀疏化(microvascular rarefaction)，進而影響腦屏障功能並導致微血管內皮細胞受損⁶。

在CKD導致貧血時，通常需要使用紅血球生成素治療，然而有關紅血球生成素與中風關聯的研究結果並不一致，因此目前尚未有明確

定論。根據一篇2021年台灣本土回溯12年逾萬人的世代研究中指出，血液透析患者接受紅血球生成素並不會增加任何中風的風險(無論是缺血性或出血性中風)⁷。其他可能的病生理機轉包括鈣磷平衡失調導致血管異常鈣化、血液透析期間的低血壓以及血液透析對心肌造成的損傷，這些都會影響腦部的血液灌注⁸。

2.3 危險因子

過去的研究發現，腎功能受損是在傳統危險因子之外的一項心血管疾病的獨立危險因素。根據eGFR判斷的腎功能發現，和一般族群相比，CKD第三、四、五期及洗腎階段之中風風險會依腎臟病的嚴重度有逐漸增加的趨勢⁹。此外，即使在eGFR正常的情況下，蛋白尿本身也是一種尚未被充分認識的中風危險因素，較大量的蛋白尿會導致中風風險上升，且蛋白尿的嚴重度和腦中風風險之間存在著劑量依存的關係¹⁰，然而目前對於改善蛋白尿的相關治療是否能有效降低腦中風的發生率尚不清楚。

心房顫動在CKD族群中很常見，隨著腎功能下降，新發生的心房顫動風險增加，也因此導致中風的風險上升。過去研究發現心房顫動的發生率在ESKD、CKD和non-CKD中分別為12.1、7.3和5.0/1000患者-年¹¹。此外，透析患者的心房顫動的盛行率在美國有逐漸上升的趨勢，這可能和透析患者的年齡以及其他共病的增加有關^{9,12}。

接受透析的患者之中風發生率是一般族群的8-10倍¹³，透析時間也和腦中風風險存在重要的時間關係。在晚期CKD(第四或五期)患者發生的缺血性腦中風與較高的30天腎衰竭風險(CKD第四期：6.8%，第五期：25.7%)或死亡風險(CKD第四期：22.4%，第五期：21.2%)相關¹⁴。此外，剛開始透析的階段是急性中風特別容易發生的時期，因為在開始透析前後的30天期間，中風、暫時性腦缺血發作或復發性中風的風險增加了3倍之多¹⁵，較長的透析間隔的日子也比其他時間有更大的風險¹⁶。然而，關

於透析方式與缺血性腦中風的關聯目前仍有爭議，過去有研究顯示，與腹膜透析和腎臟移植患者相比，血液透析患者似乎具有較高的中風風險¹⁷，但也有其他研究結果發現，腹膜透析患者發生缺血性腦中風的風險顯著高於血液透析患者^{4, 18}。此外，接受腎臟移植且功能正常的患者中風發生率仍然很高，為5.96/1000患者-年，中風後1年的死亡率為42.3%¹⁹。

關於發生在CKD患者的腦血管疾病，一般認為可歸因於傳統和非傳統機制的協同作用。CKD與腦中風共同的傳統危險因子或機制包括：高血壓、糖尿病、心房顫動、頸動脈疾病、心臟衰竭、肥胖和血脂異常²⁰，尤其是高血壓，存在於67%至92%的CKD患者中²¹。CKD形成血栓的風險較高，但是CKD中形成的血栓在結構和功能上與腎功能正常時形成的血栓不同，這或許可以解釋為什麼CKD患者雖然血栓形成的風險較高，但是出血的風險也比較高²²。

與CKD相關的非傳統危險因素，如：慢性發炎(chronic inflammation)、尿毒素(uremic toxins)、活性氧自由基(reactive oxygen radicals)、貧血(anemia)和礦物質骨病變(mineral-bone disorder)，被認為會透過引發血管損傷和內皮功能障礙而增加風險^{9, 23}。尿毒症可引起蛋白質氨甲醯化(carbamylation)，藉由增強血脂異常而具有促動脈粥狀硬化作用(proatherosclerotic effects)²⁴，它還會損害血小板黏附性(platelet adhesiveness)和血小板內皮相互作用(platelet endothelial interaction)，增加出血性中風的風險²⁵。高磷酸鹽血症(hyperphosphatemia)是由CKD相關的礦物質骨病變所引起，透過誘導血管平滑肌細胞的成骨表型變化(osteogenic phenotype change)而導致動脈內側鈣化(arterial medial calcification)²⁶。CKD會造成動脈粥狀硬化、血管鈣化、促血栓形成傾向和大腦自主調節受損，而顱內動脈鈣化也與中風風險相關，在CKD患者中盛行率增加。在CKD中，腦血管疾病傳統危險因子以外的非

傳統危險因子之作用和相對貢獻仍有爭議⁹。

CKD本身與中風有關，但它也被視為一些潛在危險因素的標誌，如：高血壓和糖尿病的嚴重度、存在時間及控制情況，此外，還有一些血液透析特有的危險因子也可能會影響中風風險，包括：腦灌注不足(cerebral hypoperfusion)、動脈硬化度增加(enhanced arterial stiffness)和血壓變化的範圍過大(wide blood pressure variability)。腦動脈平均流速已被證明在透析期間顯著下降，這種透析期間的血流動力學不穩定性會導致短暫的腦缺氧，造成隨著時間推移累積的缺血性白質變化^{27, 28}，而較大的動脈硬化度和血壓變異性也可預測血液透析患者的心血管事件^{29, 30}。

2.4 預後

根據一項美國醫療保險資料(Medicare & Medicaid)的大數據研究顯示³¹，在CKD第四和五期的病患，一旦發生缺血性腦中風後，30天有較高的腎衰竭比例(CKD第四期：6.8%；CKD第五期：25.7%)及死亡率(第四期：22.4%；第五期：21.2%)；CKD第五期者相較於沒有發生中風者，會提早6.5個月發生腎衰竭或死亡，若不論腎衰竭與否，一旦發生中風，也會比沒有中風者提早兩年死亡。

在系統性回顧及統合分析中，CKD患者發生缺血性腦中風接受靜脈血栓溶解劑治療後，相較於沒有CKD患者，有較差的功能性預後、較高的症狀性腦出血比例、以及較高的死亡率³²。若有大血管阻塞而接受了動脈血栓移除術後，也比沒有CKD患者之功能性預後較差、死亡率較高³³。由上可知，缺血性腦中風接受急性治療的病患中，CKD是不良預後的指標之一。

根據一項美國住院病患抽樣調查顯示³⁴，相較於尚未洗腎的CKD患者，洗腎患者發生暫時性腦缺血後有較高的院內死亡率及出院時的失能比率。此外，在一個收集了460位年輕型缺血性腦中風(18-50歲)的研究中³⁵，腎功能不全

(定義為 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)會增加長期死亡率以及中風復發率，且15年的長期累積中風發生率會高達45% (95% CI 16-74%)，可見即使是一般被認定較輕的中風型態，CKD仍會增加不良預後。

在腦出血的研究上，過去認為CKD患者(尤其是洗腎病患)可能有較大的出血量或較多的腦室內出血與腦幹出血。在一篇收納了1,076位腦出血患者的研究中³⁶，CKD患者(佔12%)的出血量大小並無顯著差別，但CKD患者之共病證明顯較多，且出血一年後的預後較差、死亡率也較高，並隨著CKD嚴重程度、死亡率也會明顯上升。

總結來說，CKD患者發生中風後，其預後會比沒有CKD的患者來得差，這可能與CKD患者本身有較多心血管共病症有關。

3. 慢性腎臟病腦中風之急性治療

3.1 診斷考慮之因素與挑戰

由於電腦斷層掃描血管造影(CT angiography)或電腦斷層掃描灌注成像(CT perfusion)使用顯影劑存在著引起顯影劑腎病變(contrast-induced nephropathy)的風險，因此CKD患者對腦中風診斷及治療評估時進行電腦斷層掃描血管造影或電腦斷層掃描灌注成像使用顯影劑感到擔憂，可能會因此導致診斷或治療延遲。在一項統合分析研究結果發現，不論病患過去有沒有罹患腎臟病，使用顯影劑造成急性腎損傷的風險並沒有顯著差異³⁷。2019年日本發表的一篇大型回溯性觀察性研究發現，在敗血性急性腎損傷患者剛開始使用連續性腎臟替代治療(continuous kidney replacement therapy, CKRT)的前兩天，使用經靜脈注射的電腦斷層顯影劑與否，並不影響病患的住院中死亡率和後續依賴CKRT的風險³⁸。根據2020年來自於美國放射學院(American College of Radiology)及腎臟

病協會(National Kidney Foundation)發表之關於腎臟疾病患者使用靜脈注射含碘顯影劑的共識聲明，在腎功能較差的病患使用經靜脈注射的電腦斷層顯影劑造成急性腎損傷的風險被高估了。在急性腎損傷或 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的病患，於使用經靜脈注射的電腦斷層顯影劑之前給予經靜脈注射生理食鹽水來降低腎功能惡化的風險是必要的；在一些高風險的情況下(如：多重危險因子、近期有急性腎損傷、介於臨界值的 $eGFR$ 等)， $eGFR$ 介於30和44 mL/min/1.73 m^2 之間時臨床醫師也可以考慮在檢查前給予病患經靜脈注射生理食鹽水來預防腎功能惡化³⁹。此外，經動脈注射含碘顯影劑和經靜脈注射含碘顯影劑相比，產生急性腎損傷的風險較高⁴⁰；因此在 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的情況下可以考慮在使用經動脈注射含碘顯影劑前給予病患經靜脈注射生理食鹽水來預防腎功能惡化⁴¹。2023年中華民國放射線醫學會對比劑手冊亦提到 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或急性腎衰竭受檢者(依照European Society of Urogenital Radiology (ESUR)建議，靜脈注射含碘顯影劑受檢者之 $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或動脈注射含碘顯影劑受檢者之 $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)有產生顯影劑腎病變的風險(ESUR contrast media guidelines. 10th version, 2018. by ESUR contrast media safety committee)。Paul M. Palevsky (2018 PRESERVE trial⁴² 作者)建議在以下情況下使用顯影劑時可給予相關處置(給予經靜脈等張晶體輸液及停用有腎毒性的藥物，如：非類固醇抗發炎用藥)來預防腎功能惡化，包含： $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 使用靜脈注射含碘顯影劑， $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 使用動脈注射含碘顯影劑， $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 使用動脈注射含碘顯影劑且合併有其他相關危險因子。關於顯影劑的使用量與造成急性腎損傷的風險之間的關聯性目前主要的研究是進行在經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary intervention)的族群^{43, 44}。目前的研究認為定義一個安全的顯影劑使用量

的限制可以降低使用顯影劑後造成急性腎損傷的風險，但是確切的安全使用量及在腦中風族群的狀況尚待後續其他的研究進行。

關於晚期腎臟病患者使用钆(gadolinium)顯影劑導致的罕見病症，如：皮膚病灶、腎源性系統性纖維化(nephrogenic systemic fibrosis)，在2007年首次被描述⁴⁵，因此對在CKD患者中使用gadolinium的擔憂可能會導致腦部磁共振造影用於腦中風診斷的使用量偏低。最近的研究證據發現，使用更新、更穩定的group II gadolinium-based顯影劑(如：gadobenate dimeglumine、gadobutrol、gadoterate meglumine、或gadoteridol)發生上述的罕見病症的風險相當低(< 0.07%)⁴⁶。急性中風建議使用的磁共振造影的影像系列(diffusion weighted imaging, fluid-attenuated inversion recovery, and gradient echo)並不需要使用顯影劑，因此在這種情況下，使用gadolinium的潛在風險可能超過任何潛在的好處。總結來說，腎臟疾病患者在需要的情況下可以進行電腦斷層掃描血管造影、電腦斷層掃描灌注成像、或不使用gadolinium的腦部磁共振造影檢查，因為它們似乎是安全的，並且透過這些檢查可以探討中風背後的機轉，並進行中風的分類及探討中風的預後⁹。

對於長期依賴透析的病患，在確定診斷或預後方面存在一些其他的挑戰。由於依賴透析的患者之中風死亡風險和一般族群相比高出3倍以上，因此這些病患的確切死因可能無法完全確定⁴⁷。此外，超過三分之一的病例可能在血液透析期間或之後不久發生中風，這可能會導致在中風剛發生時被誤診為其他疾病，或是診斷時間被延誤⁴⁸。在一項研究族群為未事先診斷為中風或暫時性腦缺血的ESKD患者進行的橫斷面分析研究中發現，36.5%的患者曾經歷過一種或多種中風症狀，這些未報告的症狀與隨後發生的認知或功能障礙之發生風險增加2至3倍有關，顯示這些症狀可能具有臨床上的顯著意義⁴⁹。

建議：

1. 當eGFR < 30 mL/min/1.73 m²且未接受連續性腎臟替代治療時，使用經靜脈注射含碘的電腦斷層顯影劑造成急性腎損傷的風險比較具有臨床意義，可以考慮在檢查前給予經靜脈注射生理食鹽水來預防腎功能惡化。但在心衰竭和其他高體液容量的情況(hypervolemic conditions)需考量注射生理食鹽水可能產生的風險(COR I, LOE B-R)。
2. 在一些高風險的情況下(如：多重危險因子、近期有急性腎損傷、介於臨界值的eGFR等)，eGFR介於30~44 mL/min/1.73 m²時，臨床醫師可以考慮在使用經靜脈注射含碘的電腦斷層顯影劑檢前給予經靜脈注射生理食鹽水來預防腎功能惡化(COR IIa, LOE B-NR)。
3. 如果使用經靜脈注射含碘的電腦斷層顯影劑的相關檢查對病患是重要的，不應該因eGFR < 30 mL/min/1.73 m²就限制其使用(COR IIb, LOE B-NR)。
4. 經動脈注射含碘顯影劑和經靜脈注射含碘顯影劑相比，產生急性腎損傷的風險較高；因此在eGFR < 45 mL/min/1.73 m²的情況下可以考慮在使用經動脈注射含碘顯影劑前給予病患經靜脈注射生理食鹽水來預防腎功能惡化(COR IIb, LOE C-LD)。

3.2 靜脈血栓溶解劑

針對急性缺血性腦中風而言，若無禁忌症之下，在發作內4.5小時內施行靜脈血栓溶解劑(Intravenous thrombolysis, IVT)是目前的標準首選治療⁵⁰。然而，CKD病患族群除了有較高的梗塞風險外，由於尿毒症會讓血小板功能失常，故出血風險亦較高。

根據美國心臟及腦中風學會在2019年發布的缺血性腦中風治療指引⁵⁰，有提及ESKD或洗腎病患若其抽血數值aPTT正常的話，則建議施打靜脈血栓溶解劑(證據等級I、建議等級C-LD)。在台灣，早年的IV rt-PA檢核表裡有列

出一項排除條件為「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)」，因此以往洗腎患者可能不太會被常規施打IV rt-PA。2019年發布的「腦中風學會急性缺血性中風靜脈血栓溶解治療指引」中的「施行靜脈血栓溶解前的檢核表」裡⁵¹，已將CKD或洗腎排除於禁忌症中，僅列出需要注意的異常凝血指數(如血小板 <10 萬/毫升、INR >1.7 、aPTT >40 秒等)。

在諸多臨床試驗中，CKD要不是被排除在收案條件之外(例如被列在「其他會增加出血風險的重大疾病」)、就是沒有其次族群的分析資料；目前僅有的臨床試驗次分析是來自ENCHANTED試驗的事後分析⁵²。ENCHANTED試驗本身是比較施打標準劑量(0.9 mg/kg)與低劑量(0.6 mg/kg)的alteplase對預後的影響⁵³。在收案的3,220人當中，有20%病患符合CKD的定義(eGFR <60 mL/min per 1.73 m²)，而CKD本身並沒有增加90天的不良預後(modified Rankin Scale(mRS) 2-6)，也不會增加症狀性腦出血風險(然而出血個案數很少)，但eGFR每下降10 mL/min per 1.73 m²則會顯著增加90天內死亡率。

從2010年代以降，有許多前瞻性或回顧性的觀察性研究開始分析CKD對於IVT的影響，然而結果不甚一致，大多數文章提及CKD患者可能會增加不良預後、提高死亡率等，有些提到會增加症狀性腦出血，但也有些研究沒有觀察到增加出血風險。此外，每個研究在收案時針對CKD的定義有所不同，有些是以eGFR <60 或 <45 mL/min/1.73 m²做區分，有些則使用蛋白尿或白蛋白尿與否。在症狀性腦出血的定義上，也包括定義較為寬鬆的NINDS、或較嚴謹的ECASS2甚至SITS-MOST標準。

在2022年發表於Neurology上的一篇系統性回顧與統合分析³²，收納了20篇文章總計超過六萬位病患的研究，包括上述的ENCHANTED次分析，結論發現在接受IVT的患者中，CKD在未校正之下相較於沒有CKD者會增加症狀性腦

出血(NINDS定義，OR 1.41, 95% CI 1.19-1.67；ECASS II定義，OR 1.37, 95% CI 1.01-1.85)、任何腦出血(OR 1.42, 95% CI 1.18-1.70)、90天死亡率(OR 2.20, 95% CI 1.72-2.81)，並會降低90天良好預後(mRS 0-1，OR 0.58, 95% CI 0.47-0.72)以及90天獨立生活功能(mRS 0-2，OR 0.57, 95% CI 0.46-0.71)。在校正其他變項之下，CKD仍會增加症狀性腦出血(NINDS定義，OR 1.34, 95% CI 1.01-1.79；ECASS II定義，OR 2.08, 95% CI 1.27-3.43)、任何腦出血(OR 1.41, 95% CI 1.01-1.97)、住院死亡率(OR 1.19, 95% CI 1.09-1.30)，並會降低90天良好預後(OR 0.80, 95% CI 0.70-0.92)。簡而言之，該研究發現中等到嚴重程度的CKD(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)與IVT後的症狀性腦出血與較差的功能預後有關。

值得注意的是，這些研究都是在有接受IVT的病患中比較CKD與沒有CKD者的預後，然而較少資料比較CKD病患在接受與沒接受IVT的預後，以往NINDS、ECASS等大型臨床試驗也沒有相關的次分析。根據2014年Lancet上發表的施打IVT與否的統合分析來說，不論年紀(80歲以上或以下)或嚴重程度(NIHSS從低到高)的各個次族群，IVT都比安慰劑顯著提升良好預後⁵⁴，故可以合理推斷在CKD患者發生中風時，有接受IVT的預後應較好。因此，臨床上面對符合施打血栓溶解劑適應症的病患時，CKD不應作為排除施打的唯一考量。

* 蛋白尿

蛋白尿(proteinuria)或者白蛋白尿(albuminuria)是除了eGFR外另一個可以拿來診斷CKD的指標，關於有蛋白尿是否影響IVT的預後，有包括台灣在內的三篇研究。在統合分析中³²，發現蛋白尿與90天較差的預後有關(OR 0.58, 95% CI 0.51-0.67)，且會不顯著地提升症狀性腦出血(OR 1.41, 95% CI 0.97-2.04)，因此雖然文章較少，但蛋白尿仍可被視為施打IVT後不良預後的預測因子。

* 洗腎病患

上述關於CKD的研究中較少提及病患是

否洗腎，事實上，文獻上關於洗腎病患接受IVT的報告並不多。雖然洗腎本身並沒有被列在IVT的排除條款中，但根據2011年一項國際的調查研究，在65位腦中風專家當中，只有三分之一的專家有在洗腎病患使用IVT的經驗⁵⁵。在2022年一篇綜論當中⁵⁶，找到了10篇相關研究，其中的個案系列大多報告洗腎病患接受IVT是可行的、或可改善預後，但腦出血比例會受到極為少數的樣本數所高估或低估。有一篇來自美國國家住院病患取樣的研究則發現⁵⁷，在超過八萬名施打IVT的病患中有1.3%是洗腎患者，他們接受IVT後的腦出血比例並沒有較高(5.2% vs 6.1%)，但住院中死亡率卻明顯較高(22% vs 11%)。至於洗腎患者若aPTT延長到多少則不能施打IVT，目前也沒有相關的實證研究，雖然上述的專家會議認為1.5倍以上延長可能就不適合施打⁵⁶，此外，若病患明顯的大血管阻塞，也會建議跳過IVT直接進行經動脈取栓術。總之目前的實證建議是，洗腎不應成為IVT的單獨排除條款，但需告知病患洗腎本身相關的中風預後即較差。

* 低劑量

在上述ENCHANTED試驗的事後分析中⁵²，於不同嚴重程度的CKD分級中並沒有觀察到使用標準劑量或低劑量的alteplase對於預後影響的差異，換言之，該研究並不支持為了嚴重CKD患者使用低劑量的假說。

* 發作時間不明者

在發作時間不明或起床發生(wake-up stroke)的中風病患若欲接受IVT治療，目前會以進階影像來篩選個案，包括MRI或CT灌注影像等，篩選適當的個案接受IVT後會改善預後⁵⁸。2022年一篇根據WAKE-UP、THAWS、ECASS-4臨床試驗的個別病患資料統合分析中發現⁵⁹，CKD本身不會改變發作時間不明者接受IVT的治療效果(P interaction = 0.83)，其中CKD患者接受IVT(n = 69)的良好預後(mRS 0-1)是46%、沒接受IVT(n = 77)的則是36%，但因檢力不足，統計上不達顯著(OR 1.19, 95% CI 0.55-

2.58)；此外，CKD患者裡接受IVT後的症狀性腦出血比例是3%、90天死亡率是4%，也沒有達到統計上顯著上升。但應注意的是，這些臨床試驗的受試者都是輕中度且尚未洗腎的CKD患者。

建議：

1. 有CKD的急性缺血性腦中風病患，若符合靜脈血栓溶解劑的適應症，不需等待腎功能檢查之結果，在發作4.5小時內即應施打靜脈血栓溶解劑(Class I, Level of Evidence B-R)。
2. 末期腎臟病(CKD第五期)或洗腎病患發生急性缺血性腦中風時，若凝血時間aPTT ≤ 40 sec且符合靜脈血栓溶解劑的適應症，仍應接受靜脈血栓溶解劑(Class I, Level of Evidence C-LD)。
3. 有CKD的急性缺血性腦中風病患，相較於沒有CKD者，施打靜脈血栓溶解劑後的症狀性腦出血與不良預後風險可能較高，但這與CKD本身中風後預後較差有關，不應構成不施打靜脈血栓溶解劑的理由(Class IIa, Level of Evidence B-R)。

3.3 動脈血栓移除術

在過去發表的大型動脈血栓移除臨床試驗中，有許多試驗排除了advanced CKD的受試者(如SWIFT-PRIME排除了serum Cr > 2.0 mg/dL或eGFR < 30 mL/min /1.73 m²；REVASCAT排除了serum Cr > 3.0 mg/dL)^{60, 61}，同時目前也沒有大型的隨機試驗結果報導CKD患者在動脈血栓移除術上的預後。在一個前瞻性的觀察性研究中發現，CKD患者相較其他病人來說預後似乎沒有比較差，但在同一個研究中，若只看死亡率的話，CKD患者90天死亡率較高(OR 1.15, 95% CI 1.01-1.31)⁶²。此外，近期的兩個研究收錄了628位(16% CKD)與378位(31% CKD)患者也都分別觀察到CKD病人相較於腎功能正常的病人回到功能獨立的機率較低(adjusted OR 0.53, 95% CI 0.29-0.96；OR 0.54, 95% CI 0.31-0.90)^{63, 64}。在

統合分析方面，Jeon團隊分析了11個研究3,453位病人，並定義腎功能不全為 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，而他們也發現腎功能不全的病人有較低的功能獨立比率 (OR 0.59, 95% CI 0.45-0.77)與較高的死亡率(OR 2.23, 95% CI 1.45-3.43)，以及較高的症狀性腦出血機率(OR 1.34, 95% CI 0.85-2.10)³³。

在本土資料的部分，國內兩家醫學中心從2014年開始的分析，將前循環阻塞接受取栓治療的病人分成三組：ESKD接受洗腎的病人；腎功能不全的病人($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)；以及腎功能無異狀的病人($eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)，結果發現ESKD接受洗腎的病人有較高的顱內出血機率(15% vs 3.6% vs 3.7%)，更高的contrast-induced encephalopathy (CIE) (15% vs 1.8% vs 0.9%)，和90天死亡率(35% vs 18% vs 11%)⁶⁵。此外，台灣也有團隊針對CIE發表研究，在421位病人當中，有1.7% (n = 7)的病人產生CIE，產生CIE的病人會有較低功能獨立的機率(OR 0.09, 95% CI 0.01-0.87)，並且腎功能不全($eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, OR 5.77, 95% CI 1.37-24.3)以及有中風病史(OR 4.96, 95% CI 1.15-21.3)的病人都會有較高產生CIE的風險⁶⁶。

而在一個針對後循環中風病人的小型研究中顯示，CKD病人在接受取栓後會有較高的出血風險，但死亡率並沒有上升⁶⁷。從目前的文獻看來，我們需要進行更多的研究以界定腎功能不全對於動脈血栓移除術有效性及安全性的影響，但與靜脈血栓溶解劑的使用相似，我們不應因病人有腎功能不全而放棄實行動脈血栓移除術⁹。

建議：

1. 在急性缺血性腦中風合併CKD的患者，若符合取栓適應症，實行動脈血栓移除術是合理的。(COR II-A, LOE B-NR)

3.4 降顱內壓藥物的選擇

惡性腦水腫是缺血性腦中風的一個嚴重且

可怕的併發症，佔所有缺血性中風患者的10%到78%⁶⁸，它可能會導致大規模的腦腫脹，隨之而來的顱內壓升高會造成快速的神經功能惡化及腦疝(brain herniation)，最後死亡率可以高達八成⁶⁹。腦水腫根據機轉可分為三個階段：早期的cytotoxic edema，緊接著為ion edema phase，最後則是對臨床影響最大的vasogenic edema。當病人出現顱內壓上升的狀況時，我們除了持續監測顱內壓之外，處置上我們最常使用的藥物為hyperosmolar medications：高濃度張力食鹽水- hypertonic saline (HTS)、mannitol、和glycerol。目前針對缺血性腦中風病人後續產生腦水腫的狀況還沒有大型的隨機試驗來探討究竟哪一種藥物最為適合，同時，在美國Neurocritical care society 2020所出版的治療指引中提到，在急性缺血性腦中風的病患，無論使用mannitol或是hypertonic saline都是合理的⁷⁰。在兩個小型的前瞻性隨機分配的研究中，使用HTS的病人相比於使用mannitol的病人會有較快，較明顯且持久的降腦壓效果^{71, 72}，在近期一個針對兒童創傷性腦損傷後發生高腦壓的治療也發現到類似的效果⁷³，同時有一些小型的研究也發現在使用mannitol仍無法將腦壓降到理想範圍的病人可以加上HTS以達到目標效果⁷⁴。在使用HTS時，為了避免病人再次發生急性腎損傷，血清鈉的上限範圍應在150-155 mmol/L，而氯的範圍應在110-115 mmol/L之間⁷⁰，此外，使用bolus的HTS相較於continuous的給予可能可以減少氯離子異常的機率。在使用mannitol的時候，我們除了要小心過多的利尿作用可能會造成腎功能惡化外，在ESKD洗腹膜透析的病人也要避免使用mannitol，因為腹膜透析無法將mannitol交換出來並可能讓mannitol殘留在病人的大腦白質而造成水腫，但使用血液透析的病患則沒有這樣的疑慮，因為血液透析可以很好的將mannitol洗出⁷⁵。

建議：

1. 在急性缺血性腦中風後因腦水腫導致顱內

壓升高且合併CKD的病人，可使用高濃度食鹽水或是mannitol進行降壓，唯應監控病人血中的電解質及滲透壓(COR II-B, LOE B-NR)。

2. ESKD的病人若接受腹膜透析應避免使用mannitol降腦壓，若接受血液透析則無此限制。

3.5 急性期洗腎之考量

CKD患者是急性缺血性腦中風或顱內出血之高風險族群^{76, 77}，而ESKD患者有更高的風險，過去文獻對於在這些患者之急性期透析或進行連續性腎臟替代療法(continuous kidney replacement therapy, CKRT)的選擇多有著墨，但未有定論⁷⁸。近年來多項研究聚焦於腎功能衰竭患者接受腎替代治療時的神經學併發症，特

別是顱內壓(Intracranial Pressure, ICP)的變化，而透析不平衡症候群(Dialysis Disequilibrium Syndrome, DDS)為其中一個與血液透析或CKRT相關的重要臨床問題^{79, 80}。以下以系統性文獻回顧的方式，提供關於透析模式與ICP波動、生化指標、神經學預後以及患者預後(死亡率)間關係的文獻，探討不同模式對腦內病變患者預後的影響(表1)。

Lin *et al*在《Acta Neurochir Suppl》的文章探討了腎衰竭患者在接受血液透析時ICP的波動情況，這些患者通常因為凝血功能障礙而容易發生顱內出血，在經過急救減壓手術移除血腫並停止出血後，需要進行血液透析以維持血尿素氮/肌酸酐(BUN/Cr)濃度和體液平衡。研究中所有患者在透析過程中ICP都出現了波動，這種現象常導致神經系統狀態惡化，文章中報

表1 洗腎模式與腦病變患者的預後

第一作者 (年份)	研究	病患族群	腦內病變	結論
Lin (2008) ⁸¹	病例系列	ESKD	顱內出血	ICP波動似乎與透析的液體量和頻率相關，嘗試減少液體量並增加血液透析的頻率可能有幫助
Parsons (2023) ⁸²	系統性文獻回顧	ESKD (n=58)	自發性顱內出血、創傷性腦損傷、缺血性中風 / 缺氧性腦損傷	間歇性透析與ICP增高(73% vs 37.5%, P = 0.01)和死亡率(75% vs 39.1%, P = 0.01)有關
Matsui (2018) ⁸³	病例對照	ESKD (n=35)	缺血性中風 / 缺氧性腦損傷	CKRT組患者的格拉斯哥昏迷量表及C反應蛋白較佳
Morgan (2022) ⁸⁴	病例對照	ESKD (n=87910)	缺血性中風 / 缺氧性腦損傷	接受CKRT患者死亡率較高
Zhu (2023) ⁸⁵	隨機分派	ESKD (n=62)	顱內出血	CVVH能夠減少NIHSS分數和腦水腫體積，降低HAP和AHF的發生率，縮短住院時間，並在出院後第30天改善功能結果
Wu (2014) ⁸⁶	隨機分派	ESKD (n=10)	顱內出血	無論是SLED還是CVVH，在腦出血患者中均顯示出相同的急性血液動力學效應和透析後ICP增加

ESKD = end stage kidney disease; ICP = intracranial pressure; CKRT = continuous kidney replacement therapy; CVVH = continuous venovenous hemofiltration; HAP = hospital-acquired pneumonia; AHF = acute heart failure; SLED = sustained low-efficiency dialysis.

導了五位急性或慢性腎衰竭患者在血液透析過程中ICP的變化情況，這些患者都經歷了顱骨切除術或開顱手術並植入ICP監測裝置。研究對這些患者進行了不同的血液透析方案，並觀察臨床結果，發現在血液透析過程中ICP上升導致嚴重腦腫脹，這種情況是DDS的臨床表現之一，四位患者因此併發症死亡，一位存活。ICP波動似乎與透析的脫水量和頻率相關，然而DDS的流行率和病理生理尚不清楚，當進行血液透析時，腎衰竭患者可能會出現與顱內出血相關的DDS併發症。嘗試減少脫水量並增加血液透析的頻率可能有助於這些患者⁸¹。

Andrew D Parsons等人探討了腎臟替代療法過程中的DDS及其對ICP的影響。研究分析了58位患者(44男14女，平均年齡48歲)，涵蓋多種神經外科病症，包括自發性顱內出血、創傷性腦損傷、缺血性中風/缺氧性腦損傷等。在接受腎臟替代療法期間，有35位患者(60.3%) ICP增高，20位不變，3位降低。研究發現，間歇性透析與ICP增高(73% vs 37.5%， $P=0.01$)和死亡率(75% vs 39.1%， $P=0.01$)有關。因此，研究建議使用連續性而非間歇性腎臟替代療法技術，可能可以降低這種併發症的風險。這項研究顯示在神經外科患者中，腎臟替代療法期間ICP增加是常見且可能危及生命，其發生率高達60%，並且與高達65%的死亡率相關⁸²。

Tomohiro Matsui等人進行之研究，旨在探討CKRT使用AN69ST膜對中風患者血液透析的效果，特別是與低血流速度的血液透析相比，CKRT對炎症標誌和意識水平的影響。研究包括35名慢性維持透析的中風患者，其中27人接受血液透析，8人接受CKRT。研究發現，經過一週的治療，CKRT組患者的格拉斯哥昏迷量表(GCS)分數顯著改善，從平均8.9分提高到11.5分，而血液透析組則無顯著改善。此外，CKRT組的C-反應蛋白水平有下降趨勢，而血液透析組則略有上升，但兩組的白血球和血小板計數在治療後無顯著變化。結論是，對於中風患者，CKRT使用AN69ST膜可能對意識水平

和炎症有益⁸³。

Michael C. Morgan等人探討了急性期中風患者在接受不同透析模式(間歇性血液透析(IHD) vs. CKRT)後的死亡率差異。研究對象為ESKD患者，研究方法為回顧性資料庫研究，利用美國腎臟資料系統(USRDS)數據進行。研究結果顯示，在87,910名中風患者中，92.9%接受IHD，7.1%接受CKRT。經過年齡、種族、性別、民族及常見中風危險因素(如高血壓、糖尿病、吸煙、心房顫動和高脂血症)的調整後，發現在中風後7天內接受CKRT的患者，與接受IHD的患者相比，死亡風險較高(HR 1.28, 95% CI 1.25-1.32)。即使在僅限於重症患者的分析中，在控制了更多死亡風險因素後，CKRT依然與較高的死亡風險相關(HR 1.32, 95% CI 1.27-1.37)。此研究結果提示，在急性期中風的ESKD患者中，相較於IHD，CKRT可能不是最佳的透析選擇。然而，由於此研究為回顧性資料庫分析，無法完全排除選擇偏差和混雜因素的影響⁸⁴。

由Xiangyu Zhu等人進行的研究主要目的是比較IHD和連續性靜脈-靜脈血液過濾(CVVH)在慢性腎衰竭患者中因大量顱內出血引起的治療效果。研究共涵蓋了62名患者，他們在2018年5月至2020年6月間接受了微創穿刺和引流手術。這些患者根據電腦隨機化方法被平均分為IHD組和CVVH組，每組31例。研究的主要結果以NIHSS分數作為主要指標，並比較了腦水腫體積、醫院獲得性肺炎(HAP)發生率、急性心衰(AHF)發生率、再出血發生率、住院天數以及mRS分數。結果顯示，在手術後第7天和第14天，CVVH組的NIHSS分數和腦水腫體積均低於IHD組，此外，CVVH組患者的HAP、AHF發生率和不良事件發生率均低於IHD組，且住院時間更短。在出院後第30天，CVVH組患者的mRS分數1和2的比例高於IHD組。研究中，兩組患者均接受了包括安靜床休、血壓控制、體溫控制、血糖控制、顱內壓降低、營養支持和氣道管護理等一系列醫療治療，血液

透析是在手術後的第一天(入院後第二天)進行的。在手術後的前兩週，兩組均接受無肝素血液透析，此後，兩組均採用低分子量肝素抗凝治療。總體而言，這項研究顯示在慢性腎衰竭且併發大量顱內出血的患者中，CVVH治療比IHD治療更有效。CVVH治療能夠減少NIHSS分數和腦水腫體積，降低HAP和AHF的發生率，縮短住院時間，並在出院後第30天改善功能結果⁸⁵。

Vin-Cent Wu等人進行的研究主要探討持續低效率透析(SLED)與CVVH對於腎功能衰竭患者腦出血時的血液動力學影響。研究針對透析治療期間的血液動力學參數和ICP變化進行比較，共分析了10名患者(6名女性，平均年齡 59.9 ± 3.6 歲)，結果顯示使用SLED時的心搏量變化(stroke volume variation, SVV)比使用CVVH時更高($p = 0.031$)。透析後，無論是SLED還是CVVH，ICP水平均有所上升，但兩種模式之間無顯著差異。在8小時透析後，SLED的透析劑量高於CVVH(等效尿素清除率 62.7 ± 4.4 ml/min vs. 50.2 ± 3.9 ml/min, $p = 0.002$)。此外，CVVH治療後內皮素-1 (endothelin-1)的濃度上升，而SLED治療後則無此現象。研究結論指出，經由控制性交叉研究提供的初步證據顯示，無論是SLED還是CVVH，在腦出血患者中均顯示相同的急性血液動力學效應和透析後ICP增加。這項研究強調了在選擇透析治療方式時，需仔細考慮其對患者腦血流動力學的影響，以及可能對ICP的改變⁸⁶。

綜合上述研究，腎功能衰竭患者在接受不同透析治療後的腦血管併發症風險顯著。ICP增加在腎臟替代療法過程中是一個常見且有潛在生命危險的現象，尤其在神經外科患者中發生率高達60%，並伴隨高達65%的死亡率。CKRT相比於傳統的IHD在某些情況下對改善意識水平和炎症反應較為有利，但在其他研究中卻顯示出高死亡率，特別是在急性中風患者中，然而無法排除干擾因子的影響。因此，對於透析選擇，特別是在急性腦出血的情況下，

應謹慎權衡其對ICP的影響，未來的臨床試驗應進一步確定最佳的透析治療方案，以減少腦血管併發症並提高腎功能衰竭患者的生存率。

建議：

1. 在ESKD合併缺血腦性中風急性期入住加護病房的患者可考慮優先採用CKRT；若在非加護病房可選擇血液透析治療，但應注意腦壓升高、意識惡化風險(Level of Evidence: C-EO, Recommendation: IIb, weak)。
2. 在ESKD合併顱內出血急性期入住加護病房的患者可考慮優先採用CKRT；若在非加護病房可選擇血液透析治療，但應注意腦壓升高、意識惡化風險(Level of Evidence: C-LD, Recommendation: IIb, weak)。
3. 在ESKD合併缺血性腦中風或顱內出血之急性期病人使用間斷式腎臟替代療法時，可採取延長透析時間、降低血液流速與透析液流速以減少透析中尿毒素、體液容積快速變化造成的相關併發症。

4. 慢性腎臟病腦中風之初級與次級預防

4.1 抗血小板藥物

抗血小板藥物用於CKD病人腦中風之初級預防尚未明確。2016年一篇統合分析綜整三個臨床試驗，初步結論為Aspirin的預防性使用於CKD病人，沒有顯著降低重大心血管事件包括腦中風(RR 0.92, 95% CI 0.49-1.73)，且重大出血事件增加(RR 1.98, 95% CI 1.11-3.52)⁸⁷。此延續研究在2021年發布一篇統合分析，除綜整前述三個臨床試驗First United Kingdom Heart and Renal Protection trial (UK-HARP-I trial), Hypertension Optimal Treatment trail (HOT trail), Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes trail (JPAD trial)外，新增了兩個AASER trial及

Aspirin in Reducing Events in the Elderly trial (ASPREE trial)，總人數達7,852人，其中3,935人有使用Aspirin，研究結果顯示腦中風的RR = 0.87, 95% CI 0.60-1.27, p-value = 0.48未達顯著意義，且有增加重大出血事件的風險RR = 1.53, 95% CI 1.13-2.05, p-value = 0.01，與之前研究呈現一致的結果⁸⁸。目前有一進行中的多中心前瞻性臨床試驗Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease trial (ATTACK trail) (URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT03796156)，期待未來對Aspirin在CKD病人腦中風的初級預防能有更具體的結論⁸⁹。

抗血小板藥物用於CKD病人腦中風之次級預防也有類似的觀察，一篇大規模的Cochrane review，包括50個隨機分派臨床試驗共27,139位受試者，在已發生心血管疾病之CKD病人使用Aspirin可降低心肌梗塞風險(17個研究，RR 0.87, 95% CI 0.76-0.99)，但在全因死亡(30個研究，RR 0.93, 95% CI 0.81-1.06)、心血管死亡(19個研究，RR 0.89, 95% CI 0.70-1.12)及腦中風(11個研究，RR 1.0, 95% CI 0.58-1.72)皆未達顯著差異，而重大及輕微的出血事件增加(重大出血27個研究，RR 1.33, 95% CI 1.10-1.65；輕微出血18個研究，RR 1.49, 95% CI 1.12-1.97)⁹⁰。近期2022年一篇共3,664位受試者之觀察性世代研究Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study，次族群分析也呈現一致性的結果，Aspirin在CKD病人腦中風的初級預防(HR 0.72, 95% CI 0.47-1.1)及次級預防(HR 1.08, 95% CI 0.76-1.53)皆未達顯著差異⁹¹。

最新2023年美國心臟協會/心臟病學會(American Heart Association/American College of Cardiology)所發佈的指引，持續確立Aspirin在一般族群動脈阻塞性疾病包含中風的次級預防角色^{92, 93}。Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)臨床指引團隊在2020年召開針對血管相關議題的討論會結論發表於2021年，其共識為雖然證據等級不足，仍無法推翻Aspirin在一般族群已確立之腦中風之次級預

防，因此相關指引目前仍建議使用抗血小板藥物於CKD病人腦中風之次級預防⁹。

建議：

1. 現有證據不支持抗血小板藥物用於CKD病人缺血性腦中風的初級預防(COR: III, LOE: A)。
2. 抗血小板藥物用於CKD病人缺血性腦中風的次級預防，現有證據無差異，但目前仍建議使用抗血小板藥物於CKD病人腦中風的次級預防(COR: IIa, LOE: C-LD)。

4.2 抗凝血劑

抗凝血劑在腎臟患者的使用常因出血風險或考量血管鈣化的影響而有所顧慮。傳統證據已確立維持良好治療劑量的維生素K拮抗劑(VKA)warfarin對於同時有心房顫動及CKD的病人可預防腦中風，但可能發生不等程度的出血事件^{94, 95}。非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑(Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)問世後，大型隨機對照臨床試驗包括RE-LY、ARISTOTLE、ROCKET AF、ENGAGE AF-TIMI 48，針對心房顫動病人的缺血性中風之初級及次級預防，結果為不劣於或優於VKA，重大出血的風險則較低或相當，且其試驗族群有涵蓋肌酸酐廓清率(CrCl) > 25~30 ml/min的CKD病人(表2)⁹⁶⁻⁹⁹。一篇包含11個臨床試驗的統合研究，針對肌酸酐清除率 > 25 mL/min的患者分析，NOACs相較於warfarin在CKD病人的使用可降低中風或系統性栓塞(RR 0.79, 95% CI 0.66-0.93)，出血性中風(RR 0.48, 95% CI 0.30-0.76)和全因死亡(RR 0.88, 95% CI 0.78-0.99)，且在頭部以外的出血的風險沒有差異¹⁰⁰，同時NOAC逆轉劑如idarucizumab使用於CKD病人安全有效¹⁰¹。

近年基於NOACs藥物動力學的證據，美國FDA已核准rivaroxaban及apixaban使用於晚期腎臟病(CrCl 15-29 ml/min)以及透析病人，且現實世界的證據也支持此類NOAC能安全地用於腎

表2 抗凝血藥物於心房顫動CKD患者之隨機對照臨床試驗

臨床試驗	收案數	治療處方	CHADS2	CKD 比例	中風或系統性 栓塞	重大出血
RE-LY ⁹⁶	18,113	Dabigatran, warfarin	2.1	3505 (19.4%) CrCl < 50 mL/min	110 mg bid RR 0.91 [0.74-1.11] 150 mg bid RR 0.66 [0.53-0.82]	warfarin = 3.36%/year 110 mg = 2.71%/year RR 0.80 [0.69-0.93] 150 mg = 3.11%/year RR 0.93 [0.81-1.07]
ARISTOTLE ⁹⁷	18,201	Apixaban, warfarin	2.1	3017 (16.5%) CrCl < 50 mL/min	5 mg bid HR 0.79 [0.66-0.95]	warfarin = 3.09%/year; apixaban = 2.13%/year HR 0.69 [0.60-0.80]
ROCKET AF ⁹⁸	14,264	Rivaroxaban, warfarin	3.5	Median CrCl = 67 ml/min	20 mg/15 mg qd HR 0.79 [0.66-0.96]	warfarin 3.2% rivaroxaban 3.6% major and non-major HR 1.03 [0.96-1.11]
ENGAGE AF-TIMI 48 ⁹⁹	21,105	Edoxaban, warfarin	2.8	4074 (19.3%) CrCl ≤ 50 mL/min	60 mg qd HR 0.79 [0.63-0.99] 30 mg qd HR 1.07 [0.87-1.31]	warfarin = 3.43%/year; 60 mg = 2.75%/year HR 0.80 [0.71-0.91] 30 mg = 1.61%/year HR 0.47 [0.41-0.55]
Valkyrie ¹¹¹	132	Rivaroxaban, warfarin	4.7	ESKD	10 mg qd HR 0.41 [0.25-0.68]	HR 0.44 [0.23-0.85]
RENAL-AF ¹¹⁶	154	Apixaban, warfarin	4	ESKD	warfarin = 3.3% / year apixaban = 3.0% / year	收案因素提早終止，未能成立結論
AXADIA-AFNET 8 ¹¹⁷	97	Apixaban, Phenprocoumon	4.5	ESKD	HR 0.76 [0.34-1.70]	HR 0.93 [0.53-1.65]

ESKD = end stage kidney disease.

衰竭病人¹⁰²。2021年亞太心臟學會(Asian Pacific Society of Cardiology)發表共識，建議NOAC使用於晚期腎臟病人可以減量使用，包括：rivaroxaban每日20 mg，若CrCl小於50 ml/min則調整為每日15 mg；apixaban 5 mg每日兩次，若年齡80歲以上、體重小於60公斤、或肌酸酐大於等於1.5 mg/dl，可調整為2.5 mg每日兩次；edoxaban每日60 mg，若CrCl 15-50 ml/min則調整為每日30 mg；dabigatran因為80%經由腎臟代謝，因此原150 mg每日兩次，在CrCl小於50

ml/min時調整為110 mg每日兩次，且CrCl小於30 ml/min不建議使用，此建議也和歐洲心律指引一致^{103, 104}。

抗凝血劑治療使用於透析患者更為複雜，多個以觀察性研究所做的統合分析不支持warfarin對缺血性中風的保護作用，並顯示可能會增加重大出血風險^{95, 100, 105}。但以丹麥一心臟病出院病人登錄的世代研究Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease

Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) registry (2003-2010)，於2014年發表於JAMA的分析結論，在5,292位受試者(51.7%為CKD)，包括478位eGFR < 15 ml/min/1.73 m²，warfarin對於合併心房顫動者的次級預防有所助益，而其達治療範圍的時間可達75%¹⁰⁶；後續發表於2017年的追蹤分析，10,423位使用warfarin治療的心房顫動病人的登錄性研究，在eGFR 30-59 mL/min/1.73m²的族群若其血中達治療範圍的時間小於70%，有較高的中風/血栓的風險 (HR 1.39, 95% CI 1.20-1.60)及較高的出血風險(HR 1.22, 95% CI 1.05-1.42)¹⁰⁷。

其他研究也顯示在透析族群達成warfarin穩定的治療範圍是有所困難的¹⁰⁸，因此在透析族群若要探討warfarin的有效性與安全性，藥物使用及是否達治療範圍的監測應是重要須考量的因素。近期有幾個隨機對照臨床研究比較warfarin和沒有使用者，如oral anticoagulation in haemodialysis patients (AKDIAL trial, NCT02886962)和the Danish warfarin-dialysis study (DANWARD trial, NCT03862859)，而strategies for the management of atrial fibrillation in patients receiving dialysis (SAFE-D, NCT03987711)預計包括NOACs, VKA及未使用者，期待對此議題提供進一步的實證^{102, 109}。另外，VKA如Warfarin因為會抑制清除組織中的鈣磷酸鹽的酵素matrix gamma-carboxyglutamate GIa，存在加速血管鈣化進程的疑慮¹¹⁰。一篇多中心以132個血液透析病人隨機分組至使用VKA、rivaroxaban、或rivaroxaban加上VKA，結果在冠狀動脈、胸腔動脈、心臟瓣膜等的鈣化進展程度，皆未達顯著意義¹¹¹。

在一篇回溯性以United States Renal Data System (USRDS)為資料的世代研究，比較25,523位心房顫動的透析病人使用warfarin及apixaban，結果發生腦中風/栓塞的機率在warfarin與apixaban兩組並無顯著差異(HR 0.88, 95% CI 0.69-1.12)，但apixaban具有較低的出血風險(HR 0.72, 95% CI 0.59-0.87)，且標準劑量

的apixaban相較於低劑量apixaban或warfarin，皆具有較低的腦中風/栓塞或死亡風險¹¹²。另一篇回溯性研究，其中88%為CKD第五期或透析病人，結果顯示使用rivaroxaban < 20 mg和warfarin相比減少32%的重大出血風險，且對預防中風的效果沒有差異¹¹³。近期一篇Edoxaban low-dose for elder care atrial fibrillation patient (ELDERCARE-AF)的研究隨機分派984位老人(平均年齡86歲)至低劑量edoxaban (每日15 mg)或安慰劑組，結果顯示低劑量組呈現具顯著意義的降低腦中風風險(HR 0.35, 95% CI 0.19-0.61)，以及無顯著差異的出血風險(HR 1.87, 95% CI 0.90-3.89)，值得注意的是此研究族群是晚期腎臟病，平均eGFR為36.3 ml/min/1.73 m²，且84%個案肌酸酐清除率小於50 ml/min¹¹⁴。另一篇台灣健保資料庫的研究分析，在3,358位使用抗凝血劑的非瓣膜性心臟病心房顫動透析病人，使用rivaroxaban和warfarin發生重大出血無差異，但rivaroxaban相較於warfarin在胃腸道出血的風險較低(HR 0.56, 95% CI 0.34-0.91)，且發生缺血性腦中風或系統性栓塞的風險較低(HR 0.36, 95% CI 0.17-0.79)¹¹⁵。

近期有幾個針對透析族群的隨機對照臨床試驗，Valkyrie, RENAL-AF以及 AXADIA-AFNET 8^{111, 116, 117}。以透析病人為對象的臨床研究RENAL-AF因VKA治療劑量維持不易及經費因素提早終止，以已收案之154位病人在一年期的觀察，warfarin組的治療範圍達標時間僅約44%，apixaban和warfarin組在出血及中風發生率沒有差異，但值得注意的是發生出血的比率(warfarin 26%, apixaban 32%, HR 1.20, 95% CI 0.63-2.30)是發生栓塞(warfarin 3.3%, apixaban 3.0%)的十倍¹¹⁸。另外兩個隨機對照臨床研究，Valkyrie: Oral Anticoagulation in hemodialysis (NCT03799822)，共132位血液透析病人隨機分組至使用VKA、rivaroxaban每日一次10 mg、或rivaroxaban加上VKA，結果顯示使用rivaroxaban相較於warfarin在發生心血管事件風險較低(HR 0.41, 95% CI 0.25-0.68)，且

出血風險較低(HR 0.44, 95% CI 0.23-0.85)¹¹¹。另一個AXADIA-AFNET研究有97位透析受試者，每日兩次apixaban 2.5 mg相較於VKA Phenprocoumon，在臨床心血管事件及出血風險皆未達統計學上的差異(表2)^{102, 117}。

近期另一討論是aspirin和NOACs的合併使用，一項以Cardio-vascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS trial)所做的次級分析，共27,395位受試者(其中6,276位為CKD)，此研究以隨機分組於rivaroxaban (2.5 mg每日兩次)加上aspirin (100 mg每日一次)、單用rivaroxaban (5 mg每日兩次)，或單用aspirin (100 mg每日一次)，結果顯示雙重抗凝血治療組在CKD族群可減少包括心血管死亡、心肌梗塞、腦中風的複合式預後(HR 0.75, 95% CI 0.60-0.94)，若以腦中風為獨立試驗終點的分析可見更明顯的效果(HR 0.42, 95% CI 0.25-0.70)，且有無CKD在出血風險並無差異。然而，此研究排除eGFR小於15 ml/min/1.73 m²的患者，且只有大約150人的eGFR為15-29 ml/min/1.73 m²，因此研究結論是否能擴展至晚期腎臟病階段仍有待進一步驗證，且此研究只涵蓋5.2%先前有中風病史者，因此對於次級預防效果也有待確認。近期一個正在進行的隨機對照研究Treatment of cardiovascular disease with low dose rivaroxaban in advanced chronic kidney disease (TRACK trial)針對CKD且有過去心血管病史者，檢視其使用雙重抗凝血治療相較於低劑量rivaroxaban的次級預防效用，預期將提供進一步實證¹¹⁸。

建議：

1. 有心房顫動及CKD的病人，NOACs及良好維持的VKA如warfarin可預防腦中風(COR: I, LOE: A)。
2. 心房顫動的晚期CKD病人(CrCl < 50 ml/min)，NOACs的使用應調整劑量，優於warfarin且出血風險較低(COR: I, LOE: B-R)。
3. 透析族群目前臨床研究實證有限，VKA劑

量維持不易，可考慮apixaban 2.5 mg每日兩次，或是rivaroxaban 10 mg每日一次，然而透析族群之出血風險高，治療及預防成效仍待進一步研究(COR: IIa, LOE: B-R)。

4.3 降血脂藥物

目前為止，共有四個臨床試驗驗證降血脂藥物對於CKD患者心血管事件(包含中風)的風險，包含2003年ALERT trial (Assessment of LEscol in Renal Transplantation)^{119, 120}、2005年4D trial (Die Deutsche Diabetes Dialyse)¹²¹、2009年AURORA trial (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)¹²²、與2011年SHARP trial (Study of Heart and Renal Protection)¹²³。ALERT trial試驗對象為2,102位接受腎移植的CKD患者，4D與AURORA trials試驗對象為血液透析患者(4D中1,255位；AURORA中2,776位)，而SHARP trial試驗對象部分為CKD尚未接受透析治療患者(6,247位)、部分為血液或腹膜透析患者(3,023位)。這四個研究的試驗對象，研究設計不依中風史有無進行病患選擇，因此無法確認降血脂藥物效果在初級預防與次級預防的差異。雖然SHARP trial中納入的試驗對象都不曾發生過心肌梗塞、也不曾接受過冠狀動脈血管重建治療，但15%受試者有血管疾病的病史，包含中風、心絞痛、與周邊動脈疾病。ALERT trial中有5.8%試驗對象曾有腦血管疾病，4D trial中有18%試驗對象曾有中風或暫時性腦缺血，AURORA trial沒有報告具有中風史的病患比例。

在ALERT trial中，接受fluvastatin相較於placebo，無法減少腎移植病患中風的風險(RR 1.16, 95% CI 0.83-1.63)，但有減少重大心血管事件的複合終點(composite endpoint)的趨勢(RR 0.83, 95% CI 0.64-1.06)；在4D與AURORA trials中，atorvastatin或rosuvastatin的使用無法減少血液透析病患中風的風險(atorvastatin: RR 1.33,

95% CI 0.90-1.97；rosuvastatin: HR 1.17, 95% CI 0.79-1.75)，也無法有意義減少死亡或複合式重大心血管事件。

然而在SHARP trial中，使用simvastatin合併ezetimibe相較於placebo，可以顯著減少非出血性中風的風險(RR 0.75, 95% CI 0.60-0.94)，也可以顯著減少複合式重大心血管事件(RR 0.83, 95% CI 0.74-0.94)。在合併其他試驗的事後(post-hoc)或次族群進行統合分析後發現，降血脂藥物使用於非透析CKD患者可以顯著降低中風或重大心血管事件的風險，但降血脂藥物無法顯著降低透析病患中風或重大心血管事件的風險¹²⁴⁻¹²⁶。因為過去臨床試驗通常沒有區分初級預防與次級預防，因此上述統合分析也將初級預防與次級預防合併作分析。

2013年Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)指引¹²⁷，建議在50歲以上的CKD尚未接受透析患者使用statin或statin合併ezetimibe的複方治療；在18-49歲CKD尚未接受透析患者，當存在危險因子(包括冠狀動脈疾病、糖尿病、中風史等)時，建議使用statin治療；在開始使用降血脂藥物後，即使腎功能惡化到需要透析，也不需要停用降血脂藥物，但對於之前沒有使用過降血脂藥物的透析病患，不建議新加上降血脂藥物。根據2022年台灣血脂治療於初級預防指引(2022 Taiwan lipid guidelines for primary prevention)，CKD尚未接受透析病患是心血管疾病的高風險族群，建議利用治療將低密度膽固醇(low-density lipoprotein, LDL)降到100 mg/dL以下。根據2022年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引更新，建議在具有心血管疾病包含中風的病患，將低密度膽固醇降到70 mg/dL以下以減少重大心血管疾病風險¹²⁸。值得注意的是，目前台灣健保規範尚未將CKD列為降血脂藥物使用的危險因子，僅以重大心血管疾病、糖尿病、高血壓、性別、吸菸、與家族史作為給付規範中的危險因子。

結論：

降血脂藥物在CKD非透析患者可以顯著減少中風或重大心血管事件的風險，但在透析病患的效果與安全性尚未明確。目前CKD病患血脂治療的臨床試驗，未區分初級預防與次級預防的效果。在CKD病患這個族群，目前也沒有高品質證據提供在初級預防與次級預防時，低密度膽固醇的治療目標；但依據心血管事件風險程度推論，也許可考慮在初級預防時將低密度膽固醇降到100 mg/dL以下，而在次級預防時將低密度膽固醇降到70 mg/dL以下

建議：

1. CKD非透析患者，應接受降血脂藥物治療以減少中風或重大心血管事件的風險(COR 1, LOE B-R)。

4.4 高血壓與糖尿病之控制

4.4.1 高血壓之控制

迄今尚未有大型臨床試驗測試血壓控制在CKD患者對於中風發生的影響，因此目前針對血壓控制在CKD患者中風的影響多半來自試驗的事後或次族群分析。

在CKD患者中，血壓控制對於中風初級預防的效果，可參考SPRINT trial (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)¹²⁹⁻¹³²與CSPT trial (China Stroke Primary Prevention Trial)¹³³⁻¹³⁵，這兩個臨床試驗都排除有中風病史的病患加入研究。SPRINT trial中排除eGFR < 20 mL/min/1.73 m²或透析病患；CSPT trial中依臨床判斷排除腎功能不良病患，在20,702受試者中，有807位病患eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。根據SPRINT trial的次族群分析，CKD患者當收縮壓控制在< 120 mmHg (1,330位病患)相較於控制在< 140 mmHg (1,316位病患)，發生中風的風險無顯著差異(HR 0.99, 95% CI 0.57-1.70)，發生重大腎臟不良事件(eGFR下降超過50%或透析)也沒有

顯著差異(HR 0.90, 95% CI 0.44-1.83)，但在試驗開始前半年，血壓嚴格控制組有較快的eGFR下降速度(-0.47 vs -0.32 mL/min/1.73 m² per year, p = 0.03)，然而收縮壓控制在<120 mmHg相較於<140 mmHg可以顯著減少死亡風險(HR 0.72, 95% CI 0.53-0.99)¹³²。根據CSPT trial的事後分析，在3,230位CKD患者(定義為eGFR < 60 mL/min/1.73 m²或具有蛋白尿)中，將血壓降到135/80 mmHg以下與控制在135-140/80-90 mmHg相比，可以減少中風的風險(HR 0.51, 95% CI 0.26-0.99)¹³⁵。

血壓控制對於腦中風次級預防在CKD病患的效果，可以參考Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) trial¹³⁶⁻¹³⁸與Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial¹³⁹⁻¹⁴²的事後次族群分析。PROGRESS trial中只納入具有中風或暫時性腦缺血病史的病患，且不因腎功能過低而排除受試者；SPS3 trial中只納入具有影像證實小洞性梗塞(lacunar infarction)的病患，且排除eGFR < 40 mL/min/1.73 m²的病患。在PROGRESS trial中針對1,757位eGFR < 60 mL/min/1.73 m²之CKD病患的事後分析中發現，使用perindopril或再加上indapamide積極控制血壓，相較於對照組，可以減少次發中風的風險(HR 0.65, 95% CI 0.50-0.83)，但分析中沒有提供這些病患在藥物治療下的血壓數值¹³⁸。在SPS3 trial中針對474位eGFR < 60 mL/min/1.73 m²之CKD病患的事後分析中發現，將收縮壓控制到<130 mmHg相較於控制在130-149 mmHg，無法降低續發中風的風險(HR 1.10, 95% CI 0.65-1.84)¹⁴²，且在試驗開始後第一年間有較快的腎功能惡化速度(OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8)¹⁴¹。

在統合分析研究中發現，較嚴格的血壓控制(平均收縮壓132 mmHg與140 mmHg相比)可以減少CKD病患的死亡風險(OR 0.86, 95% CI 0.76-0.97)¹⁴³，但另外一個統合分析研究中發現，較嚴格的血壓控制(每下降10 mmHg)無法顯著減少CKD病患中風的風險(RR 0.82, 95% CI

0.58-1.17)¹⁴⁴。然而這些統合分析中沒有區分初級預防與次級預防的效果。

2019 KDIGO共識會議中認為，目前沒有證據支持在CKD病患的血壓控制需要因為初級預防或次級預防而設定不同的血壓目標¹⁴⁵。2020台灣腦中風學會缺血性腦中風相關之血壓控制指引建議，將血壓控制在140/90 mmHg以下作為腦中風的初級預防。2021年KDIGO指引建議在CKD病患將收縮壓控制在120 mmHg以下¹⁴⁶。2022台灣腦中風學會顱內動脈粥狀硬化疾病處置指引建議，在缺血症狀急性期過後，以目標血壓<130/80 mmHg進行治療來作為缺血與出血性腦中風的次級預防。2022年台灣高血壓治療指引建議將CKD病患收縮壓控制在130 mmHg以下¹⁴⁷。

結論：

在CKD患者，目前尚無高品質證據證實降低血壓可以預防中風的發生，但已有證據顯示降低血壓可以減少死亡或重大心血管事件。目前沒有證據顯示初級預防或次級預防有不同血壓目標。

建議：

1. CKD患者，可考慮將收縮壓控制在130 mmHg以下以減少中風或重大心血管事件的風險(COR 2b, LOE B-NR)。

4.2.2 糖尿病之控制

第二型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)已被證實可以減少糖尿病患、CKD病患、與心衰竭病患的死亡、心衰竭住院、及腎臟惡化風險^{148, 149}。2022年KDIGO指引建議在CKD合併糖尿病患者使用SGLT2i治療¹⁵⁰。2022年美國心臟協會/美國心臟病學會/美國心衰竭協會(AHA/ACC/HFSA)心衰竭指引建議使用SGLT2i來治療心衰竭¹⁵¹。2023年美國糖尿病協會(American diabetes association)建議使用SGLT2i來治療合併

有心衰竭、CKD、或心血管疾病的糖尿病患者¹⁵²。

然而SGLT2i在CKD病患對於中風初級預防或次級預防的角色證據並不充分。在4個SGLT2i的心血管疾病預後試驗中，無法明確觀察到中風風險降低的效果：EMPA-REG (empagliflozin, HR 1.18, 95% CI 0.89-1.56); CANVAS (canagliflozin, HR 0.87, 95% CI 0.69-1.09); DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin, HR 1.01, 95% CI 0.84-1.21); VERTIS CV (ertugliflozin, HR 1.06, 95% CI 0.82-1.37)¹⁵³⁻¹⁵⁶。在這4個臨床試驗中，實驗組與對照組各有不同比例的受試者有中風病史(SGLT2i vs placebo：23.1% vs. 23.7% (EMPA-REG)、19.2% vs. 19.4% (CANVAS)、7.6% vs. 7.6% (DECLARE-TIMI 58)、23.2% vs. 22.3% (VERTIS CV))，因此無法區分SGLT2i在中風初級預防與次級預防的差別。

上述4個臨床試驗中，各有不同比例的病患具有CKD，而在4個只納入CKD病患的SGLT2i相關試驗中(CREDENCE, DAPA-CKD, SCORED, and EMPA-KIDNEY trials)¹⁵⁷⁻¹⁶⁰，目前有2個試驗有報告對於預防中風的影響(HR 0.77, 95% CI 0.55-1.08 in CREDENCE (canagliflozin); HR 0.66, 95% CI 0.48-0.91 in SCORED (sotagliflozin))。而在CREDENCE trial中，對於中風初級預防與次級預防的效果並沒有顯著異質性(HR 0.60, 95% CI 0.34-1.08 for primary prevention; HR 0.87, 95% CI 0.58-1.31 for secondary prevention)¹⁵⁷。有一份統合分析研究報告指出，SGLT2i無法降低糖尿病患中風的風險(HR 0.99, 95% CI 0.88-1.11)¹⁶¹，然而另外一份統合分析研究則指出，SGLT2i在糖尿病患者中合併有CKD的次族群(合併CREDENCE and SCORED trials)，可以達到降低中風風險的效果(RR 0.61, 95% CI 0.41-0.91)¹⁶²。然而，這些統合分析沒有區別初級預防與次級預防的效果。

類升糖素胜肽-1受體促效劑(glucagon-like peptide-1 agonist, GLP-1 RA)可用於降血糖與減重，目前三種上市的主要GLP-1 RA對於中

風都有傾向降低風險的趨勢(HR 0.89, 95% CI 0.72-1.11 in LEADER (liraglutide); HR 0.61, 95% CI 0.38-0.99 in SUSTAIN-6 (semaglutide); HR 0.76, 95% CI 0.62-0.94 in REWIND (dulaglutide))¹⁶³⁻¹⁶⁵，而最新的tirzepatide的統合分析也有類似效果(HR 0.81, 95% CI 0.39-1.68)¹⁶⁶。這些臨床試驗中，實驗組與對照組各有不同比例的受試者有中風病史(GLP-1 RA vs placebo：15.6% vs 16.6% (LEADER)、14.0% vs 15.8% (SUSTAIN-6)、4.9% vs 4.8% (tirzepatide related trials))；而REWIND trial中只提供複合心血管疾病病史比例，沒有報告中風病史比例。數份統合分析研究報告也支持GLP-1 RA可降低中風的風險(HR 0.85, 95% CI 0.77-0.94)^{161, 167, 168}，但這些統合分析也沒有區別初級預防與次級預防的效果。目前尚未有針對CKD族群使用GLP-1 RA對於心血管事件預後的報告，有一個semaglutide針對CKD族群的腎臟預後臨床試驗預計於2024年發表(FLOW, NCT03819153)。

2022年KDIGO指引建議在CKD合併糖尿病患者，當無法使用metformin與SGLT2i、或使用後仍無法適當控制血糖時，可優先考慮使用GLP-1 RA¹⁵⁰。2023年美國糖尿病協會(American diabetes association)建議使用GLP-1 RA來治療糖尿病合併心血管疾病的患者¹⁵²。

結論：

1. SGLT2i有強烈證據可以改善CKD患者的死亡、心衰竭、與腎臟病惡化的風險，但尚無強烈證據顯示可改善中風的風險。目前研究結果無法明確區分在中風初級預防與次級預防的差異。
2. GLP-1 RA目前尚無針對CKD患者的臨床試驗，而在糖尿病患有證據顯示可降低中風的風險，目前研究結果無法明確區分在中風初級預防與次級預防的差異。

建議：

1. CKD患者，使用SGLT2i治療，可改善死亡、

心衰竭、與腎臟病惡化的風險(COR 1, LOE A)；但對中風的初級與次級預防效果尚不明確(COR 2b, LOE B-R)。

2. CKD合併心血管疾病患者，建議以GLP-1 RA進行中風的初級預防與次級預防(COR 2a, LOE B-NR)。

4.5 頸動脈支架與頸動脈內膜剝離術

4.5.1 頸動脈支架

早期關於頸動脈支架(carotid artery stenting, CAS)的臨床試驗大都排除腎功能不全的受試者，或未基於受試者的腎功能進行預後的次分析。在症狀性頸動脈狹窄的大型隨機分派試驗中，如CVAVTAS、EVA-3S、SPACE、ICSS和CRSET等，都未明確指出受試者的腎功能，也未針對腎功能不全的受試者進行相關的討論¹⁶⁹⁻¹⁷³。而在無症狀性頸動脈狹窄的大型隨機分派試驗中，如ACT-1與ACST-2，腎功能不全的受試者也僅占不到10%，同時也未針對腎功能不全的受試者進行次分析^{174, 175}。因此，過往的隨機分派試驗無法提供足夠的證據來證明CAS在CKD患者中之效益與風險。

在觀察性研究中，Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy (CARE) Registry收錄了6,899位接受CAS和4,933位接受頸動脈內膜剝離術(carotid endarterectomy, CEA)的患者，並依據腎絲球濾過率(GFR)分成四組(GFR ≤ 29; GFR = 30-59; GFR = 60-89; GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²)。其中，GFR較低的患者普遍年齡較長且以女性居多，同時有較多的共病症如高血壓、血脂異常、週邊動脈疾病、糖尿病、慢性肺病、缺血性心臟病、心臟衰竭等，而這些患者也多傾向於接受CAS。整體而言，CKD患者有較高的院內與30天之死亡、中風和心肌梗塞的風險，但在校正其他變異因子後，CKD並不是CAS或CEA術後發生不良事件的獨立預測因子¹⁷⁶。

根據美國NIS資料統計，在2005至2011年

間共有8,148名CKD患者接受CAS，其中693名(8.5%)為ESKD患者。在校正年齡、性別、種族、血脂異常、慢性心臟衰竭和高血壓後，ESKD患者相較於其他CKD患者在接受CAS後有較高的院內死亡率(OR 3.7, 95% CI 1.0-13.9)與中至重度失能的風險(OR 1.7, 95% CI 1.0-3.3)¹⁷⁷。此外，根據美國腎臟資料系統(USRDS)統計，在2005至2008年間的738,561名透析患者中共有2,131名無症狀性頸動脈狹窄患者接受頸動脈血管重建(1,805名接受CEA，326名接受CAS)。其中，術後30天合併中風或死亡的比率為10.2% (CEA 10.1%，CAS 10.9%；P=0.490)，1年後為33.5% (CEA 32.2%，CAS 39.6%；P=0.025)，且一年推估存活率僅75.1% (CEA 75.9%，CAS 70.7%)，三年推估存活率更僅有43.4% (CEA 43.7%，CAS 41.6%)，因此，對於透析患者合併無症狀性頸動脈狹窄，頸動脈血管重建似乎並不合適¹⁷⁸。

儘管目前對於CKD患者接受CAS之效益與風險的研究證據仍然不足，但依據過往的臨床研究試驗顯示，症狀性頸動脈狹窄超過60%或無症狀性頸動脈狹窄超過80%的患者仍應考慮治療，只是在CKD患者的選擇與手術風險的評估上需要更加謹慎。CREST-2是一項正在進行的隨機分派試驗，其中一部分受試者以1：1的比例隨機分派至接受CEA或不接受手術，而另一部分受試者則以1：1的比例隨機分派至接受CAS或不置放支架，此項試驗將納入eGFR > 30 mL/min/1.73 m²的患者，在未來有望能提供更多的證據來支持CAS在CKD患者中的效益。

結論：

目前對於CKD患者接受CAS之效益與風險的研究證據仍然不足，但對於症狀性頸動脈狹窄超過60%或無症狀性頸動脈狹窄超過80%的患者仍應考慮治療，而對於無症狀性頸動脈狹窄且接受透析的患者，頸動脈介入治療並不合適。

建議：

1. CKD患者合併症狀性頸動脈狹窄>60%或無症狀性頸動脈狹窄>80%，可考慮接受CAS以降低中風的風險(COR 2b; LOE C)。
2. 對於透析患者合併無症狀性頸動脈狹窄，頸動脈介入治療無法帶來好處(COR 3: Harm; LOE B-NR)。

4.5.2 頸動脈內膜剝離術

在過往關於CEA的臨床試驗中，只有NASCET依據受試者之腎功能進行預後的次分析。在524位eGFR < 60 mL/min/1.73 m² (CKD stage 3)及966位eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²的受試者中，接受藥物治療的CKD患者2年內發生狹窄同側中風的風險顯著高於腎功能正常的患者(31.6% vs. 19.3%；P = 0.042)，而CEA將這種風險分別降低了82%和51%，平均每治療4名CKD患者可以預防1例狹窄同側中風，而在腎功能正常的患者則需治療10名。然而，與腎功能正常的患者相比，儘管CKD患者有相近的手術期間之中風和死亡率，但心臟事件發生率卻更高。總而言之，在CKD stage 3合併症狀性高度頸動脈狹窄的患者中，CEA可以大幅降低中風的風險，但要注意的是在NASCET中納入之大多數CKD患者均為stage 3a，平均eGFR為49 mL/min/1.73 m²，因此，對於腎功能更差或洗腎的患者無法提供直接證據¹⁷⁹。

而在其他大型觀察性研究中，VA-NSQIP自1996至2003年間收錄了20,899例接受CEA的患者資料，其中13,965例患者的eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²，6,423例患者的eGFR介於30-59 mL/min/1.73 m²，511例患者的eGFR < 30 mL/min/1.73 m²。神經系統併發症的發生率在不同腎功能的組別間並沒有顯著差異(對照組1.7%；中度組1.9%；重度組2.7%)，但中度組的心臟事件卻高於對照組(1.7% vs 0.9%，P < 0.001)，至於30天死亡率則沒有明顯增加(P = 0.269)，而相較於中度組，重度組的死亡率則明顯高於對照

組(3.1% vs 1.0%，P < 0.001)。儘管腎功能受損不會增加神經系統或感染等併發症的風險，但CKD仍是預測患者接受CEA之其他預後的危險因子¹⁸⁰。

根據美國NIS資料庫統計，2006至2012年間全美大約有573,723位住院患者接受CEA，其中4,081位為ESKD患者，32,988位為CKD患者。與腎功能正常的患者相比，CKD患者有較高的的心臟併發症(OR 1.2, 95% CI 1.15-1.32)、呼吸系統併發症(OR 1.2, 95% CI 1.15-1.32)和中風(OR 1.1, 95% CI 1.04-1.23)的風險，ESKD患者的呼吸系統併發症(OR 1.3, 95% CI 1.08-1.47)和敗血症(OR 4.4, 95% CI 3.23-5.94)的風險也較腎功能正常的患者高，而CKD和ESKD的診斷都會顯著增加住院死亡率、住院時間和相關費用¹⁸¹。

另外，在新英格蘭血管研究組資料庫的分析中顯示，在12,568名患者中(11,746名接受CEA，822名接受CAS)，CKD患者的30天中風發生率都不高(輕度為1.76%，中度為1.84%，重度為1.34%；P = .009)，但死亡率卻隨著腎功能惡化而增加(輕度為0.4%，中度為0.9%，重度為0.9%；P = 0.01)。整體來說，CKD的嚴重程度會增加手術期間及術後死亡的風險，但接受CEA能降低中風的發生率，此外，CKD合併頸動脈狹窄的患者也比合併周邊血管疾病的患者有更長的存活期，這顯示在經篩選過的中至重度CKD患者中，CEA仍然具有一定的效益¹⁸²。

對於洗腎患者，根據美國腎臟資料系統(USRDS)於2006至2011年間的統計，在5,142名患者中(83%為無症狀患者)，無症狀性和症狀性頸動脈狹窄患者的30天中風發生率、心肌梗塞率和死亡率分別為2.7% vs 5.2% (P = 0.001)、4.6% vs 5.0% (P = 0.69)和2.6% vs 2.9% (P = 0.69)。與無症狀性頸動脈狹窄患者相比，症狀性頸動脈狹窄患者的未中風率和總存活率較低(1年未中風率92% vs 87%，3年84% vs 78%、5年79% vs 69%；1年總存活率78% vs 73%，3年46% vs 42%，5年33% vs 29%；P < 0.05)。總體

來說，無症狀性頸動脈狹窄患者接受CEA的風險很高，並可能超過其所帶來的好處，而症狀性頸動脈狹窄患者接受CEA的風險也很高，因此在洗腎患者中，CEA只應向一小部分經過篩選的症狀性患者施行¹⁸³。

結論：

在CKD stage 3合併症狀性高度頸動脈狹窄的患者中，CEA可以大幅降低中風的風險，但對於腎功能更低或洗腎的患者則需要更多的證據。此外，接受CEA的CKD患者相較於腎功能正常的患者也有較高之心臟併發症和中風的風險。對於洗腎的患者，CEA只應向一小部分經過篩選的症狀性患者施行。

建議：

1. 對於CKD stage 3合併症狀性頸動脈狹窄的患者，CEA可以大幅降低中風的風險(COR 2a; LOE B-R)。
2. 對於中至重度CKD合併頸動脈狹窄的患者，在經篩選過的患者中，CEA仍然具有一定的效益(COR 2b; LOE B-NR)。
3. 對於洗腎患者合併頸動脈狹窄，CEA只應向一小部分經篩選過的症狀性患者施行(COR 2b; LOE B-NR)。

4.6 生活型態調整

針對CKD族群的中風次級預防研究不多，下述將分別討論一般族群與CKD患者針對生活型態改變的中風次級預防。一般族群中風次級預防參考文獻為2021年美國心臟學會所發表的中風次級預防指引¹⁸⁴。

一般族群(未特別針對慢性腎臟病患)

- 飲食營養建議：對中風或暫時性腦缺血病患，建議遵循地中海飲食，特別是單元不飽和脂肪酸，植物性食物，魚類，初榨橄欖油或堅果攝取來降低再次中風風險(COR:2a; LOE:B-R)。
- 限制鹽份攝取：對中風或暫時性腦缺血病患

限制鈉攝取每天1克(鹽份每天2.5克)(COR:2a LOE:B-R)。

- 運動：對可活動的中風或暫時性腦缺血病患，建議每周四次，每次10分鐘的中等強度活動，或每週兩次，每次20分鐘的高強度有氧運動(COR: 1, LOE: C-LD)。
- 戒菸：對中風或暫時性腦缺血病患建議戒菸，並可考慮利用藥物協助戒菸(尼古丁代替品, bupropion, varenicline)(COR:1; LOE: A)。
- 減少酒精攝取：對中風或暫時性腦缺血病患，有下列情況者建議要戒酒或減少酒精攝取：男性每日飲酒超過兩份酒精(28克純酒精)，或女性每日飲酒超過一份酒精(14克純酒精，約為一罐易開罐啤酒或一杯紅酒)。

慢性腎臟病族群

在CKD族群中風預防的研究並不多，目前研究發現生活型態調整可以改善中風相關的危險因子，如改善血壓，降低血脂，減少胰島素阻抗，減少蛋白尿，因此我們建議在病人有CKD時若有心血管病史，除了藥物治療外，可以同時合併生活型態調整。

- 飲食與鹽份攝取：根據2021 KDIGO Guideline建議病人合併有CKD及高血壓時，每日鈉攝取量不超過2 g或是每日氯化鈉攝取量不超過5 g^{146, 185} (Level 2C)。若CKD病患同時合併有鹽分流失腎病變時(salt losing nephropathy)可能不適合限制鹽份。另外也需注意，施行得舒飲食(DASH diet)或地中海飲食時可能會攝取較多的鉀離子，在後期CKD病患中需要注意血鉀濃度。此外也要注意攝取過多蛋白質會加速腎功能惡化。目前已知慢性腎功能嚴重程度就是心血管疾病重要的危險因子。
- 減重：針對肥胖(BMI≥30)的CKD病患，減重可以改善心血管疾病危險因子，如降低血壓與減少蛋白尿¹⁸⁶。近年的統合分析發現，非外科方式減重(飲食，藥物，生活習慣改變)對BMI、血壓、蛋白尿的效果都差不多。外科方式減重相比於非外科方式減重，較能

降低體重與腰圍¹⁸⁷。

目前在後期腎臟病(eGFR < 30 ml/min/1.73 m²)與接受透析的病患中發現所謂的肥胖悖論(obesity paradox)。在後期腎臟病中，肥胖的病人有較佳的存活率，BMI較低的病患反而有較多的心血管死亡率¹⁸⁸。目前多篇研究也觀察到在接受透析的患者中肥胖悖論的現象相當普遍^{189, 190}。相比於體重控制，對於後期腎臟病與末期腎臟病患者，我們也許更應該注重這群病患整體的營養狀態，以及血中的鈣磷，副甲狀腺素等指標。

- 規律運動：根據2021 KDIGO Guideline 建議CKD病患每週至少150分鐘中等強度的運動¹⁸⁵。
- 戒菸：抽菸在CKD或是透析患者已知會增加死亡率與心血管疾病的發生率¹⁹¹，抽菸也會加重蛋白尿¹⁹²與加速CKD患者進展到ESKD¹⁹³，對於抽菸病患建議應該要戒菸。

5. 慢性腎臟病腦出血

顱內出血泛指顱內血管破裂，包含創傷性腦出血與非創傷性腦出血；此次指引著重於非創傷性腦出血當中之腦實質出血，又分為腦梗塞之續發性腦出血、血管畸形或腫瘤出血、系統性出血傾向導致、抗凝血劑相關、大腦類澱粉沉積症相關與高血壓性腦出血。腦出血患者中約29%-56%有CKD¹⁹⁴⁻¹⁹⁶，CKD也且是發生腦出血的獨立危險因子(OR 1.95)⁷⁷。

根據一篇日本5.7年的追蹤世代研究中，ESKD、CKD第三至五期、non-CKD的患者中風風險分別為每年3.51%、1.37%、0.88%；其中CKD第三至五期有蛋白尿者每年中風風險為2.28% (無蛋白尿者0.88%)¹⁹⁷。CKD合併中風分型當中，洗腎患者顯著有較多腦出血 (ESKD、CKD第三至五期、non-CKD佔比分別為41-42%、13-17%、17-23%)^{76, 197}。研究認為腦出血風險可能來自CKD與ESKD患者之血壓較高、體液過量、蛋白尿或合併低白蛋白血症、慢性

腎病之毒素、高磷或低鈣等使得血管內皮與血小板凝集功能降低、CKD患者有較多的深部腦部小血管病變(白質病變、大腦微出血等)等相關^{77, 197-200}。

未經手術治療的洗腎患者發生腦出血的出院死亡與失能比例較腦梗塞為高²⁰¹，洗腎患者腦出血量>30 ml比例也較正常腎功能者高 (OR 3.89)，亦較常出現腦室出血(OR 3.45)，最常出血的位置仍是基底核^{196, 202}，而多囊性腎病變患者在腦出血族群之佔比較全體洗腎族群為高(12.5% vs 3.9%)^{196, 203}。85%腦出血的時機點在未洗腎日或洗腎程序開始前，少數腦出血發生在洗腎結束後六小時內^{196, 204}。過去洗腎合併腦出血的患者相較於無腦出血患者，洗腎前血壓(171/89 vs 154/81 mmHg)顯著較高、有較多左心室肥大、透析效率Kt/V較低(1.23 vs 1.38, p < 0.05)，且腦出血與否和洗腎所使用的heparin劑量無相關²⁰³。

此次共識內容針對CKD合併腦實質出血的患者，包含急性腦出血時之血壓控制、反轉劑與止血藥物之選擇、後續次級預防與抗栓藥物之再啟用進行探討。腦出血之手術治療與相關之內科治療(癲癇預防與支持性療法、復健等)則不在此次討論範圍。

5.1 急性期血壓控制

血壓升高是腦出血(ICH)後常見的現象，然而過高的血壓可能會導致出血擴大、死亡風險增加與降低神經功能恢復的機率²⁰⁵。根據AHA/ASA 2022年針對自發性腦出血的治療指引，對於考慮急性降血壓的ICH患者，在ICH發生後2小時內開始治療並在1小時內達到目標，有利於降低出血擴大並改善功能預後^{206, 207}。對於輕度至中度自發性ICH患者且收縮壓(SBP)在150至220 mmHg之間，建議將SBP降低至140 mmHg，並維持在130至150 mmHg的範圍內，但若將SBP降低至< 130 mmHg則可能有害²⁰⁸。相較於AHA/ASA的治療指引，2023歐洲高血壓學會(ESH)的最新指引則以ICH發生時間(6小時)

作為治療目標的分界。當ICH發生時間在6小時內，建議將血壓控制在 $< 140/90$ mm Hg；當ICH發生時間超過6小時，若SBP < 220 mm Hg建議緩慢且適度的降壓，若SBP > 220 mm Hg則議謹慎降壓至SBP < 180 mmHg並避免積極降壓至 $< 140/90$ mmHg²⁰⁹。然而，這些指引僅著重於一般ICH患者，對於合併CKD之ICH患者則沒有進一步的建議。

在ERICH study的分析中顯示，CKD始終與較高的ICH風險相關，但目前並沒有正式的指引建議如何控制CKD患者發生ICH後的血壓⁷⁷。在INTERACT2的次分析中，2,623名受試者裡有912名(35%)和280名(11%)的eGFR分別為輕度(60-90 mL/min/1.73 m²)和中度/重度下降(< 60 mL/min/1.73 m²)，其中eGFR中度/重度下降的患者在90天內死亡或嚴重殘疾的風險最高(adjust OR 1.82, 95% CI 1.28-2.61)，但早期積極降壓(症狀發生6小時內，目標SBP < 140 mmHg)的效果在不同eGFR的患者中是一致的²¹⁰。

相較於INTERACT2次分析的結果，ATACH-2的次分析中則有不同的結論²¹¹。在974名受試者中，451名(46.3%)、363名(37.3%)和160名(16.4%)受試者的eGFR值分別為 ≥ 90 、60-89和 < 60 mL/min/1.73 m²。與eGFR正常的患者相比，eGFR < 60 mL/min/1.73 m²的患者死亡或殘疾的風險更高(adjust OR 2.02, 95% CI 1.25-3.26)，但在eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²的患者中並未看到此現象(OR 1.01, 95% CI 0.70-1.46)。在ATACH-2中，eGFR降低的患者在積極治療組(症狀發生4.5小時內，目標SBP 110-139 mmHg)中死亡或殘疾的風險顯著較高，eGFR ≥ 90 、60-89和 < 60 mL/min/1.73 m²的患者之OR值分別為0.89 (95% CI 0.55-1.44)、1.13 (95% CI 0.68-1.89)和3.60 (95% CI 1.47-8.80)。因此，對於CKD患者發生ICH時是否應該接受積極血壓控制仍有安全性的疑慮。

結論：

CKD患者有較高的ICH風險，而對於CKD

患者發生ICH時，急性期積極降壓可能會增加其死亡或殘疾的風險，目前並沒有足夠的證據建議CKD患者發生ICH時的血壓控制目標。

建議：

1. CKD患者發生ICH時，若SBP在150至220 mm Hg之間，建議將SBP降低至140 mmHg，並維持在130至150 mmHg的範圍內(COR 2b; LOE B-R)。
2. CKD患者發生ICH時，積極降壓至SBP < 130 mmHg可能會增加死亡或殘疾的風險(COR 3: Harm; LOE B-R)。

5.2 止血藥物之選擇

5.2.1 抗凝血劑相關之腦出血

心房顫動患者在CKD與ESKD的盛行率約14.4% (non-CKD盛行率7.5%)²¹²。在統合分析(n = 32338, 7 cohorts)中，心房顫動的洗腎患者服用warfarin腦出血風險為未服用warfarin的1.46倍(2.6年追蹤，2.4% vs 1.9%)²¹³。一般患者服用NOAC顱內出血的發生率為每年0.2%-0.8%^{214, 215}；在平均追蹤1.36年的兩個隨機分派研究中，洗腎患者之顱內出血風險服用NOAC較Warfarin低(0.59% vs 2.59%)^{116, 216}。根據近期兩大心房顫動使用口服抗凝血劑登錄研究分析，腦出血風險和年齡、過去有腦梗塞或暫時性腦缺血、使用Warfarin、併用抗血小板製劑、中重度慢性腎病(HR 1.34)等危險因子相關²¹⁷。

抗凝血劑相關之嚴重腦出血若無法早期止血，會導致血腫擴大或再次出血，造成超過三倍的死亡風險，且即使經過反轉劑治療腦出血之死亡率仍高達16%-26%²¹⁸⁻²²⁰。針對使用Warfarin之腦出血且INR > 2 ，建議根據INR level及早給予相對應劑量之四因子凝血酶原複合濃縮物(4F-PCC)治療，並且靜脈注射維生素K1以期盡速控制INR < 1.2 以及預防後續血腫擴大。對使用Dabigatran的患者應即時使用idarucizumab或PCC進行反轉，或可考慮緊急血

液透析以移除血漿中之藥物；而Andexanet alfa可反轉Xa抑制劑相關之腦出血，至於4F-PCC則可治療NOAC或warfarin相關之腦出血²⁰⁸；而在臨床試驗與登錄研究中治療Xa抑制劑相關之腦出血，Andexanet alfa止血效果更優於4F-PCC，並且在登錄研究中降低死亡率^{221, 222}。針對Warfarin引起之腦出血應盡快補充維生素K1，傳統肝素(unfractionated heparin, UFH)或低分子量肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)相關之腦出血應即使給予靜脈注射魚精蛋白(protamine)進行反轉²⁰⁸。然而反轉劑治療腦出血研究與指引建議並無提供CKD族群之論述與次分析。

CKD是抗凝血劑相關腦出血的重要危險因子之一，針對不同的抗凝血劑(如NOAC或Warfarin)導致的腦出血，應盡快停藥，並考慮相應的反轉劑進行治療，以降低血腫擴大與嚴重併發症。

5.2.2 慢性腎臟病相關之腦出血特殊考量

ESKD毒素積累導致的血小板功能障礙與貧血是此族群容易出血的主要原因。ESKD之嚴重出血的治療方式主要為移除毒素(洗腎)與改善貧血(輸血與EPO)；而ESKD出血之相關止血藥物證據目前都只有小型的(非腦出血)病例系列研究。限於腦出血之治療藥物有限的情況，在此共識聲明當中亦提供相關ESKD之止血藥物之建議，但療效與安全性不明。

腦出血初期血塊形成，血塊開始凝固收縮後會將血管內的水分拉進血腫周圍形成血管源性水腫，接著發炎反應與凝血酶活化導致細胞毒性腦水腫；緊接著紅血球溶解和血紅蛋白毒性相關的延遲性損傷，會使得血腦障壁失常進一步加重血腫旁水腫；ESKD相關毒素也會進一步破壞血腦障壁與加重細胞毒性水腫。一篇回溯性研究(n = 60)發現洗腎可改善ESKD患者急性腦出血七天後電腦斷層之血塊旁水腫，亦不會增加出血量，但也不會降低血塊體積；在

預後方面，洗腎較非洗腎之ESKD族群仍有較高的住院中死亡率(40% vs 10%, $p < 0.007$)，但一年死亡率(50%)與mRS皆是相當的²²³。在一篇小型的腦出血分組試驗(n = 60)中，高血壓性腦出血(出血量45 ml, NIHSS 17)之ESKD洗腎患者，接受CVVH者對比間歇性血液透析者有較低的7-14天腦水腫與NIHSS、較少住院中肺炎與心衰竭、以及較高一個月mRS 0-2的比例⁸⁵。在另一篇回溯性研究中，血液透析與腹膜透析的腦出血患者一個月mRS與死亡率也相近，顯示洗腎模式不影響腦出血患者的短期與長期功能預後，住院中的死亡率應來自腦出血而非洗腎²²⁴。

雖然過去回溯性研究顯示洗腎當中使用肝素的劑量與腦出血與否並無相關²⁰³，目前也未有針對腦出血ESKD患者之血液透析模式的分組試驗，但一般來說，在急性腦出血期間的血液透析治療，可以考慮使用無肝素之血液透析來降低可能之出血風險，但療效與安全性不明²²⁵。

對急性出血之ESKD患者，短期五天給予Estrogen 0.6 mg/kg/d IVD或25-50 mg/d PO後六小時內可起始抑制血管內皮釋放Nitric oxide，加強血管和血小板的互動，可協助控制出血；但副作用為造成體液滯留、高血壓、肝損傷，但對腦出血之治療效果不明^{226, 227}。

對急性嚴重出血之ESKD患者，靜脈輸注含第八凝血因子、von Willebrand factor、fibrinogen和fibronectin的Cryoprecipitate協助控制出血是合理的，但效果通常很短暫，也並非每個患者都有效，並且有輸血感染之風險^{25, 226}。

對急性出血之ESKD患者，皮下或靜脈注射DDAVP 0.3 mcg/kg可在一小時內開始抑制急性出血，效果可持續八小時，一日之內給予兩劑即是最大劑量，重複給予效果不佳²²⁸；亦有一個案報導顯示同時給予EPO和DDAVP較單獨給予Estrogen或EPO或DDAVP更能夠降低出血時間；但DDAVP對腦出血之治療效果不明²²⁹。

對嚴重出血之ESKD患者，靜脈輸注Tranexamic acid (7.5 mg/kg)可降低CKD出血患者之輸血需求²³⁰，亦可控制多囊腎之ESKD患者的嚴重血尿²³¹與透析患者的嚴重上消化道出血²³²，但須注意累積劑量與癲癇之副作用^{226, 233}。

對嚴重出血之ESKD患者，輸血或給予EPO讓Hct \geq 30%，可改善出血時間。EPO不但能夠藉由矯正貧血來改善血小板功能，也能增加血小板GPIIb/IIIa受體數量以強化凝血酶誘導的血小板蛋白磷酸化²⁵。

建議：

1. 對急性自發性腦出血之ESKD患者，血液或腹膜透析可協助移除毒素，降低血腫旁水腫(COR:2b; LOE:B-NR)。而血液透析模式以CVVH較間歇性洗腎更能夠降低腦水腫與住院中之併發症與有較好的功能預後(COR: 2a; LOE: B-R)。腦出血急性期之ESKD之血液透析患者，亦可考慮兩週內選擇無肝素之血液透析降低再出血風險(COR:2b; LOE:C-LD)。
2. 對急性自發性腦出血之ESKD患者，短期五天給予Estrogen 0.6 mg/kg/d IVD或25-50 mg/d PO協助控制出血是合理的(COR:2b; LOE:C-LD)。
3. 對急性自發性腦出血之ESKD患者可輸注Cryoprecipitate來控制出血(COR:2b; LOE:C-LD)。
4. 對急性自發性腦出血之ESKD患者，一日之內兩次靜脈輸注0.3 mcg/kg DDAVP控制急性出血是合理的，但效果不明(COR:2b; LOE:C-LD)。
5. 靜脈輸注Tranexamic acid (7.5 mg/kg)可降低CKD出血患者之輸血需求，但須注意累積劑量與癲癇之副作用(COR:2b; LOE:C-LD)。
6. 給予Erythropoietin或輸血保持Hb \geq 10 g/dL，經由紅血球釋放ADP和去活化PGI₂，可加強血小板功能，減少出血(COR:2b; LOE:C-LD)。

5.3 慢性腎臟病合併腦出血之抗血小板製劑或抗凝血劑之再啟用

腦出血之出血復發率因出血之病因、位置、危險因子不同而有所差異。一般來說，創傷性腦出血復發率較低，而非創傷性腦出血復發率較高²¹⁴；其中大腦類澱粉血管病變(Cerebral amyloid angiopathy, CAA)相關之腦出血復發率為每年7.4%，而高血壓性腦出血約1.1%²³⁴。控制不良的高血壓在腦葉出血(lobar ICH)或非腦葉出血都會顯著增加復發風險²³⁵，另外年紀較大、超過10個微出血、皮質淺表鐵質沉著症、凝血機能異常、未治療的症狀性血管瘤或血管畸形等也是容易復發腦出血的危險因子²¹⁴。然而當患者血栓栓塞風險也高時，如合併心房顫動、機械瓣膜、風濕性心臟病、中風病史、高凝血狀態如癌症、CHA₂DS₂-VASc \geq 5等，仍應考慮抗血栓藥物的使用。CKD合併腦出血後之抗血栓用藥的決定應經過個人化的危險效益評估後，並且加強危險因子之控制，根據指引建議與共享決策系統進行討論後再予共識行動²¹⁴。

5.3.1 慢性腎臟病合併心房顫動患者自發性腦出血後抗凝血劑之再啟用

一篇包含412名患者的隨機分派試驗統合分析顯示，對於腦出血後的心房顫動患者，再次使用抗凝血劑可以顯著降低缺血性重大心血管事件的風險，而不顯著增加出血事件或死亡率^{236, 237}。另一項包含五萬名心房顫動患者腦出血後的抗栓藥物統合分析指出，再次給予抗凝血劑相較於無治療能顯著減少血栓事件和死亡率，且並未增加腦出血復發，NOAC比Warfarin再啟用有更少的血栓事件及腦出血復發²³⁸。雖然上述研究對再啟用抗凝血劑的效果進行了詳細探討，但並未專門分析慢性腎病CKD對再啟用抗凝血劑的影響。這表明在這些研究中，CKD的次族群分析仍然缺乏，並需要進一步研

究來理解CKD患者在此治療策略下的風險和益處。

另外，針對心房顫動合併腦出血的患者，應更積極控制腦中風的危險因子，如降低心房顫動的負荷量、降低血壓、減少心臟缺血事件、降低代謝性負荷(肥胖、血糖控制)、降低蛋白尿、保護腎功能等²¹⁴。在一篇涵蓋糖尿病、CKD、心衰竭等20篇RCTs的SGLT2抑制劑對比安慰劑的統合分析當中，SGLT2抑制劑可顯著降低心房顫動發生(OR 0.82)，但對腦中風發生率無影響²³⁹。在其中包含三篇RCTs之心房顫動併糖尿病患者的統合分析中發現，SGLT2抑制劑可降低50%出血性中風的風險(HR 0.49)，尤以SGLT1/2抑制劑效果較為顯著²⁴⁰。

CKD併心房顫動者腦出血後，合併高復發腦出血風險(如CAA相關之腦出血等)，再啟用抗凝血劑之風險高者，目前雖無實證指引，但進行左心房耳封堵術治療(left atrial appendage occlusion, LAAO)是合理的。而CKD併心房顫動患者進行LAAO在近期的統合分析研究中顯示比non-CKD族群年齡更大且有較多共病症，住院中急性腎損傷、出血、死亡率亦較多，但在LAAO失敗率、穿刺處併發症、心包膜填塞、血栓栓塞事件並無差異；然而，ESRD比non-ESRD族群進行LAAO則有較多住院中死亡與血栓栓塞事件，在心包膜填塞分析中則無差異。另一篇統合分析則顯示CKD比起non-CKD患者進行LAAO有較多住院中死亡、急性腎損傷、嚴重出血事件、心包膜積水與填塞，但在LAAO成功率、穿刺處併發症、中風事件並無差異²⁴¹。也就是說，LAAO治療CKD或ESKD患者即使在住院中死亡、急性腎損傷與出血較多，但在手術成功率與中風預防和non-CKD族群是相當的，只是在多數LAAO研究當中腦出血患者佔比相當稀少甚至被排除^{242, 243}。

在一篇針對心房顫動患者進行LAAO的資料庫研究中，腦出血只佔其中的0.6% (n = 565)，研究發現腦出血患者比沒有腦出血族群進行LAAO後有較多住院中死亡、較多併發症

與較長住院日²⁴⁴。其他心房顫動患者腦出血後進行LAAO的研究都是回溯性世代研究或相關之統合分析，但無CKD的次族群分析，僅一篇追蹤3.8年之40位心房顫動患者腦出血後30天內接受LAAO治療提到腎功能中位數eGFR = 70 ml/min/1.73 m²，後續八成患者接受單一抗血小板藥物治療(其他接受LMWH、DOAC或LMWH + Aspirin)，中位數使用約1.1年，最後僅有3成患者未使用任何抗血栓藥物；在40位患者中有15%腦出血復發、7.5%腦梗塞(依據CHA2DS2-VASc應為16.6%)、10%死亡²⁴⁵。

總結來說，對於合併CKD和腦出血的心房顫動患者，目前並無直接實證指引，但根據腎功能選擇適當再啟用抗凝血劑和積極控制相關危險因子，以及對於不適合再使用抗凝血劑的患者考慮進行LAAO治療，並配合後續抗血栓藥物治療與追蹤，對降低再中風和心血管事件是合理且相當重要的。

建議：

1. 當CKD合併心房顫動患者腦出血後，但屬於高血栓栓塞風險者，如風濕性心臟病或機械瓣膜，腦出血後早期(1-2週內)再啟用抗凝血劑治療是合理的(COR:2a; LOE:C-LD)。
2. 當CKD合併心房顫動患者腦出血後，延遲性(4-8週內)再啟用抗凝血劑治療是合理的(COR:2b; LOE:C-LD)。
3. 當CKD合併心房顫動患者腦出血後，應權衡血栓栓塞與出血風險後，延遲(4-8週)再啟用抗凝血劑是合理的(COR:2b; LOE:C-LD)。
4. 當CKD合併心房顫動患者腦出血後，合併高復發腦出血風險(如CAA相關之腦出血)，可考慮進行LAAO，並配合後續抗血栓藥物治療與追蹤以降低腦出血風險(COR:2b; LOE:C-LD)。
5. 當CKD合併心房顫動患者腦出血後，合併糖尿病或eGFR \geq 30 mL/min/1.73 m²之慢性腎病變，使用SGLT2抑制劑可降低腦出血風險(COR:2b; LOE:C-LD)。

5.3.2 慢性腎臟病患者自發性腦出血後抗血小板製劑之再啟用

CKD患者自發性腦出血後，抗血小板藥物的使用目前並無良好的實證資料。一篇台灣健保資料庫研究顯示，非心房顫動之腦出血倖存者，早期(一個月內)或晚期(31-365日)加上抗血栓藥物治療的一年腦出血風險是相當的(3.12% vs 3.27%)；次族群分析發現早期抗血小板藥物治療對於無過去腦血管疾病病史者，有較低全因性死亡風險(adjust HR 0.199)和較低嚴重出血事件(adjust HR 0.090)，對合併CKD者也有較低腦缺血事件(adjust HR 0.065)²⁴⁶。

建議：

1. CKD患者腦出血後，若有抗血小板製劑的適應症，並且積極控制腦出血的風險因子，再次啟用抗血小板藥物是合理的(COR:2b; LOE: C-LD)。

參考文獻

1. US Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report, Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, MD2009.
2. Shen CH, Zheng CM, Kiu KT, *et al.* Increased risk of atrial fibrillation in end-stage renal disease patients on dialysis: A nationwide, population-based study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3933. doi:10.1097/MD.0000000000003933
3. Bobot M, Suissa L, Hak JF, Burtey S, Guillet B, Hache G. Kidney disease and stroke: epidemiology and potential mechanisms of susceptibility. *Nephrology, Dialysis, Transplantation/Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(9):1940-1951. doi:10.1093/ndt/gfad029
4. Peng CH, Hsieh TH, Chu TW, Lin TY, Hung SC. Dialysis Modality and Incident Stroke Among Patients With End-Stage Kidney Disease: A Registry-Based Cohort Study. *Stroke*. 2023;54(12):3054-3063. doi:10.1161/STROKEAHA.123.043241
5. Makin SD, Cook FA, Dennis MS, Wardlaw JM. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(1):39-52. doi:10.1159/000369777
6. Kourtidou C, Tziomalos K. Epidemiology and Risk Factors for Stroke in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023;11(9):2398. Published 2023 Aug 27. doi:10.3390/biomedicines11092398
7. Hung PH, Yeh CC, Hsiao CY, Muo CH, Hung KY, Tsai KJ. Erythropoietin Use and the Risk of Stroke in Patients on Hemodialysis: A Retrospective Cohort Study in Taiwan. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(14):e019529. doi:10.1161/JAHA.120.019529
8. Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, *et al.* Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(4):1317-1325. doi:10.1681/asn.2017101088
9. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, *et al.* Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*. 2021;52(7):e328-e346. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029680
10. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis.

- Cerebrovasc Dis.* 2010;30(5):464-469. doi: 10.1159/000317069
11. Kourtidou C, Tziomalos K. Epidemiology and Risk Factors for Stroke in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2023;11(9):2398. Published 2023 Aug 27. doi:10.3390/biomedicines11092398
 12. van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):491-499. doi:10.1053/j.ajkd.2013.09.011
 13. Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease...: How do we Approach and Manage it?. *Indian J Nephrol.* 2017;27(3):167-171. doi:10.4103/0971-4065.202405
 14. Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, Gilbertson DT, Liu J, Kasner SE. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(6):784-793. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.021
 15. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(7):1166-1173. doi:10.1681/ASN.2012080841
 16. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1099-1107. doi:10.1056/NEJMoa1103313
 17. Findlay M, MacIsaac R, MacLeod MJ, et al. Renal replacement modality and stroke risk in end-stage renal disease-a national registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1564-1571. doi:10.1093/ndt/gfx291
 18. Zhan X, Yang M, Chen Y, Zhang L, Yan C, Wang Y. Comparison of risk of stroke in patients treated with peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2019;41(1):650-656. doi: 10.1080/0886022X.2019.1632210
 19. Findlay MD, Thomson PC, MacIsaac R, et al. Risk factors and outcome of stroke in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2016; 30(8):918-924. doi:10.1111/ctr.12765
 20. Doehner W, Ural D, Haessler KG, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):199-215. doi:10.1002/ejhf.1100
 21. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):441-451. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014
 22. Ding WY, Gupta D, Lip GYH. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart.* 2020;106(19):1463-1468. doi:10.1136/heartjnl-2020-316977
 23. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):823-833. doi:10.1016/S1474-4422(14)70026-2
 24. Apostolov EO, Ok E, Burns S, et al. Carbamylated-oxidized LDL: proatherosclerotic effects on endothelial cells and macrophages. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(12):878-892. doi:10.5551/jat.14035
 25. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.*

- 2006;19(4):317-322. doi:10.1111/j.1525-139X.2006.00179.x
26. Jono S, McKee MD, Murry CE, *et al.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000; 87(7):E10-E17. doi:10.1161/01.res.87.7.e10
 27. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, *et al.* Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(1):147-158. doi:10.1681/ASN.2018050462
 28. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(8):2511-2520. doi:10.1681/ASN.2016060704
 29. Chang TI, Tabada GH, Yang J, Tan TC, Go AS. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2016;34(2):244-252. doi:10.1097/HJH.0000000000000779
 30. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, *et al.* Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Hypertension.* 2017;70(1):148-157. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09023
 31. Wetmore JB, Herzog CA, Sexter A, Gilbertson DT, Liu J, Kasner SE. Outcomes Following Ischemic Stroke in Older Patients With CKD Stages 4 and 5: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(6):784-793. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.021
 32. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, *et al.* Intravenous thrombolysis in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2020;95(2):e121-e130. doi:10.1212/WNL.00000000000009756
 33. Jeon JP, Chen CH, Tsuang FY, *et al.* Impact of renal impairment on short-term outcomes following endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2022;17(7):733-745. doi:10.1177/17474930211047337
 34. Saeed F, Adil MM, Vidal GA, *et al.* Outcomes of transient ischemic attack in maintenance dialysis patients and those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):128-132. doi:10.1093/ndt/gfv246
 35. Synhaeve NE, van Alebeek ME, Arntz RM, *et al.* Kidney Dysfunction Increases Mortality and Incident Events after Young Stroke: The FUTURE Study. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):224-231. doi:10.1159/000444683
 36. Beuscher VD, Sprügel MI, Gerner ST, *et al.* Chronic Kidney Disease and Clinical Outcomes in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(8):104802. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104802
 37. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, *et al.* Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. *Stroke.* 2017;48(7):1862-1868. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016771
 38. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, *et al.* Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive*

- Care Med.* 2019;45(11):1570-1579. doi:10.1007/s00134-019-05755-2
39. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, *et al.* Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020;294(3):660-668. doi:10.1148/radiol.2019192094
 40. Bosserd M, Martus P, Tauber R, *et al.* Serum creatinine baseline fluctuation and acute kidney injury after intravenous or intra-arterial contrast agent administration-an intraindividual comparison as part of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1191-1194. doi:10.1093/ndt/gfac013
 41. de Laforcade L, Bobot M, Bellin MF, *et al.* Kidney and contrast media: Common viewpoint of the French Nephrology societies (SFNDT, FIRN, CJN) and the French Radiological Society (SFR) following ESUR guidelines. *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(3):131-139. doi:10.1016/j.diii.2021.01.007
 42. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, *et al.* Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378(7):603-614. doi:10.1056/NEJMoa1710933
 43. Huang C, Li SX, Mahajan S, *et al.* Development and Validation of a Model for Predicting the Risk of Acute Kidney Injury Associated With Contrast Volume Levels During Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1916021. Published 2019 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16021
 44. Yuan N, Latif K, Botting PG, *et al.* Refining Safe Contrast Limits for Preventing Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018890. doi:10.1161/JAHA.120.018890
 45. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, *et al.* Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort [published correction appears in *Radiology.* 2010 Apr;255(1):308]. *Radiology.* 2007;245(1):168-175. doi:10.1148/radiol.2451070353
 46. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):223-230. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5284
 47. De La Mata NL, Masson P, Al-Shahi Salman R, Kelly PJ, Webster AC. Death From Stroke in End-Stage Kidney Disease. *Stroke.* 2019;50(2):487-490. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023644
 48. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, *et al.* Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1058-1066. doi:10.1053/j.ajkd.2005.02.028
 49. Kurella Tamura M, Meyer JB, Saxena AB, Huh JW, Wadley VG, Schiller B. Prevalence and significance of stroke symptoms among patients receiving maintenance dialysis. *Neurology.* 2012;79(10):981-987. doi:10.1212/WNL.0b013e31826845e9
 50. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et*

- al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. doi: 10.1161/STR.0000000000000215]. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
51. Chen CH, Hsieh HC, Sung SF, *et al.* 2019 taiwan stroke society guideline for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients. *Formosan Journal of Stroke*. 2019;1:1-22
52. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, *et al.* Influence of Renal Impairment on Outcome for Thrombolysis-Treated Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) Post Hoc Analysis. *Stroke*. 2017;48(9):2605-2609. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017808
53. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, *et al.* Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1465-1466. doi: 10.1056/NEJMc1801548]. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa1515510
54. Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.* 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(9958):1929-1935. doi:10.1016/S0140-6736(14)60584-5
55. Palacio S, Gonzales NR, Sangha NS, Birnbaum LA, Hart RG. Thrombolysis for acute stroke in hemodialysis: international survey of expert opinion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1089-1093. doi:10.2215/CJN.10481110
56. Egashira S, Koga M, Toyoda K. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):446. Published 2022 Dec 9. doi:10.3390/jcdd9120446
57. Tariq N, Adil MM, Saeed F, Chaudhry SA, Qureshi AI. Outcomes of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke in dialysis-dependent patients in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):e354-e359. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.016
58. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, *et al.* Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020;396(10262):1574-1584. doi:10.1016/S0140-6736(20)32163-2
59. Miwa K, Koga M, Jensen M, *et al.* Alteplase for Stroke With Unknown Onset Time in Chronic Kidney Disease: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *Stroke*. 2022;53(11):3295-3303. doi:10.1161/STROKEAHA.122.039086
60. 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(24):2285-2295. doi:10.1056/

- NEJMoa1415061
61. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al.* Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
62. Laible M, Möhlenbruch MA, Pfaff J, *et al.* Influence of Renal Function on Treatment Results after Stroke Thrombectomy. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(5-6):351-358. doi:10.1159/000481147
63. Xiao L, Ma M, Gu M, *et al.* Renal impairment on clinical outcomes following endovascular recanalization. *Neurology.* 2020;94(5):e464-e473. doi:10.1212/WNL.00000000000008748
64. Sutherland LJ, Diprose WK, Wang MTM, Barber PA. Chronic Kidney Disease and Outcome Following Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104665. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104665
65. Chen KW, Chen CH, Lin YH, *et al.* Outcome of endovascular thrombectomy in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *J Neurointerv Surg.* 2023;15(e3):e337-e342. Published 2023 Dec 21. doi:10.1136/jnis-2022-019666
66. Chu YT, Lee KP, Chen CH, *et al.* Contrast-Induced Encephalopathy After Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(12):3756-3759. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031518
67. Laible M, Jenetzky E, Möhlenbruch MA, *et al.* Renal Impairment Is Associated with Intracerebral Hemorrhage after Mechanical Thrombectomy in Vertebrobasilar Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2019;47(1-2):48-56. doi:10.1159/000497070
68. Wu S, Yuan R, Wang Y, *et al.* Early Prediction of Malignant Brain Edema After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(12):2918-2927. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022001
69. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):949-958. doi:10.1016/S1474-4422(09)70224-8
70. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, *et al.* Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):647-666. doi:10.1007/s12028-020-00959-7
71. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke.* 1998;29(8):1550-1555. doi:10.1161/01.str.29.8.1550
72. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A, Menzel M, Grond S, Soukup J. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients - a randomized clinical trial [ISRCTN62699180]. *Crit Care.* 2005;9(5):R530-R540. doi:10.1186/cc3767
73. Kochanek PM, Adelson PD, Rosario BL, *et al.* Comparison of Intracranial Pressure Measurements Before and After Hypertonic Saline or Mannitol Treatment in Children With Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e220891. Published 2022 Mar 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.0891
74. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in

- patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*. 2002;33(1):136-140. doi:10.1161/hs0102.100877
75. Kim JH, Jeong H, Choo YH, *et al*. Optimizing Mannitol Use in Managing Increased Intracranial Pressure: A Comprehensive Review of Recent Research and Clinical Experiences. *Korean J Neurotrauma*. 2023; 19(2):162-176. Published 2023 Jun 20. doi: 10.13004/kjnt.2023.19.e25
 76. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, *et al*. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1289-1301. doi: 10.1093/ndt/gfab197
 77. Vanent KN, Leasure AC, Acosta JN, *et al*. Association of Chronic Kidney Disease With Risk of Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2022;79(9):911-918. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2299
 78. Davenport A, Honore PM. Continuous renal replacement therapy under special conditions like sepsis, burn, cardiac failure, neurotrauma, and liver failure. *Semin Dial*. 2021;34(6):457-471. doi:10.1111/sdi.13002
 79. Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Crit Care*. 2014; 18(3):225. Published 2014 Jun 5. doi:10.1186/cc13907
 80. Davenport A. Practical guidance for dialyzing a hemodialysis patient following acute brain injury. *Hemodial Int*. 2008;12(3):307-312. doi:10.1111/j.1542-4758.2008.00271.x
 81. Lin CM, Lin JW, Tsai JT, *et al*. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008; 101:141-144. doi:10.1007/978-3-211-78205-7_24
 82. Parsons AD, Sanscrainte C, Leone A, Griep DW, Rahme R. Dialysis Disequilibrium Syndrome and Intracranial Pressure Fluctuations in Neurosurgical Patients Undergoing Renal Replacement Therapy: Systematic Review and Pooled Analysis. *World Neurosurg*. 2023;170:2-6. doi:10.1016/j.wneu.2022.11.142
 83. Matsui T, Nakagawa T, Kikuchi H, Horio H, Hashimura K. The Effect of Continuous Renal Replacement Therapy with the AN69ST Membrane on Inflammatory Markers and the Level of Consciousness of Hemodialysis Patients with Stroke: Comparison with Hemodialysis with Low Blood Flow Rate. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018;39(2-3):29-35. doi:10.2478/prilozi-2018-0039
 84. Morgan MC, Waller JL, Bollag WB, *et al*. Association of intermittent versus continuous hemodialysis modalities with mortality in the setting of acute stroke among patients with end-stage renal disease. *J Investig Med*. 2022; 70(7):1513-1519. doi:10.1136/jim-2022-002439
 85. Zhu X, Han Q, Xia L, Shang J, Yan X. Efficacy of two hemodialyses in patients with chronic renal failure complicated by massive intracerebral hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023;10(7):1186-1199. doi:10.1002/acn3.51800
 86. Wu VC, Huang TM, Shiao CC, *et al*. The hemodynamic effects during sustained low-efficiency dialysis versus continuous veno-venous hemofiltration for uremic patients with brain hemorrhage: a crossover study. *J Neurosurg*. 2013;119(5):1288-1295. doi:10.

- 3171/2013.4.JNS122102
87. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, Riddleston H, Gray LJ, Brunskill NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;251:177-182. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013
 88. Pallikadavath S, Ashton L, Brunskill NJ, Burton JO, Gray LJ, Major RW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(17):1953-1960. doi:10.1093/eurjpc/zwab132
 89. Gallagher H, Dumbleton J, Maishman T, *et al*. Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. *Trials*. 2022;23(1):331. Published 2022 Apr 21. doi: 10.1186/s13063-022-06132-z
 90. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, *et al*. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (2):CD008834. Published 2013 Feb 28. doi: 10.1002/14651858.CD008834.pub2
 91. Taliercio JJ, Nakhoul G, Mehdi A, *et al*. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Mortality, Cardiovascular Disease, and Kidney Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med*. 2022;4(11):100547. Published 2022 Oct 4. doi:10.1016/j.xkme.2022.100547
 92. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, *et al*. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2023 Sep 26;148(13):e148. doi: 10.1161/CIR.0000000000001183] [published correction appears in *Circulation*. 2023 Dec 5;148(23):e186. doi: 10.1161/CIR.0000000000001195]. *Circulation*. 2023; 148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168
 93. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1
 94. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al*. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2262]. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1105594
 95. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951-959. doi:10.1378/chest.15-1719
 96. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877]. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 97. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ,

- et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
98. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
99. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
100. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, *et al.* Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):181-189. doi:10.7326/M19-0087
101. Glund S, Stangier J, van Ryn J, *et al.* Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(1):41-54. doi:10.1007/s40262-016-0417-0
102. Law MM, Tan SJ, Wong MCG, Toussaint ND. Atrial Fibrillation in Kidney Failure: Challenges in Risk Assessment and Anticoagulation Management. *Kidney Med.* 2023;5(9):100690. Published 2023 Jun 19. doi:10.1016/j.xkme.2023.100690
103. Chong DT, Andreotti F, Verhamme P, *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients with Atrial Fibrillation: Consensus Recommendations by the Asian Pacific Society of Cardiology on Strategies for Thrombotic and Bleeding Risk Management. *Eur Cardiol.* 2021;16:e23. Published 2021 May 28. doi:10.15420/scr.2020.43
104. Steffel J, Collins R, Antz M, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157]. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065
105. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, *et al.* Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33(6):737-746. doi:10.1016/j.cjca.2017.02.004
106. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, *et al.* Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 2014;311(9):919-928. doi:10.1001/jama.2014.1334
107. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, *et al.* Renal Function, Time in Therapeutic Range and Outcomes in Warfarin-Treated Atrial Fibrillation Patients: A Retrospective Analysis of Nationwide Registries. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2291-2299. doi:10.1160/TH17-03-0198
108. Yang F, Hellyer JA, Than C, *et al.* Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart.* 2017;103(11):818-826. doi:10.1136/heartjnl-2016-309266
109. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03987711>. Access date on 2024/02/12.

110. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification. *Am J Med.* 2016; 129(6):635.e1-635.e6354. doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.032
111. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, *et al.* Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):186-196. doi:10.1681/ASN.2019060579
112. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, *et al.* Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States [published correction appears in *Circulation.* 2018 Oct 9;138(15):e425. doi: 10.1161/CIR.0000000000000620]. *Circulation.* 2018;138(15):1519-1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
113. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2020;223:3-11. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.010
114. Okumura K, Akao M, Yoshida T, *et al.* Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1735-1745. doi:10.1056/NEJMoa2012883
115. Lin YC, Chen BL, Shih CM, *et al.* Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249940. Published 2021 Apr 8. doi:10.1371/journal.pone.0249940
116. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, *et al.* Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-1745. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990
117. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023;147(4):296-309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779
118. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2243-2250. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.048
119. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, *et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024-2031. doi:10.1016/S0140-6736(03)13638-0
120. Holdaas H, Fellström B, Cole E, *et al.* Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study [published correction appears in *Am J Transplant.* 2006 Aug;6(8):1986]. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2929-2936. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x
121. Wanner C, Krane V, März W, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [published correction appears in *N Engl J*

- Med. 2005 Oct 13;353(15):1640]. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-248. doi:10.1056/NEJMoa043545
122. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1450]. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa0810177
123. Baigent C, Landray MJ, Reith C, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
124. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157(4):263-275. doi:10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007
125. Yan YL, Qiu B, Wang J, *et al.* High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(5):e006886. Published 2015 May 15. doi:10.1136/bmjopen-2014-006886
126. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, *et al.* Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):829-839. doi:10.1016/S2213-8587(16)30156-5
127. Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(3):e1. doi:10.1016/j.kisu.2017.10.001
128. Chen PS, Lee M, Tang SC, *et al.* 2022 focused update of the 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients: Coronary artery disease, peripheral artery disease and ischemic stroke. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(8):1363-1370. doi:10.1016/j.jfma.2022.03.001
129. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, *et al.* The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [published correction appears in *Clin Trials.* 2017 Apr;14(2):222. doi: 10.1177/1740774517695238]. *Clin Trials.* 2014;11(5):532-546. doi:10.1177/1740774514537404
130. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, *et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377(25):2506. doi: 10.1056/NEJMx170008]. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
131. SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, *et al.* Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1921-1930. doi:

- 10.1056/NEJMoa1901281
132. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, *et al.* Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-2823. doi:10.1681/ASN.2017020148
133. Huo Y, Li J, Qin X, *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(13):1325-1335. doi:10.1001/jama.2015.2274
134. Xu X, Qin X, Li Y, *et al.* Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(10):1443-1450. doi:10.1001/jamainternmed.2016.4687
135. Li Y, Liang M, Jiang C, *et al.* Impact of achieved blood pressure on renal function decline and first stroke in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):409-417. doi:10.1093/ndt/gfx267
136. Neal B, MacMahon S. PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study): rationale and design. PROGRESS Management Committee [corrected] [published correction appears in *J Hypertens* 1996 Apr;14(4):535]. *J Hypertens.* 1995;13(12 Pt 2):1869-1873.
137. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published correction appears in *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1556] [published correction appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120]. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5
138. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, *et al.* Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2766-2772. doi:10.1681/ASN.2007020256
139. Benavente OR, White CL, Pearce L, *et al.* The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Int J Stroke.* 2011;6(2):164-175. doi:10.1111/j.1747-4949.2010.00573.x
140. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, *et al.* Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension.* 2016;67(1):63-69. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480
141. Peralta CA, McClure LA, Scherzer R, *et al.* Effect of Intensive Versus Usual Blood Pressure Control on Kidney Function Among Individuals With Prior Lacunar Stroke: A Post Hoc Analysis of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(6):584-591. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019657
142. Agarwal A, Cheung AK, Ma J, Cho M, Li M. Effect of Baseline Kidney Function on the Risk of Recurrent Stroke and on Effects of Intensive Blood Pressure Control in Patients With Previous Lacunar Stroke: A Post Hoc Analysis of the SPS3 Trial (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes). *J Am Heart Assoc.* 2019;8(16):e013098. doi:10.1161/JAHA.119.013098
143. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, *et*

- al.* Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(10):1498-1505. doi:10.1001/jamainternmed.2017.4377
144. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
145. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, *et al.* Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(5):1027-1036. doi:10.1016/j.kint.2018.12.025
146. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
147. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, *et al.* 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin.* 2022;38(3):225-325. doi:10.6515/ACS.202205_38(3).20220321A
148. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, *et al.* SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet.* 2023 Jan 14;401(10371):104. doi:10.1016/S0140-6736(23)00018-1]. *Lancet.* 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
149. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-1801. doi:10.1016/S0140-6736(22)02074-8
150. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
151. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073] [published correction appears in *Circulation.* 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097] [published correction appears in *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142]. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
152. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, *et al.* 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-S157. doi:10.2337/dc23-S009
153. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.*

- Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
154. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
155. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
156. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al.* Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967
157. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation.* 2019;140(9):739-750. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007
158. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
159. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, *et al.* Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(2):129-139. doi:10.1056/NEJMoa2030186
160. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, *et al.* Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
161. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, *et al.* Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2023;381:e074068. Published 2023 Apr 6. doi:10.1136/bmj-2022-074068
162. Rahman H, Khan SU, Lone AN, *et al.* Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(16):e030578. doi:10.1161/JAHA.123.030578
163. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
164. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
165. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
166. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, *et al.* Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med.* 2022;28(3):591-598. doi:10.1038/s41591-022-01707-4
167. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, *et al.*

- Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013650. Published 2021 Oct 25. doi:10.1002/14651858.CD013650.pub2
168. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1806-1812. doi:10.1210/clinem/dgad076
169. 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(9270):1729-1737.
170. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1660-1671. doi:10.1056/NEJMoa061752
171. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, *et al.* 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet.* 2006 Oct 7;368(9543):1238]. *Lancet.* 2006;368(9543):1239-1247. doi:10.1016/S0140-6736(06)69122-8
172. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, *et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):90. Nasser, H-C [corrected to Nahser, H-C]]. *Lancet.* 2010;375(9719):985-997. doi:10.1016/S0140-6736(10)60239-5
173. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Jul 29;363(5):498] [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):198]. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23. doi:10.1056/NEJMoa0912321
174. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, *et al.* Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1011-1020. doi:10.1056/NEJMoa1515706
175. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, *et al.* Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet.* 2021;398(10305):1065-1073. doi:10.1016/S0140-6736(21)01910-3
176. Gruberg L, Jeremias A, Rundback JH, *et al.* Impact of glomerular filtration rate on clinical outcomes after carotid artery revascularization in 11,832 patients from the CARE registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(2):246-254. doi:10.1002/ccd.25101
177. Adil MM, Saeed F, Chaudhary SA, Malik A, Qureshi AI. Comparative Outcomes of Carotid Artery Stent Placement and Carotid Endarterectomy in Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(7):1721-1727. doi:10.1016/j.jstrokecerebr

- ovasdis.2016.03.040
178. Yuo TH, Sidaoui J, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Revascularization of asymptomatic carotid stenosis is not appropriate in patients on dialysis. *J Vasc Surg.* 2015;61(3):670-674. doi:10.1016/j.jvs.2014.10.002
 179. Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, *et al.* Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):145-152. doi:10.1681/ASN.2009030287
 180. Sidawy AN, Aidinian G, Johnson ON 3rd, White PW, DeZee KJ, Henderson WG. Effect of chronic renal insufficiency on outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008;48(6):1423-1430. doi:10.1016/j.jvs.2008.07.006
 181. Patel AR, Dombrovskiy VY, Vogel TR. A contemporary evaluation of carotid endarterectomy outcomes in patients with chronic kidney disease in the United States. *Vascular.* 2017;25(5):459-465. doi:10.1177/1708538117691430
 182. Klarin D, Lancaster RT, Ergul E, *et al.* Perioperative and long-term impact of chronic kidney disease on carotid artery interventions. *J Vasc Surg.* 2016;64(5):1295-1302. doi:10.1016/j.jvs.2016.04.038
 183. Cooper M, Arhuidese IJ, Obeid T, Hicks CW, Canner J, Malas MB. Perioperative and Long-term Outcomes After Carotid Endarterectomy in Hemodialysis Patients. *JAMA Surg.* 2016;151(10):947-952. doi:10.1001/jamasurg.2016.1504
 184. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, *et al.* 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke.* 2021 Jul;52(7):e483-e484. doi:10.1161/STR.0000000000000383]. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375
 185. Drawz PE, Beddhu S, Bignall ONR 2nd, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(3):311-327. doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.013
 186. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1565-1574. doi:10.2215/CJN.02250409
 187. Conley MM, McFarlane CM, Johnson DW, Kelly JT, Campbell KL, MacLaughlin HL. Interventions for weight loss in people with chronic kidney disease who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013119. Published 2021 Mar 30. doi:10.1002/14651858.CD013119.pub2
 188. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, *et al.* Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2015;6(1):37-49. doi:10.1159/000437277
 189. Park J, Jin DC, Molnar MZ, *et al.* Mortality predictability of body size and muscle mass surrogates in Asian vs white and African American hemodialysis patients. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(5):479-486. doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.025
 190. Park J, Ahmadi SF, Streja E, *et al.* Obesity

- paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):415-425. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.005
191. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, *et al.* Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):412-424. doi:10.1053/j.ajkd.2014.09.016
192. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(6):1349-1354. doi:10.1681/ASN.V561349
193. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med.* 1992;152(10):2082-2088.
194. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, *et al.* Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(5):1100-1107. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024449
195. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, *et al.* Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(9):2265-2273. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.016
196. Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, *et al.* Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40(4):1296-1303. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520882
197. Wakasugi M, Yokoseki A, Wada M, *et al.* Stroke incidence and chronic kidney disease: A hospital-based prospective cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2022;27(7):577-587. doi:10.1111/nep.14049
198. Song TJ, Kim J, Lee HS, *et al.* Distribution of cerebral microbleeds determines their association with impaired kidney function. *J Clin Neurol.* 2014;10(3):222-228. doi:10.3988/jcn.2014.10.3.222
199. Marini S, Georgakis MK, Anderson CD. Interactions Between Kidney Function and Cerebrovascular Disease: Vessel Pathology That Fires Together Wires Together. *Front Neurol.* 2021;12:785273. Published 2021 Nov 24. doi:10.3389/fneur.2021.785273
200. Vanent K, Rivier C, Matouk C, *et al.* Chronic kidney disease and risk of intracerebral hemorrhage: The Role of Hypertension as a Mediator (S34.004). *Neurology.* 2024; 102(17_supplement_1). doi:10.1212/wnl.000000000205783
201. Nakamura H, Hiu T, Yamamoto Y, Oda S, Izumo T, Matsuo T. Current status of stroke in hemodialysis patients on a remote island. *PLoS One.* 2023;18(9):e0288731. Published 2023 Sep 8. doi:10.1371/journal.pone.0288731
202. Xu M, Lei C, Liu M, Liu J, Tan G, Li D. Influence of End-Stage Renal Disease on Hematoma Volume and Intraventricular Hemorrhage in Patients with Intracerebral Hemorrhage: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2016;75(1-2):33-40. doi:10.1159/000442572
203. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):991-996. doi:10.1053/ajkd.1998.v31.pm963

- 1844
204. Sakamoto N, Ishikawa E, Aoki K, Uemae Y, Komatsu Y, Matsumura A. Clinical outcomes of intracerebral hemorrhage in hemodialysis patients. *World Neurosurg.* 2014;81(3-4):538-542. doi:10.1016/j.wneu.2013.10.033
205. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, *et al.* Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013;20(9):1277-1283. doi:10.1111/ene.12180
206. Wang X, Arima H, Heeley E, *et al.* Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study. *Hypertension.* 2015;65(5):1026-1032. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05044
207. Li Q, Warren AD, Qureshi AI, *et al.* Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol.* 2020; 88(2):388-395. doi:10.1002/ana.25793
208. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, *et al.* 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2022;53(7):e282-e361. doi:10.1161/STR.0000000000000407
209. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in *J Hypertens.* 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621]. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
210. Zheng D, Sato S, Arima H, *et al.* Estimated GFR and the Effect of Intensive Blood Pressure Lowering After Acute Intracerebral Hemorrhage. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):94-102. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.020
211. Fukuda-Doi M, Yamamoto H, Koga M, *et al.* Impact of Renal Impairment on Intensive Blood-Pressure-Lowering Therapy and Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: Results From ATACH-2. *Neurology.* 2021;97(9):e913-e921. doi:10.1212/WNL.0000000000012442
212. Gadde S, Kalluru R, Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus.* 2022;14(8):e27753. Published 2022 Aug 7. doi:10.7759/cureus.27753
213. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, *et al.* Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202175. Published 2020 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175
214. Writing Committee Members, Joglar JA, Chung MK, *et al.* 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice

- Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2024 Mar 5;83(9):959. doi: 10.1016/j.jacc.2024.01.020] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun 25;83(25):2714. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.033]. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(1):109-279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017
215. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, *et al*. Emergency Visits for Oral Anticoagulant Bleeding. *J Gen Intern Med*. 2020;35(1):371-373. doi:10.1007/s11606-019-05391-y
216. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(6):1474-1483. doi:10.1681/ASN.2020111566
217. Lim TW, Camm AJ, Virdone S, *et al*. Predictors of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: Insights from the GARFIELD-AF and ORBIT-AF registries. *Clin Cardiol*. 2023;46(11):1398-1407. doi: 10.1002/clc.24109
218. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, *et al*. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):2987-3001. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.061
219. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, *et al*. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441. doi:10.1056/NEJMoa1707278
220. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, *et al*. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2240145. Published 2022 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.40145
221. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, *et al*. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1745-1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040
222. Dobesh PP, Fermann GJ, Christoph MJ, *et al*. Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(6):102192. Published 2023 Aug 30. doi:10.1016/j.rpth.2023.102192
223. Tan Y, Gu Y, Zhao Y, Lu Y, Liu X, Zhao Y. Effects of Hemodialysis on Prognosis in Individuals with Comorbid ERS and ICH: A Retrospective Single-Center Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(5):105686. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105686
224. Hsieh CY, Chen CH, Wu AB, Tseng CC. Comparative outcomes between hemo- and peritoneal dialysis patients with acute intracerebral hemorrhage. *Am J Nephrol*. 2010;32(1):31-37. doi:10.1159/000312228
225. Shen JI, Mitani AA, Chang TI, Winkelmayer WC. Use and safety of heparin-free maintenance hemodialysis in the USA. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1589-1602. doi:10.1093/ndt/gft067
226. Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y. The Crosstalk between Nephropathy and Coagulation Disorder: Pathogenesis, Treatment, and Dilemmas. *J Am Soc Nephrol*.

- 2023;34(11):1793-1811. doi:10.1681/ASN.000000000000199
227. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet*. 1984;2(8408):887-890. doi:10.1016/s0140-6736(84)90652-4
228. Canavese C, Salomone M, Pacitti A, Mangiarotti G, Calitri V. Reduced response of uraemic bleeding time to repeated doses of desmopressin. *Lancet*. 1985;1(8433):867-868. doi:10.1016/s0140-6736(85)92225-1
229. Jacquot C, Masselot JP, Berthelot JM, Peterlongo F, Castaigne JP. Addition of desmopressin to recombinant human erythropoietin in treatment of haemostatic defect of uraemia. *Lancet*. 1988;1(8582):420. doi:10.1016/s0140-6736(88)91217-2
230. Ma TK, Chow KM, Kwan BC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(4):316-321. doi:10.1111/nep.12762
231. Alameel T, West M. Tranexamic Acid treatment of life-threatening hematuria in polycystic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2011;2011:203579. doi:10.4061/2011/203579
232. Sabovic M, Lavre J, Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1388-1391. doi:10.1093/ndt/gfg117
233. Bhat A, Bhowmik DM, Vibha D, Dogra M, Agarwal SK. Tranexamic acid overdose-induced generalized seizure in renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):130-132. doi:10.4103/1319-2442.124529
234. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, *et al*. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(8):820-829. doi:10.1212/WNL.0000000000004259
235. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, *et al*. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904-912. doi:10.1001/jama.2015.10082
236. Cochrane A, Chen C, Stephen J, *et al*. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD012144. Published 2023 Jan 26. doi:10.1002/14651858.CD012144.pub3
237. Al-Shahi Salman R, Stephen J, Tierney JF, *et al*. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1140-1149. doi:10.1016/S1474-4422(23)00315-0
238. Ivany E, Ritchie LA, Lip GYH, Lotto RR, Werring DJ, Lane DA. Effectiveness and Safety of Antithrombotic Medication in Patients With Atrial Fibrillation and Intracranial Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2022;53(10):3035-3046. doi:10.1161/STROKEAHA.122.038752
239. Zheng RJ, Wang Y, Tang JN, Duan JY, Yuan MY, Zhang JY. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;

- 79(2):e145-e152. Published 2022 Feb 1. doi: 10.1097/FJC.0000000000001183
240. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, *et al.* Effect of SGLT2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation in Diabetic Kidney Disease: Results From the CREDENCE Trial and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(5):1545-1556. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031623
241. Liu C, Han S, Cui K, Wang F. Efficacy and safety of patients with chronic kidney disease undergoing left atrial appendage closure for atrial fibrillation. *PLoS One*. 2023;18(10):e0287928. Published 2023 Oct 26. doi:10.1371/journal.pone.0287928
242. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1596]. *Lancet*. 2009; 374(9689):534-542. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X
243. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1186]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029
244. Khan MZ, Shatla I, Darden D, *et al.* Intracranial bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous left atrial appendage occlusion: Insights from National Inpatient Sample 2016-2020. *Heart Rhythm O2*. 2023;4(7):433-439. Published 2023 Jun 8. doi:10.1016/j.hroo.2023.06.002
245. Moliner-Abós C, Albertí-Vall B, Millan-Álvarez X, *et al.* Left atrial appendage occlusion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: An observational study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(2): 107481. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107481
246. Liu CH, Wu YL, Hsu CC, Lee TH. Early Antiplatelet Resumption and the Risks of Major Bleeding After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2023;54(2):537-545. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040500

2024 Stroke Treatment Guidelines for Stroke Patients with Chronic Kidney Disease by Taiwan Stroke Society and Taiwan Society of Nephrology

Jia-Hung Chen¹, Yi Liu², Wen-Yi Huang³, Chih-Hao Chen⁴, Nien-Chen Liao⁵, Thomas Tao-Min Huang⁶, Jia-Jung Lee⁷, Szu-Yu Pan⁸, Hsin-Hsu Wu⁹, Hung-Yu Huang¹⁰, Na-Fang Chi¹¹, Li-Kai Tsai⁴, Li-Ming Lien¹², Szu-Chun Hung¹³, Lung Chan¹, and Taiwan Stroke Society and Taiwan Society of Nephrology Guideline Consensus Group

¹Department of Neurology, Shuang-Ho Hospital, Taipei Medical University; College of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan.

²Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taiwan.

³Department of Neurology, Chang Gung University, College of Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung Branch, Taiwan.

⁴Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taiwan.

⁵Department of Neurology, Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taiwan.

⁶Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taiwan.

⁷Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Taiwan.

⁸Department of Integrated Diagnostics and Therapeutics, National Taiwan University Hospital, Taiwan.

⁹Kidney Research Center, Department of Nephrology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital; Department of Medicine, Chang Gung University, Taiwan.

¹⁰Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taiwan.

¹¹Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan.

¹²Department of Neurology, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taiwan.

¹³Division of Nephrology, Taipei Tzu Chi Hospital, Taiwan.

ABSTRACT

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Taiwan is keep increasing. These CKD patients often have multiple comorbidities and therefore also have a higher risk of stroke. In the past, we did not have a consensus in CKD and stroke treatment guidelines. On the behalf of Taiwan Society of Nephrology and Taiwan Stroke Society, a consensus group including nephrologists and stroke neurologists focused on the epidemiology, pathophysiology, acute stroke management, kidney replacement therapy in acute stroke, primary and secondary prevention strategies in both ischemic and hemorrhagic stroke in CKD. The recommendation level is based on the American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) treatment guidelines: the class of recommendation (COR) is divided into I, IIa, IIb, III, and the level of evidence [LOE] is divided into A, B-R, B-NR, C-LD, C-EO. The level of evidence provides treatment recommendations, hoping to help all the medical staff in managing CKD and stroke patients.

Keywords: Stroke, chronic kidney disease, dialysis, thrombolysis, endovascular thrombectomy.