

# 2020台灣腦中風學會腦血管疾病血脂異常治療指引

李孟<sup>1</sup>、湯頌君<sup>2</sup>、鍾芷萍<sup>3</sup>、陳龍<sup>4</sup>、周中興<sup>5</sup>、謝鎮陽<sup>6</sup>、林宏昇<sup>7</sup>、  
李怡慧<sup>3</sup>、陳右緯<sup>8</sup>、傅維仁<sup>9</sup>、李俊泰<sup>5</sup>、連立明<sup>10</sup>、胡朝榮<sup>4</sup>、鄭建興<sup>2</sup>、  
台灣腦中風學會腦血管疾病的血脂異常治療指引共識小組

<sup>1</sup>嘉義長庚醫院神經內科

<sup>2</sup>臺大醫院神經部

<sup>3</sup>臺北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

<sup>4</sup>雙和醫院神經內科

<sup>5</sup>三軍總醫院神經部

<sup>6</sup>臺南新樓醫院神經科

<sup>7</sup>高雄長庚醫院神經內科

<sup>8</sup>聯新國際醫院神經科

<sup>9</sup>臺北馬偕醫院神經科

<sup>10</sup>新光醫院神經科

## 摘 要

觀察型研究發現，血中總膽固醇與或低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein cholesterol [ LDL-C ])的濃度升高，和腦中風的風險增加有相關性，特別是與大動脈粥狀硬化相關的缺血性腦中風。如果有血脂異常，無論是否使用藥物治療都應進行生活型態改善。對於動脈粥狀硬化相關或非動脈粥狀硬化相關但合併有冠狀動脈疾病的缺血性腦中風或短暫性腦缺血(transient ischemic attack [ TIA ])的病人，應使用高強效或中強效statin治療以預防未來發生的主要心血管事件，必要時可合併ezetimibe，來降低LDL-C <70 mg/dL，且急性期過後持續使用statin是合理的。急性缺血性腦中風或TIA病人，如LDL-C >100 mg/dL或中風前有使用statin，於急性期住院期間使用statin是合理的。對於症狀性頸動脈狹窄或顱內動脈狹窄病人，控制LDL-C <70 mg/dL是合理的。對於無症狀頸動脈狹窄或顱內動脈狹窄病人，控制LDL-C <100 mg/dL是合理的。

關鍵詞：dyslipidemia, low density lipoprotein cholesterol, lipids, statins, stroke

## 前 言

血脂異常是導致腦中風重要的危險因子之一，且可藉由使用降血脂藥物如statin來降低腦中風的風險<sup>1</sup>。雖然台灣已有針對心血管疾病等高風險族群的血脂異常相關的治療指引<sup>1</sup>，但之前並沒有專門針對血脂異常與腦中風的相關指引。本篇治療指引將依序介紹血脂異常與

腦中風的背景與流行病學，生活型態改善，降血脂藥物與中風預防，急性腦中風的血脂異常治療，頸動脈和顱內動脈狹窄病人之血脂異常治療，以及各種降血脂藥物的藥理作用、副作用、健保規定。本次指引實證引用，根據AHA/ACC/HRS依建議強度(Class of Recommendation [ COR ])分為Class I、IIa、IIb與III及依證據品質(Level of Evidence [ LOE ])分為A、B-R、

B-NR、C-LD與C-EO。

## 1. 血脂異常與腦中風：背景與流行病學

由於生活飲食習慣的改變，血脂異常在台灣的盛行率有逐年升高的趨勢<sup>1</sup>。由39家醫院納入30,599位急性腦中風病患的台灣腦中風登錄研究中發現，將近一半(49.4%)的缺血性腦中風病患血脂異常的情形<sup>2</sup>。由此顯示，了解在台灣人中血脂異常和血管病變之間的關係與如何因應是重要的。

臨床上常測量的血脂成分包含總膽固醇(total cholesterol)、低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein cholesterol [LDL-C])、高密度脂蛋白膽固醇(high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C])與三酸甘油酯(triglyceride [TG])。血脂異常通常指的是血中總膽固醇、LDL-C或TG的含量過高(高血脂[hyperlipidemia])，或是HDL-C的含量過低<sup>3</sup>。血中總膽固醇與LDL-C的含量過高是最常被討論的血脂異常，和心血管疾病與腦中風之間的關係也是較被確定的<sup>3-6</sup>。

高血脂造成的病理是血管粥狀硬化(atherosclerosis)，因此與冠狀動脈粥狀硬化密切相關的冠狀動脈疾病(coronary artery disease)有著密切而正向的劑量效應關係<sup>3</sup>，但高血脂與腦中風之間的關係是較錯綜複雜的，這和腦中風是一種有各式各樣機轉與病因的疾病(heterogeneous disease)有關<sup>4,7</sup>。腦中風分為缺血性與出血性，而動脈粥狀硬化只佔缺血性腦中風發生原因不到一半的比例<sup>7</sup>。在大部分的流行病學研究結果觀察到，總膽固醇與LDL-C的血中濃度和缺血性中風的發生率為正相關，但卻和出血性中風為負相關<sup>4</sup>。

### 1.1 血脂異常與缺血性腦中風

高血脂和缺血性腦中風之間的正向關係，並沒有像和冠心病疾病之間一樣的顯著，甚

至在少數研究是沒有相關性的<sup>4</sup>。這可能是因為高血脂和不同原因造成的缺血性腦中風有不同強度的相關性，而在早期大型的血脂流行病學研究中並沒有針對不同病因的缺血性腦中風亞型分別作分析。缺血性腦中風最常見的三種病因分別是大動脈粥狀硬化(large artery atherosclerosis [LAA])、心因性血栓(cardioembolism [CE])與小血管阻塞(small vessel occlusion [SVO])；或稱小洞性腦梗塞[lacunar infarction])<sup>7</sup>。近期的大型流行病學研究結果發現在這些病因之中，總膽固醇與LDL-C的血中含量高和LAA的缺血性腦中風有顯著正相關。在法國的研究，每增加35.9 mg/dL的LDL-C，造成LAA腦中風的勝算比(odds ratio [OR])為1.74，95%信賴區間(confidence interval [CI])為1.02-2.98。在日本的研究，血中LDL-C >150 mg/dL與<102 mg/dL的人比起來，造成LAA腦中風的OR為2.84(95%CI=1.17-6.93)<sup>4,8-10</sup>。總膽固醇與LDL-C的血中含量高和SVO的發生也有著正向關係的觀察結果，但是各個族群的研究結果較不一致。在法國的研究，每增加35.9 mg/dL的LDL-C，造成SVO的OR為2.71(95%CI=1.60-4.55)；而在日本的研究，有正相關的趨勢但是無統計上的顯著意義，這可能和SVO腦中風的病理機轉不全是動脈粥狀硬化有關<sup>4,8,9</sup>。高血脂和CE造成的缺血性腦中風則無明顯相關<sup>4,8-10</sup>。

有許多其他的觀察研究可以來支持高血脂與LAA的腦血管疾病密切相關，包括LDL-C血中含量和頸動脈狹窄的嚴重度成正相關<sup>11</sup>。在大體病理研究發現，有顱內大動脈近端狹窄和無顱內大動脈近端狹窄的腦梗塞相比，在生前有顯著較高的血中總膽固醇含量<sup>12</sup>。

### 1.2 血脂異常與出血性腦中風

流行病學資料發現血中總膽固醇或LDL-C含量和出血性腦中風呈現顯著負相關<sup>4,13-15</sup>。包括歐美與亞洲地區的研究統合分析，1,430,141位受追蹤的受試者中有7,960例出血性腦中風

的發生，血中總膽固醇每升高38.7 mg/dL(約為1 mmol/L)，出血性腦中風發生的OR是0.85 (95%CI=0.80-0.91)，而血中LDL-C每升高38.7 mg/dL(約為1 mmol/L)，出血性腦中風發生的OR是0.90 (95%CI=0.77-1.05)<sup>13</sup>。涵蓋日本11個前瞻性研究的統合分析顯示，73,916位受試者於平均追蹤15年期間有34例出血性腦中風的發生，同樣發現血中總膽固醇量和出血性腦中風呈現顯著負相關，在血壓正常的狀況下(收縮壓<120 mmHg)，血中總膽固醇>220.4 mg/dL與<181.7 mg/dL的人相比，發生出血性腦中風的OR是0.35 (95%CI=0.13-0.95)<sup>15</sup>。近期中國的一個多中心前瞻性研究，針對96,043位無腦中風無心臟病史的民眾作為期九年的追蹤中發現，血中LDL-C <70 mg/dL的人和70-99 mg/dL的人相比有顯著較高的出血風險，血中LDL-C <50 mg/dL的風險比(hazard ratio [ HR ] )是2.69 (95%CI=2.03-3.57)，而50-69 mg/dL的HR是1.65 (95%CI=1.32-2.05)<sup>16</sup>。

### 1.3 總結

流行病學研究發現，血脂異常，尤其是血中總膽固醇與LDL-C的濃度升高，和腦中風有相關性，特別是與LAA相關的缺血性腦中風。

## 2. 生活型態調整

生活型態(lifestyle)是個體處在某種社會環境下長期的行為模式，受個體和環境共同影響。要改變生活型態，了解個案生活經驗、想法、擔憂、認知程度和每天會面對的環境是很重要的。經由飲食及生活型態改變對人體健康有益。

如果有血脂異常，無論是否使用藥物治療都應進行生活型態調整(lifestyle modification)。目前被廣為證實有效的生活型態調整包括：飲食營養、體重控制、常規運動及戒菸等。關於飲酒，雖有研究顯示適量飲酒，增加HDL-C數值，但卻也可能會增加TG數值或造成脂肪肝，

故不建議把飲酒當成血脂異常的生活型態調整方式。

### 2.1 飲食營養

日常飲食中若攝取過多比例的飽和脂肪酸、膽固醇和熱量，易造成血液中總膽固醇、LDL-C或TG濃度的增加。健康飲食習慣經由持久的飲食行為改變，可達到治療目的。

飲食營養調整可以改善心血管疾病的危險因子，包括高血脂<sup>17-21</sup>，進而預防臨床上心血管疾病的發生<sup>22</sup>。人類飲食文化和烹調方法多樣化和食材包羅萬有，不會只單吃一種食物。此類研究結果，無法推論出單一種食物對於血脂數值的影響，但我們可以從特定營養素的角度去運用飲食療法。近年來，對於飲食營養的研究，著重在飲食模式，如得舒飲食(dietary approaches to stop hypertension [ DASH ] )<sup>22</sup>及地中海飲食(Mediterranean diet)<sup>23-26</sup>等，而非強調單一種食物。

從一些世代研究及隨機研究，調整飲食中的營養素，如膽固醇、脂肪酸、纖維質以及糖分等，可以來影響血脂數值。多攝取水果、非澱粉類植物、蔬菜、豆類、堅果、全穀類、魚、家禽並減少攝取紅肉、加工肉品、精製碳水化合物及鹽份，能影響血壓、血脂和血糖，進而預防心血管事件<sup>27,28</sup>。

膽固醇：應注意每日膽固醇攝取量，對於已患有心血管或糖尿病之病人，膽固醇攝取量應更低<sup>29</sup>。

脂肪酸：在注意每天總熱量前提下，使用高比例不飽和脂肪酸的液態植物性油脂，來取代含高比例飽和脂肪酸的固態動物性油脂<sup>21,26</sup>。避免使用反式脂肪酸<sup>27,28</sup>。脂肪不宜超過總熱量的30%，但也不低於20%，主要來源最好是單元不飽和脂肪酸(如橄欖油)。多元不飽和脂肪酸(如油菜籽油、亞麻籽油)<10%，飽和脂肪酸量(如奶油、豬油、牛油)<7%，反式脂肪酸(如乳瑪琳)<1%的總熱量，可降低心血管疾病風險<sup>29,30</sup>。每週至少攝取2次魚肉(約300克)，其富含



eicosapentanoic acid (EPA)及docosahexanoic acid (DHA)，動物性n-3或稱 $\omega$ -3不飽和脂肪酸的魚肉。

纖維質：日常飲食選擇全穀類及高纖維食物。攝取每日5份以上蔬菜水果，加上6份以上的全穀、雜糧類(5-10克水溶性纖維)，可下降LDL-C。針對高危險的冠心病患者，建議每日攝取量要更多(10-25克水溶性纖維)，以強化降低LDL-C的效果<sup>29</sup>。

醣分：減少精製碳水化合物食用<sup>30-37</sup>。攝取過多的碳水化合物(超過45%-55%總熱量)對身體不好，且會有TG數值升高<sup>32,33,37,38</sup>。

食物烹調方式，建議燒烤、水煮、蒸煮，少用油炸的方式。

## 建議：

1. 飲食營養調整可以改善血脂異常，預防心血管疾病。(COR I、LOE A)
2. 減少飽和脂肪酸及反式脂肪酸的攝取，可以下降LDL-C，增加HDL-C。(COR I、LOE A)

## 2.2 運動

適當的運動可以影響心血管疾病危險因子，包括血壓、血糖(改善對胰島素的敏感度，提高肌肉組織利用葡萄糖)，也可以改善血脂數值(下降TG、增加HDL-C、部份研究也發現運動可以降低LDL-C)<sup>33,36,37,39-42</sup>。藉由運動改善血脂數值，幅度與運動量呈正相關。是降低心血管疾病發生重要且經濟的方法<sup>43,44</sup>。

運動對身心就有好處，但要強度中度以上、達到一定量(時間及運動頻率)的運動，才能達到改變血脂異常的效果。建議每個人應該選擇有興趣、合適的體能訓練種類與方式，持之以恆，達到個別的目標並加以維持。若是健康的個人運動前可不必經由醫療專業評估。若血脂異常患者合併有心血管疾病，美國心臟學會建議應先至醫院進行運動測試，觀察運動反應，依結果設計個人化的運動處方。運動過程，安全監控是必要的，即使穩定，也應定期

接受複檢。

目前證實可以達到血脂肪調控的運動主要有兩種：放鬆運動及有氧運動。

放鬆運動為利用關節伸展、呼吸調控及意識冥想，有助於平衡、敏捷、眼手協調和步態。如太極、瑜珈、划槳、運動球等。不過，對於放鬆運動的運動時間及運動頻率，目前未有明確的建議。

有氧運動為目前最廣為研究及推薦。為全身性、規律性的呼氣、吸氣，肌肉規律的緊張、放鬆相互交替的運動。臺灣心臟/高血壓學會及美國心臟學會建議每週運動3-4次，每次至少持續40鐘，進行中等強度的運動。若要達降低血脂，則要每天至少40分鐘。降低體重，建議每天要60-90分鐘<sup>45</sup>。

## 建議：

1. 中風後失能的病患，進行運動計劃前，應該考慮諮詢專業健康照護者。(COR IIb、LOE C)
2. 常規性運動以下降TG，增加HDL-C是合理的。(COR I、LOE A)
3. 每週運動3-4次，每次至少持續40鐘，進行中等強度以上的有氧運動以下降LDL-C及non-HDL-C是合理的。(COR IIa、LOE A)

## 2.3 體重控制

美國心臟學會、台灣心臟/高血壓學會指出身體質量指數(body mass index [ BMI ])以22.5-25.0 kg/m<sup>2</sup>為理想體重範圍(COR I、LOE B)，同時男性腰圍應<90公分，女性腰圍<80公分，以預防心血管疾病。如果超過理想體重範圍，即為過重或肥胖，常合併高TG和低HDL-C。經由限制飲食熱量與體能活動，減輕體重就可以明顯的改善<sup>30,46</sup>。

體重過重及內臟脂肪增加的腰部肥胖與高血脂相關，即使體重正常，內臟脂肪過多也會有代謝症候群及心血管疾病的發生。研究發現，體重下降能明顯改善血脂肪值<sup>30,39,40,46-49</sup>。

實證醫學已確認藉由限制飲食熱量(低熱量飲食)在6個月期間平均可以降低肥胖者8%的體重，減少腹部囤積的脂肪，腰圍可以縮小，改善血脂<sup>50</sup>。

### 建議：

1. 體重控制可以下降TG，增加HDL-C。(COR I、LOE A)
2. 身體質量指數維持在22.5-25.0 kg/m<sup>2</sup>理想範圍，同時男性腰圍<90公分，女性腰圍<80公分，以預防心血管疾病。(COR I、LOE A)

## 3. 降血脂藥物與中風預防

2018年一篇包含19個大型隨機臨床試驗的統合分析，對於已有動脈粥狀硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD])，包括急性冠心症、心肌梗塞病史、曾接受冠狀動脈或其他動脈再通術、及與動脈硬化相關的腦中風、TIA及周邊動脈疾病的病人使用降低LDL-C藥物(statin、ezetimibe、PCSK9 inhibitor)，結果顯示較強效力(包括使用statin比上沒使用statin；使用較強效的statin比上較弱的statin；或使用statin加上其他降膽固醇藥物比上單獨使用statin)的降LDL-C的治療方式，可降低腦中風相對發生危險性(relative risk [RR]) 19% (95%CI=0.77-0.86)<sup>51</sup>。

### 建議：

對於已有動脈粥狀硬化性心血管疾病(ASCVD)的病人，積極使用藥物降低LDL-C可減少腦中風發生率。(COR I、LOE A)

### 3.1 Statin 與腦中風預防

在包含24個隨機臨床試驗的統合分析顯示，使用statin對腦中風的初級預防可降低相對發生率19% (RR=0.81；95%CI=0.75-0.87)，每降低10%的LDL-C可減少7.5%的腦中風發生率，而每降低1 mmol/L (38.6 mg/dL)的LDL-C可

減少15%-21%的腦中風發生率<sup>10,52</sup>。

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)是第一個針對腦中風病患使用statin的大型隨機臨床試驗<sup>53</sup>。SPARCL試驗隨機將4,731位曾於6個月內發生非心因性腦中風或TIA，且LDL-C為100-190 mg/dL的病人分配到每天服用atorvastatin 80毫克或安慰劑。研究期間atorvastatin組與安慰劑組的平均LDL-C數值分別為73 mg/dL與129 mg/dL。經過約4.9年的追蹤，atorvastatin組的腦中風再發生率較低，5年發生率絕對值降低2.2% (HR=0.84；95%CI=0.71-0.99)。另一個大型的隨機臨床試驗Treat Stroke to Target (TST)，收錄缺血性中風後3個月或TIA在15天內，並伴隨有腦血管動脈粥狀硬化或者冠狀動脈疾病的個案，比較LDL-C控制在<70 mg/dL或在90-110 mg/dL之間兩組病患，總共收錄2,680位個案，平均追蹤3.5年<sup>54</sup>。研究期間積極控制組與對照組的平均LDL-C數值分別為65 mg/dL與96 mg/dL。積極控制組有24%使用高強效statin，76%使用中強效statin，且有41%合併使用ezetimibe。控制LDL-C<70 mg/dL相較於90-110 mg/dL可以有效的減少重大心血管事件發生(發生率絕對值降低2.4%；HR=0.78；95%CI=0.61-0.98)，並且沒有增加腦出血或者新診斷糖尿病發生率<sup>54</sup>。臺灣健保資料庫的分析顯示，缺血性腦中風同時併有糖尿病的患者使用中等效度的statin治療(例如每日simvastatin 20毫克)，比起強效的statin治療(例如每日atorvastatin 40毫克)，發生再次中風的比率較高(調整HR=2.03；95%CI=1.46-2.82)<sup>55</sup>。臺灣健保資料庫的分析也發現，已發生缺血性腦中風且接受statin治療的病人，即使在腦中風過後數個月因任何原因停掉statin，與持續服用statin比較，再次腦中風的機會增加42% (HR=1.42；95%CI=1.28-1.57)，但如果減低服用statin的強度與持續服用statin比較，並未增加再次腦中風的機會(HR=0.94；95%CI=0.78-1.12)<sup>56</sup>。

SPARCL試驗並不包含有心房顫動(atrial

fibrillation)的病人，因此statin對於中風同時合併有心房顫動的病患是否能降低再次腦中風並未曾在隨機臨床試驗中得到證實。台灣健保資料庫的分析顯示，缺血性腦中風同時合併有心房顫動的病患服用statin比起沒有服用statin並沒有較低的腦中風再次發生率，但卻有較低的死亡率<sup>57</sup>。

另外，SPARCL試驗顯示使用atorvastatin 80毫克的組別有較高的機會產生出血性腦中風(HR=1.68；95%CI=1.09-2.59)。後續的次分析顯示是否發生出血性腦中風與接受statin治療後的LDL-C數值無關，但如病人於試驗期間血壓>160/100 mmHg則較容易發生出血性腦中風<sup>58</sup>。SPARCL試驗也顯示出血性腦中風的病患服用statin，再次發生出血性腦中風的機會顯著升高(HR=5.65；95%CI=2.82-11.30)<sup>58</sup>。在一篇包含31個隨機臨床試驗的統合分析中，使用statin比起對照組並未增加顱內出血機會(HR=1.08；95%CI=0.88-1.32)，且顱內出血與治療後的LDL-C數值無關<sup>59</sup>。2020年發表的丹麥全國性研究顯示腦出血後使用statin比起沒有使用statin並不會增加再次腦出血的風險，而缺血性腦中風後使用statin比起沒有使用statin會降低未來發生腦出血的風險<sup>60</sup>。

## 建議：

1. 對於合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病的缺血性腦中風或TIA病人，使用高強效或中強效statin治療以預防未來發生的主要心血管事件，必要時可合併ezetimibe，治療目標LDL-C <70 mg/dL是合理的。(COR IIa、LOE A)
2. 對於未合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病的缺血性腦中風或TIA病人，使用statin治療來預防再次腦中風，治療目標LDL-C <100 mg/dL是合理的。(COR IIa、LOE A)
3. 對於缺血性腦中風或TIA且在使用statin的病人，急性期過後持續使用statin是合理的。(COR IIa、LOE B-NR)

4. 對於出血性腦中風的病人，如果LDL-C過高且合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病，可於腦出血急性期過後，考慮使用statin。(COR IIb、LOE B-NR)

## 3.2 Ezetimibe與腦中風預防

在包含7個隨機臨床試驗的統合分析，使用ezetimibe比起對照組可降低發生腦中風相對風險16% (RR=0.84；95%CI=0.74-0.95)<sup>61</sup>。TST試驗顯示LDL-C控制在<70 mg/dL這一組有41%合併使用ezetimibe，LDL-C控制在90-110 mg/dL這一組只有7%合併使用ezetimibe。控制LDL-C於<70 mg/dL相較於90-110 mg/dL可以有效的減少重大心血管事件發生(HR=0.78；95%CI=0.61-0.98)<sup>54</sup>。The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)臨床隨機試驗對於曾經有中風病史且有急性冠心症的病人，合併使用ezetimibe與simvastatin比起單用simvastatin，可降低再次中風發生率絕對值8.6% (HR=0.60；95%CI=0.38-0.95)<sup>62</sup>。因急性冠心症合併使用ezetimibe與simvastatin第1個月LDL-C就<30 mg/dL (中位數25 mg/dL)的病人，在追蹤6年期間，與LDL ≥70 mg/dL比較，出血性腦中風的風險並未增加(HR=0.21；95%CI=0.03-1.60)<sup>63</sup>。台灣健保資料庫的分析顯示，缺血性中風同時合併有糖尿病的患者使用較溫和的statin治療(例如每日simvastatin 20毫克)，比起simvastatin 20毫克加上ezetimibe，發生再次中風的比率較高(HR=1.69；95%CI=1.14-2.50)<sup>55</sup>。

## 建議：

1. 有腦中風病史且有急性冠心症的病患合併使用ezetimibe與statin比起單用statin，可降低再次腦中風的風險。(COR IIa、LOE B-R)
2. 對於缺血性腦中風或TIA的病人合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病，為了達到治療目標LDL-C <70 mg/dL，可考慮於statin之外加上ezetimibe。(COR IIb、LOE B-R)



### 3.3 Fibrates、Niacin、cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors與腦中風預防

在包含39個隨機臨床試驗的統合分析，不論niacin (HR=0.96；95%CI=0.75-1.22)，fibrates (HR=1.01；95%CI=0.90-1.13)，或者CETP inhibitors (HR=1.14；95%CI=0.90-1.45)都無法降低腦中風的風險<sup>64</sup>。在包含13個隨機臨床試驗的統合分析，對於已有心血管疾病的病人，使用fibrates比起對照組並未降低腦中風的風險 (RR=1.03；95%CI=0.91-1.16)<sup>65</sup>。

#### 建議：

使用niacin、fibrates、或者CETP inhibitors都無法降低腦中風的風險。(COR III、LOE B-R)

### 3.4 Probucol與腦中風預防

在韓國的一篇關於probucol的隨機臨床試驗中，在已有缺血性腦中風病人，使用probucol比起安慰劑減少了之後發生新的心血管疾病的風險(HR=0.69；95%CI=0.50-0.97)，但不知是否降低再次中風的風險<sup>66</sup>。然而，參與的病人只有1%接受高強度以及49%接受中強度的statin治療，這些接受中高強度statin治療的病患，額外加上probucol是否可預防再次中風仍不清楚。

#### 建議：

腦中風病人使用probucol是否能預防再次腦中風並不明確。(COR IIb、LOE B-R)

### 3.5 Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil)與腦中風預防

魚油成分包含EPA + DHA，包含20個隨機臨床試驗的統合分析顯示，使用魚油並無法降低腦中風的風險(RR=1.05；95%CI=0.93-1.18)<sup>67</sup>。

#### 建議：

使用魚油無法降低腦中風的風險。(COR III、LOE B-R)

### 3.6 Icosapent Ethyl (Pure EPA)與腦中風預防

近年的大型隨機雙盲跨國(歐美與紐澳為主)臨床試驗Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial (REDUCE-IT)納入8,179位已有心血管疾病或糖尿病合併其他危險因子的病患，所有病患已經使用statin且TG介於135-499 mg/dL，一組給予Icosapent Ethyl (每日4克)，另一組給予安慰劑，追蹤4.9年發現使用Icosapent Ethyl的病患有較低的所有中風發生率(HR=0.72；95%CI=0.55-0.93)與缺血性中風發生率(HR=0.64；95%CI=0.49-0.85)<sup>68</sup>。但2007年在日本做的隨機臨床試驗The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)使用pure EPA (每日1.8克)比起對照組，雖然降低了主要冠狀動脈疾病的發生率(HR=0.81；95%CI=0.69-0.95)，卻無法降低中風(HR=1.02；95%CI=0.91-1.13)或缺血性中風(HR=0.97；95%CI=0.85-1.10)的發生率<sup>69</sup>。兩篇研究對腦中風預防的差異可能是因亞洲人有較多的非動脈粥狀硬化性心血管疾病相關的缺血性腦中風，且兩個使用的每日pure EPA劑量不同(REDUCE-IT是4克，JELIS是1.8克)<sup>70</sup>。然而JELIS臨床試驗的次分析顯示，在已有腦中風病患使用pure EPA可降低再次中風的風險(HR=0.80；95%CI=0.64-0.997)<sup>71</sup>。

#### 建議：

已經使用statin且TG介於135至499 mg/dL的腦中風病人，可考慮加上Icosapent Ethyl (Pure EPA)以降低再次腦中風的風險。(COR IIb；LOE B-R)

### 3.7 PCSK9抑制劑與腦中風預防

2015年Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)抑制劑通過美國FDA相關認證，成為新型降低LDL-C的藥物。臨床研究結果顯示，不論是否有合併使用statin降低LDL-C的病人，PCSK9抑制劑可以額外下降50%至70%的LDL-C<sup>72-74</sup>。ODYSSEY研究共收錄約23,500位個案<sup>72</sup>，alirocumab於第24週時和基準點相比LDL-C下降61.0%，在第78週時下降52.4%，相較於安慰組均有顯著差異。不良心血管事件發生率，alirocumab組低於安慰組(1.7%比3.3%；HR=0.52；95%CI=0.31-0.90)<sup>72</sup>。FOURIER研究共納入27,564位個案，在治療第48週時，evolocumab組LDL-C的least-squares mean percentage reduction相較於安慰組為59%<sup>73</sup>。不良心血管事件的部分，evolocumab組相較於安慰組發生率顯著較低(HR=0.85；95%CI=0.79-0.92)<sup>73</sup>。2019年一篇收錄39項隨機臨床試驗包含約66,000人的統合分析顯示，PCSK9抑制劑可顯著降低缺血性腦中風的風險(RR=0.78；95%CI=0.67-0.89)<sup>75</sup>。

## 建議：

1. 針對高風險(有心血管疾病病史或有其他未受控制的心血管危險因子)及非常高風險(有急性心肌梗塞、家族型高血脂症、糖尿病、慢性腎功能不全第三期以上、複發性心血管疾病或使用statin仍須接受再灌流治療、多重血管疾病)族群，在接受statin治療後LDL-C仍 $\geq 70$  mg/dL (1.8 mmol/L)時，建議可以加上ezetimibe，但若LDL-C仍未能達標，合併或單獨使用PCSK9抑制劑是合理的。(COR IIa、LOE B)
2. Statin不耐受的非家族性高膽固醇血症，使用PCSK9 inhibitor是合理的。(COR IIa、LOE B)

## 4. 急性腦中風的血脂異常治療

2010年台灣腦中風登錄資料的研究顯示，缺血性腦中風及TIA約佔80%，其中49%的腦

缺血及29%的腦出血病人入院時有血脂異常，但出院時只有不到四成的血脂異常的腦中風病人接受降血脂藥物治療<sup>2</sup>。相較於2009年發表的美國指引遵從-中風登錄(Get With the Guideline-Stroke Registry)中有85%以上的血脂異常的腦中風個案出院時接受降血脂藥物治療<sup>76</sup>，台灣的比例明顯偏低。

### 4.1 急性缺血性腦中風與Statin：治療對象

Statin是臨床上最主要、最廣泛使用的降血脂藥物。Statin除了降低血中的總膽固醇及LDL-C外，臨床與基礎研究都證明statin的多效性作用(pleiotropic effects)，包括穩定血管內皮細胞、抗血栓、抗發炎、抗氧化、免疫調節、穩定動脈硬化斑塊、及促進血管新生等作用<sup>77</sup>。動物實驗也顯示，在急性中大腦動脈阻塞的小鼠使用statin，可以有效的減少急性腦梗塞範圍及改善神經學功能缺損<sup>78</sup>。然而，截至目前為止，由於缺乏大規模的臨床試驗，statin是否可以直接改善急性缺血性腦中風病人的3個月後功能性預後仍未有明確的定論。

根據2019年美國腦中風學會/心臟學會的急性缺血性腦中風治療指引，急性缺血性腦中風病人如果併有ASCVD，即應開始使用statin。並且年齡 $< 75$ 歲病人，應優先考慮高強效statin<sup>79</sup>。另外，若考量血中的膽固醇濃度為缺血性腦中風病人開始治療的標準，2006年發表的SPARCL是第一個以預防再發中風為主要目標的隨機試驗。SPARCL的收案對象為過去六個月內有腦中風或TIA、沒有冠心病，心房顫動病史或其他可能心因性栓塞來源、且LDL-C介於100-190 mg/dL的病人<sup>53</sup>。另外，2019年發表的TST臨床試驗，收錄缺血性腦中風後3個月或TIA在15天內，並同時伴有腦血管或者冠狀動脈粥狀硬化的個案，比較LDL-C控制在 $< 70$  mg/dL或者在90-110 mg/dL之間，總共收錄2,680位個案，平均追蹤3.5年。結果顯示，LDL-C控制於 $< 70$  mg/dL相較於90-110 mg/dL可以有效的減



少綜合性心血管事件發生，並且沒有增加出血或者新診斷糖尿病發生率<sup>54</sup>。

## 4.2 急性缺血性腦中風與Statin：治療時機

一個於2000至2007年在美國加州因急性缺血性腦中風住院的一萬兩千多名病人的研究，不論在中風前是否有使用statin，住院後越早開始使用statin，則中風後6個月內的死亡率越低<sup>80</sup>。台灣腦中風登錄的資料也顯示，針對住院前沒有使用statin的缺血性腦中風或TIA病人，出院時使用statin能顯著減低中風後6個月內的主要心血管不良事件<sup>81</sup>。2015年發表的美國指引遵從-中風登錄，在超過七萬人的病人也有類似的結果<sup>82</sup>。另外，針對中風前已經使用statin的病人，一個小規模的隨機試驗顯示，中風後持續使用statin較停止使用statin有較好的3個月功能性預後，且7天內急性中風惡化的比較顯著較低<sup>83</sup>。但在2017年的另一個小型的隨機試驗，急性缺血性腦中風病人併有LDL-C  $\geq 100$  mg/dL，中風後24小時內開始使用statin與7天才開始使用statin，兩組的中風後3個月預後無明顯差異<sup>84</sup>。

2015年一個涵蓋過去70個關於statin與急性腦中風的統合分析研究，分別比較中風前已使用statin與未使用statin、中風住院期間使用statin與未使用statin，以及中風前已使用statin並於中風後持續使用與未持續statin三種臨床情境，皆可以看到statin的使用可以改善急性腦中風的功能性預後及減少死亡率<sup>85</sup>。另外，針對靜脈施打血栓溶解藥物(IV rt-PA)的次族群分析，雖然個案數較少且研究結果的趨勢不完全一致，仍可見到IV rt-PA治療對於中風發生前有使用statin，相較未使用statin的個案，中風後3個月的功能性預後較佳(OR=1.44；95%CI=1.10-1.89)、死亡率較低(OR=0.87；95%CI=0.58-1.32)，但有較高的出血風險(OR=1.63；95%CI=1.04-2.56)<sup>85</sup>。

因此，臨床上有血脂異常的急性缺血腦中

風病人，於急性期開始使用statin是合理的處置。而如果於中風前即使用statin，應該持續於急性中風期間使用。

### 建議：

1. 急性缺血性腦中風或TIA病人，如合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病且LDL-C超過100 mg/dL，建議使用statin。(COR I、LOE A)
2. 急性缺血性腦中風或TIA病人，如未合併有動脈粥狀硬化性心血管疾病，但LDL-C超過100 mg/dL，使用statin是合理的。(COR IIa、LOE B-NR)
3. 急性缺血性腦中風或TIA病人，如果在中風前有使用statin，於急性期持續使用statin是合理的。(COR IIa、LOE B-R)
4. 急性缺血性中風或TIA病人如符合上述建議，於住院期間開始使用statin是合理的。(COR IIa、LOE B-NR)

## 4.3 急性出血性腦中風與Statin

相較於急性缺血性腦中風，Statin在急性腦出血的角色較不明確。2015年一篇統合分析顯示，急性腦出血前使用statin的病人，比較未使用的病人，並不會增加出血後的死亡率，但有較佳的出血後3個月功能性預後(OR=1.49；95%CI=1.01-2.19)<sup>86</sup>。2015年發表的台灣健保資料庫分析顯示，腦出血病人於住院期間或者出院後3個月內使用statin，在約兩年追蹤期間，可以減少所有病因的死亡率(all-cause mortality)，且未增加腦出血再發生的機率<sup>87</sup>。另外，2017年發表的ERICH登錄研究，腦出血個案(n=2457)中有268位出血前使用stain但於出血後停止使用，423位出血前使用stain且於出血後持續使用，402位出血前未使用stain但於出血後開始使用，結果顯示腦出血後有使用statin的病人3個月功能性預後較佳且死亡率較低，而出血後停用出血前已使用的statin預後較差且死亡率較高<sup>88</sup>。然而，該研究也發現臨床醫師傾向對於腦出血嚴重度較輕且預期預後較佳的個

案開立或持續使用statin，若進一步以傾向分數(propensity score)配對，則續用或停用statin病人的3個月功能性預後及死亡率沒有明顯差異<sup>88</sup>。此外，造成腦出血的成因許多，如類澱粉沉積血管病變、高血壓性血管病變、腦血管畸形、藥物相關或腦腫瘤等<sup>89</sup>。這些不同原因的腦出血復發機率不一，因此，statin在急性腦出血的使用對象及使用時機很難一概而論。

整體而言，過去針對急性腦出血的觀察性研究皆認為出血前使用的statin並不會導致腦出血預後不佳，反之，急性期停用出血前使用的statin與預後不佳有關<sup>89</sup>。由於缺乏隨機分派實驗，這樣的觀察性研究結果是因為臨床醫師的主觀治療選擇，或者與statin停用導致原來的pleiotropic effect的反彈則各有支持的論點，需要後續更多實證。

### 建議：

急性腦出血病人，如果在中風前有使用statin，可考慮於急性期持續使用statin。(COR IIb、LOE B-NR)

## 5. 頸動脈和顱內動脈狹窄病人之血脂異常治療

頸動脈分支為內、外頸動脈，內頸動脈於顱內更進一步分為前大腦及中大腦動脈，供應大腦前三分之二的血流量，若能及時診斷頸動脈狹窄並有效治療，可減少該動脈支配之區域發生梗塞性腦中風的風險<sup>90</sup>，也是診斷顱內動脈狹窄及脊椎動脈狹窄的治療目標。頸動脈超音波檢查是最方便的非侵犯性診斷工具，可以看出部分頸部的血管狹窄程度及血流變化，缺點是較不易偵測顱內血管的狹窄。而使用顯影劑之血管攝影等影像檢查，宜評估相關副作用及風險。

測量內膜-中層厚度(intima-media thickness [IMT])及發現頸動脈斑塊是頸動脈超音波檢查評估腦梗塞風險的主要方式。IMT反映了頸

動脈粥狀硬化的進展，也可評估血管平滑肌增生增大的程度<sup>91</sup>，若IMT超過0.9毫米為異常，若局部厚度為1.5毫米以上且突入血管內，可視為斑塊，而動脈斑塊通常的定義是厚度較附近血管壁增厚至少50%<sup>92</sup>。

### 5.1 頸動脈狹窄

頸動脈狹窄分為症狀性與無症狀性兩種，症狀性頸動脈狹窄是指近日(180日)內在頸動脈狹窄側發生缺血性腦中風或TIA等缺血性症狀。因病人是否屬於症狀性頸動脈狹窄，對於日後缺血性腦中風的預防或進一步處置的建議有所不同，所以應個別考量。

過去二十年間，無症狀頸動脈狹窄發生腦中風的年發生率自2%-4%明顯減少至<1%，藥物療效是主因，特別是statin類藥物<sup>1</sup>，作用是抑制HMG-CoA還原酶，有效降低血脂濃度，進而穩定頸動脈斑塊，減少動脈斑塊，並減少頸動脈粥狀硬化進展<sup>93</sup>。無症狀頸動脈狹窄的病人經常伴隨有其他ASCVD，長期的死亡率因而增高。一篇綜合17項研究的統合分析，包括11,391名無症狀頸動脈狹窄病人，5年內各種因素的總死亡率高達23.6%<sup>94</sup>。在SPARCL試驗中，納入的4,731名病人近期1-6個月內曾發生腦中風或TIA且無已知的冠狀動脈心臟病，其中1,007名患有頸動脈狹窄，平均狹窄程度為51%(±29%)，實驗組服用每日atorvastatin 80毫克，治療期間LDL-C自起初的132 mg/dL降至70 mg/dL，再次腦中風的風險減低33% (HR=0.67; 95%CI=0.47-0.94)<sup>95</sup>。

### 建議：

1. 對於症狀性頸動脈狹窄病人，應積極控制血脂，治療目標為LDL-C <70 mg/dL是合理的。(COR IIa、LOE B-R)
2. 對於無症狀頸動脈狹窄病人，應積極控制血脂，治療目標為LDL-C <100 mg/dL是合理的。(COR IIa、LOE B-NR)

## 5.2 顱內動脈狹窄

顱內動脈狹窄是缺血性腦中風的重要原因，尤其是在亞洲族群<sup>96, 97</sup>。臨床試驗WASID中顱內動脈狹窄程度達50%-99%而發生腦中風或TIA的病人，平均追蹤期間1.8年後，服用aspirin或warfarin藥物，復發中風或死亡的比率高達22.1%及21.8%<sup>98</sup>。與LDL-C <100 mg/dL的病人相比，LDL-C ≥100 mg/dL的病人復發中風的風險較高(HR=1.72；p=0.03)<sup>99</sup>。截至目前，包括TOSS-2等各項臨床試驗，還沒有令人信服的證據顯示控制血脂濃度或使用statin類藥物，可逆轉改善顱內動脈狹窄<sup>100</sup>。在支架置放與積極藥物治療以預防顱內動脈狹窄病人復發中風的臨床試驗(the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis [SAMMPRIS])，其中LDL-C的治療目標為<70 mg/dL，比較1年內復發中風或30天內死亡的比率，接受積極藥物治療的病人顯著低於支架置放的病人(12.2%比20.0%)<sup>101</sup>。

### 建議：

1. 對於顱內動脈狹窄(>50%)合併相關缺血性腦中風或TIA的病人，應積極控制血脂，治療目標為LDL-C <70 mg/dL是合理的。(COR IIa、LOE B-R)
2. 對於無症狀顱內動脈狹窄(>50%)，應積極控制血脂，可考慮治療目標為LDL-C <100 mg/dL。(COR IIb、LOE C)

## 6. 各種降血脂藥物的藥理作用、副作用、健保規定

### 6.1 藥理作用、副作用

#### Statin

HMG-CoA經由HMG-CoA reductase轉換成mevalonate，此乃人體膽固醇生合成的速率

決定步驟。而statin的藥理機轉乃是透過抑制HMG-CoA reductase，可減少血中LDL-C值約20%-60%。

單獨使用statin治療病人大多耐受良好，不良反應發生率低。常見的副作用包括肌肉病變(myopathy)，其典型症狀為兩側、對稱性，且侷限於骨骼肌，無法用其他原因解釋，伴隨著血中肌酸激酶(creatinine kinase [CK])濃度超過正常值上限 >10倍。臨床試驗發現，肌肉病變發生率約<0.1%，較可能出現在開始治療的第1年，特別是當劑量增加，或是加入另一個會交互作用的藥物時<sup>102</sup>。而橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)則是比較嚴重的肌肉副作用，血中CK濃度通常超過正常值上限 >40倍，且可能導致急性腎衰竭，發生的機率大約是0.01%<sup>103</sup>。當併用gemfibrozil時，橫紋肌溶解症的風險會提高至5.98/10,000人年(95%CI=0.72-216.0)<sup>104</sup>。但對於長期使用statin病人，若無肌肉相關症狀，不建議常規檢驗CK。

有肌肉症狀，但血中CK值未上升，稱作statin-associated muscle symptoms (SAMS)。在臨床試驗中，SAMS每年發生率約0.1%-0.2%<sup>105</sup>，但在實際臨床使用時，則可能大於18%<sup>1</sup>，此種肌肉疼痛症狀大多輕微且非專一性，較難區分是statin引起或是其他肌肉骨骼疾病引起。因SAMS停藥的病人，透過醫師適當的解釋與再次試用(re-challenge)，1年之後，大部分(>90%)病人都能夠繼續使用statin<sup>106</sup>。

使用中、高劑量的statin時，大約1%的病人會產生肝功能指數上升(主要是ALT上升至正常值上限的3倍以上)<sup>107</sup>，嚴重肝損傷較為罕見，發生率約0.001%<sup>108</sup>，且難以預測。一般亦不建議於無症狀病人常規監測肝功能指數<sup>108</sup>。

Statin會小幅增加新診斷糖尿病的相對風險(9%)<sup>109</sup>，或增加絕對風險約每年0.2%<sup>110</sup>。但總體而言，statin於心血管保護的好處，實遠大於上述副作用。

過去有統合分析顯示，使用statin做中風的次級預防，可能會增加出血性中風的風險



(RR=1.73；95%CI=1.19-2.50)<sup>10</sup>。但在2020年一項最新的臨床試驗中發現，最近發生缺血性中風或TIA的病人，若合併有動脈硬化的證據，將其LDL-C降至<70 mg/dL，之後其出血性中風的風險並未增加(HR=1.38；95%CI=0.68-2.82)<sup>54</sup>。

### Ezetimibe

Ezetimibe透過與NPC1L1 protein結合，會減少腸道黏膜對膽固醇的吸收，進而減少血中LDL-C值約15%-22%<sup>1</sup>。一般來說，ezetimibe在臨床使用罕有顯著副作用，惟哺乳或懷孕婦女禁用ezetimibe。

### Fibrate

Fibrate是PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)-α的促進劑，可透過PPAR-α調節脂質代謝，降低TG值20%-50%，並提高HDL-C值10%-20%<sup>1</sup>。

Fibrate在臨床使用大多耐受良好，最常見的副作用是消化不良；fibrate亦可能有肌肉毒性，造成肌肉疼痛或無力，特別是當與statin合併使用，或在腎功能不全病人，若必須與statin併用，fenofibrate是比較好的選擇；另外，fibrate會促進膽固醇分泌至膽道，增加膽結石的發生風險，故不建議使用於已知有膽結石或嚴重肝病的病人。又因fibrate會增加血中creatinine值，故於腎功能不全病人也須謹慎使用。最後，fibrate可能會增加warfarin的抗凝效果，與一些糖尿病藥物的降血糖效果，故合併上述藥物使用時亦要小心監測。

### Niacin (nicotinic acid)

Niacin可減少HDL-C的分解代謝，增進肝臟Apo A1脂蛋白的升合成，進而增加HDL-C值25%，且降低LDL-C值15%-18%與TG值20%-40%<sup>1</sup>。

Niacin最常見的副作用是皮膚潮紅，可透過與食物併用、extended-release劑型、或服藥

30分鐘前使用aspirin (325毫克)等方法來改善<sup>1</sup>。其他副作用包括高尿酸血症、肝毒性、血糖耐受不良等症狀，故給藥前須先檢驗血中尿酸、肝指數、血糖等數值，給藥後也必須每隔6個月追蹤一次<sup>1</sup>。

### PCSK9 inhibitors

PCSK9 inhibitors (anti-PCSK9單株抗體)是一種全新藥理機轉的降血脂藥物，需皮下注射，可減少人體內LDL受體的破壞，增加肝臟表面LDL受體數目，進而降低LDL-C值50%-70%。臨床試驗當中，PCSK9組的嚴重不良反應比例與控制組相當；而常見的副作用為注射處的不良反應，發生率大約5%<sup>1</sup>。

## 6.2 Statin之強度分類

根據AHA/ACC之指引<sup>111</sup>，statin之強度分類如表：

	高強度	中強度	低強度
LDL-C下降	≥ 50%	30%-49%	<30%
	Atorvastatin (40 mg) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

( )代表副作用太大而不建議使用(rosuvastatin 40 mg)或分類上較不明確(atorvastatin 40 mg約降低LDL-C 47%，但因接近50%而被分類在高強度，atorvastatin 20 mg屬於中強度分類裡偏強的而rosuvastatin 5 mg屬於中強度分類裡偏弱的。)

## 6.3 健保規定

### 6.3.1 降血脂藥物 Drugs used for dyslipidemia

#### 6.3.1.1 全民健康保險降血脂藥

**物給付規定表(86/1/1、87/4/1、87/7/1、91/9/1、93/9/1、97/7/1、102/8/1)：**

● 心血管疾病定義：

(一) 冠狀動脈粥狀硬化病人：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者(附檢查報告)

(二) 缺血型腦血管疾病病人包含：

1. 腦梗塞。
2. TIA (診斷須由神經科醫師確立)。
3. 有症狀之頸動脈狹窄(診斷須由神經科醫師確立)。

● 危險因子定義：

1. 高血壓
2. 男性 $\geq 45$ 歲，女性 $\geq 55$ 歲或停經者
3. 有早發性冠心病家族史(男性 $\leq 55$ 歲，女性 $\leq 65$ 歲)

4. HDL-C  $< 40$  mg/dL

5. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。

**6.3.1.2. Ezetimibe (如Ezetrol Tablets) (94/6/1)：**

原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥脂醇血症(植物脂醇血症)患者並符合下列條件之一者：

1. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表且對Statins類藥品發生無法耐受藥物不良反應(如Severe myalgia、Myositis)者。
2. 符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表經使用Statins類藥品單一治療3個月未達治療目標者，得合併使用本案藥品與Statins類藥品。

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療 血脂值	血脂目標值	處方規定
心血管疾病或 糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC $\geq 160$ mg/dL或 LDL-C $\geq 100$ mg/dL	TC $< 160$ mg/dL或 LDL-C $< 100$ mg/dL	第一年應每3-6個月 抽血檢查一次， 第二年以後應至少 每6-12個月抽血檢 查一次，同時請注 意副作用之產生如 肝功能異常，橫紋 肌溶解症。
2個危險因子 或以上	給藥前應有3-6個月 非藥物治療	TC $\geq 200$ mg/dL或 LDL-C $\geq 130$ mg/dL	TC $< 200$ mg/dL或 LDL-C $< 130$ mg/dL	
1個危險因子	給藥前應有3-6個月 非藥物治療	TC $\geq 240$ mg/dL或 LDL-C $\geq 160$ mg/dL	TC $< 240$ mg/dL或 LDL-C $< 160$ mg/dL	
0個危險因子	給藥前應有3-6個月 非藥物治療	LDL-C $\geq 190$ mg/dL	LDL-C $< 190$ mg/dL	

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療 三酸甘油酯值	三酸甘油酯目標值	處方規定
心血管疾病或 糖尿病病人	與藥物治療可並行	TG $\geq 200$ mg/dL且 (TC/HDL-C $> 5$ 或 HDL-C $< 40$ mg/dL)	TG $< 200$ mg/dL	第一年應每3-6個月 抽血檢查一次， 第二年以後應至少 每6-12個月抽血檢 查一次，同時請注 意副作用之產生如 肝功能異常，橫紋 肌溶解症。
無心血管疾病 病人	給藥前應有3-6個月 非藥物治療	TG $\geq 200$ mg/dL且 (TC/HDL-C $> 5$ 或 HDL-C $< 40$ mg/dL)	TG $< 200$ mg/dL	
無心血管疾病 病人	與藥物治療可並行	TG $\geq 500$ mg/dL	TG $< 500$ mg/dL	

### 6.3.1.3. 含ezetimibe及statin類之複方製劑(如Vytorin、Atozet)：(95/12/1、106/8/1)：

1. 限用於原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症(HOFH)病人並符合全民健康保險降血脂藥物給付規定表，經使用statin類藥品單一治療3個月未達治療目標者(106/8/1)。
2. 本品不得與gemfibrozil併用。(106/8/1)

### 6.3.2.1. PCSK9 血脂調節劑

#### 6.3.2.2. Evolocumab (如Repatha) (107/3/1、108/5/1、109/4/1)：

1. 使用於發生重大心血管事件之病人
  - (1) 須經事前審查核准後使用，每次申請得核准使用6個月，再次申請須檢附評估報告，若血中LDL-C較本藥物開始使用前下降程度未達30%，即屬療效不佳，則不再給付。
  - (2) 限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量statin之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術(revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：
    - I. 經使用高強度statin (如rosuvastatin 20 mg 或atorvastatin 40 mg(含)以上)或病人可耐受之最大劑量的statin三個月(含)以上且之後再合併使用ezetimibe 10 mg三個月(含)以上，LDL-C仍高於135 mg/dL者。
    - II. 對statin 有禁忌症或確診為對statin不耐受之病人，經其他降血脂藥物(至少需有ezetimibe 10 mg)持續治療3個月，LDL-C仍高於135 mg/dL者。
  - (3) 最高劑量為每兩週使用1支。

- (4) 不可同時使用其他PCSK9血脂調節劑。
2. 使用於同合子家族性高膽固醇血症之病人
  - (1) 限符合下列各項條件之患者使用：
    - I. 經遺傳基因檢測為同合子基因變異或多重不同基因異常，其作用似同合子基因變異，且確診為同合子家族性膽固醇血症之患者：依中華民國血脂及動脈硬化學會「臺灣血脂異常防治共識節錄—家族性高膽固醇血症之診斷與治療」之「台灣FH建議診斷標準」評分總和超過8分。
    - II. 經使用最高耐受劑量之statin+ezetimibe 合併治療6個月，LDL-C仍高於130mg/dL者，使用本藥品作為輔助療法。
  - (2) 需經事前審查核准使用，每次申請之療程以6個月為限。
  - (3) 使用後需每6個月評估一次LDL-C，若LDL-C連續二次未較治療前降低18%以上，則不予同意再使用。
  - (4) 限每個月使用1次，每次最多使用3支。

#### 6.3.2.3. Alirocumab (如Praluent) (109/1/1)：

限使用於發生重大心血管事件之病人：

1. 須經事前審查核准後使用，每次申請得核准使用6個月，再次申請須檢附評估報告，若血中LDL-C較本藥物開始使用前下降程度未達30%，即屬療效不佳，則不再給付。
2. 限給付於發生重大心血管事件之後一年內且使用最大耐受劑量statin之病人，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術(revascularization)、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之動脈粥狀硬化心血管疾病之成人病人，且符合下列條件之一者：
  - (1) 經使用高強度statin (如 rosuvastatin 20 mg 或atorvastatin 40 mg (含)以上)或病人可耐受之最大劑量的statin三個月(含)以上且之後再合併使用ezetimibe 10 mg三個月(含)以上，LDL-C仍高於135 mg/dL者。



- (2) 對statin有禁忌症或確診為對statin不耐受之病人，經其他降血脂藥物(至少需有ezetimibe 10 mg)持續治療3個月，LDL-C仍高於135 mg/dL者。
3. 最高劑量為每兩週使用1支。
4. 不可同時使用其他PCSK9血脂調節劑。

## 參考文獻

1. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, *et al.* 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 217-248.
2. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, *et al.* Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. *Circulation* 2010; 122: 1116-1123.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
4. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke* 2015; 46: 3322-3328.
5. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
6. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
7. Chung CP. Types of stroke and their differential diagnosis. In: Caplan LR, Biller J, Leary MC, *et al.*, eds., *Primer on Cerebrovascular Diseases*, Second Edition, San Diego: Academic Press 2017: 372-376.
8. Amarenco P, Labreuche J, Elbaz A, *et al.* Blood lipids in brain infarction subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 101-108.
9. Imamura T, Doi Y, Arima H, *et al.* LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009; 40: 382-388.
10. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453-463.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-1760.
12. Konishi M, Iso H, Komachi Y, *et al.* Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993; 24: 954-964.
13. Wang X, Dong Y, Qi X, *et al.* Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 1833-1839.
14. Ma Y, Li Z, Chen L, *et al.* Blood lipid levels, statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 43.
15. Satoh M, Ohkubo T, Asayama K, *et al.* Combined effect of blood pressure and total cholesterol levels on long-term risks of subtypes of cardiovascular death: Evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan. *Hypertension*

- 2015; 65: 517-524.
16. Ma C, Gurol ME, Huang Z, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. *Neurology* 2019; 93: e445-457.
  17. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014; 127: 364-369.
  18. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guide-lines. *Circulation* 2014; 129: S76-S99.
  19. Mente A, de Koning L, Shannon HS, *et al.* A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659-669.
  20. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 398-406.
  21. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7: e1000252.
  22. Moore TJ, Vollmer WM, Appel LJ, *et al.* Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure : results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999; 34: 472-477.
  23. Sofi F, Macchi C, Abbate R, *et al.* Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014; 17: 2769-2782.
  24. Grosso G, Marventano S, Yang J, *et al.* A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 3218-3232.
  25. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
  26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.* Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2018; 378: 2441-2442.
  27. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016; 37: 1079-1081.
  28. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S5-S21.
  29. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)-Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
  30. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, *et al.* Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-293.
  31. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira

- A, *et al.* Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 1048-1066.
32. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2014; 30: 503-510.
33. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-1334.
34. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, *et al.* Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 2168-2173.
35. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, *et al.* Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 560-566.
36. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, *et al.* A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 1144-1154.
37. Taskinen MR, Soderlund S, Bogl LH, *et al.* Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med* 2017; 282: 187-201.
38. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, *et al.* Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419-e428.
39. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, *et al.* Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003817.
40. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, *et al.* Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 632-646.
41. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med* 2009; 48: 9-19.
42. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, *et al.* Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988; 319: 1173-1179.
43. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, *et al.* Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise I. *Am Heart J* 2012; 164: 117-124.
44. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, *et al.* Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012; 31: 156-167.
45. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-471.
46. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, *et al.*



- Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17: 1001-1011.
47. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-328.
  48. Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, *et al.* Exercise for people with high cardio-vascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD009387.
  49. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, *et al.* Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.
  50. Scheen AJ, Wallemacq C, De Flines J, *et al.* Management of hypertriglyceridaemia. *Rev Med Liege* 2019; 74: 167-172.
  51. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, *et al.* Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172-1180.
  52. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.
  53. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
  54. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.* A Comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020 Jan 2; 382(1): 9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.
  55. Liu CH, Chen TH, Lin MS, *et al.* Ezetimibe-simvastatin therapy reduce recurrent ischemic stroke risks in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2994-3001.
  56. Lee M, Saver JL, Wu YL, *et al.* Utilization of statins beyond the initial period after stroke and 1-year risk of recurrent stroke. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(8): e005658.
  57. Wu YL, Saver JL, Chen PC, *et al.* Effect of statin use on clinical outcomes in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Medicine* 2017; 96: e5918.
  58. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, *et al.* Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364-2370.
  59. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149-2156.
  60. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, *et al.* Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke* 2020; 51: 1111-1119.
  61. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, *et al.* Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 201: 247-252.
  62. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, *et al.* Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440-2450.
  63. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, *et al.* Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: A prespecified analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2:

- 547-555.
64. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, *et al.* Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379.
  65. Wang D, Liu B, Tao W, *et al.* Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009580.
  66. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, *et al.* Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 509-518.
  67. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, *et al.* Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024-1033.
  68. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.
  69. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098. Erratum in: *Lancet* 2007; 370: 220.
  70. Lee M, Ovbiagele B. Effect of icosapent ethyl on stroke risk: Different strokes for different folks? *J Neurol Sci* 2019; 401: 127.
  71. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, *et al.* Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008; 39: 2052-2058.
  72. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-1499.
  73. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-1509.
  74. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, *et al.* Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40-51.
  75. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019 Jul 3. pii: ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430.
  76. Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, *et al.* Get With the Guidelines-Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2009; 119: 107-115.
  77. Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci* 2003; 5: 251-266.
  78. Chao HC, Lee TH, Chiang CS, *et al.* Sphingolipidomics investigation of the temporal dynamics after ischemic brain injury. *J Proteome Res* 2019; 18: 3470-3478.
  79. 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. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.
80. Flint AC, Kamel H, Navi BB, *et al.* Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke* 2012; 43: 147-154.
  81. Yeh PS, Lin HJ, Bai CH, *et al.* Effect of in-hospital initiation of lipid-lowering therapy on six-month outcomes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1490-1494.
  82. O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, *et al.* Clinical effectiveness of statin therapy after ischemic stroke: primary results from the statin therapeutic area of the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) Study. *Circulation* 2015; 132: 1404-1413.
  83. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, *et al.* Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-910.
  84. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, *et al.* Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient). *Stroke* 2017; 48: 3057-3063.
  85. Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke* 2015; 17: 282-301.
  86. Jung JM, Choi JY, Kim HJ, *et al.* Statin use in spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2015; 10 Suppl A100: 10-17.
  87. Chen PS, Cheng CL, Chang YC, *et al.* Early statin therapy in patients with acute intracerebral hemorrhage without prior statin use. *Eur J Neurol* 2015; 22: 773-780.
  88. Siddiqui FM, Langefeld CD, Moomaw CJ, *et al.* Us of statins and outcomes in intracerebral hemorrhage patients. *Stroke* 2017; 48: 2098-2104.
  89. Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Statin treatment in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2018; 49: 240-246.
  90. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207-274.
  91. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
  92. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
  93. Constantinou J, Jayia P, Hamilton G. Best evidence for medical therapy for carotid

- artery stenosis. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1129-1139.
94. Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, *et al.* Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 573-582.
  95. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39: 3297-3302.
  96. Jeng JS, Tang SC, Liu HM. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1423-1432.
  97. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet* 2014; 383: 984-998.
  98. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
  99. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, *et al.* Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2007; 69: 2063-2068.
  100. Kim BJ, Hong KS, Cho YJ, *et al.* Predictors of symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerosis: what is different and why? *J Atheroscler Thromb* 2014; 21: 605-617.
  101. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 993-1003.
  102. Armitage J, Bowman L, Collins R, *et al.* Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 6.
  103. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
  104. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, *et al.* Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585-2590.
  105. Collins R, Reith C, Emberson J, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
  106. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, *et al.* Discontinuation of statins in routine care settings: A cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 526-534.
  107. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, *et al.* Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med* 1991; 91: 25S-30S.
  108. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm> ; accessed on Feb 9, 2020.
  109. Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-742.
  110. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556-2564.
  111. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood



Cholesterol: A Report of the American College  
of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines.  
*Circulation* 2019; 139: e1082-e1143.

## 2020 Taiwan Stroke Society Guideline on Management of Dyslipidemia for Patients with Cerebrovascular Diseases

Meng Lee<sup>1</sup>, Sung-Chun Tang<sup>2</sup>, Chih-Ping Chung<sup>3</sup>, Lung Chan<sup>4</sup>, Chung-Hsing Chou<sup>5</sup>, Sheng-Yang Hsieh<sup>6</sup>, Hung Sheng Lin<sup>7</sup>, I-Hui Lee<sup>3</sup>, Yu-Wei Chen<sup>8</sup>, Helen L. Po<sup>9</sup>, Jiunn-Tay Lee<sup>5</sup>, Li-Ming Lien<sup>10</sup>, Chaur-Jong Hu<sup>4</sup>, Jiann-Shing Jeng<sup>2</sup>, Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

<sup>1</sup>Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Chiayi Branch, Chiayi, Taiwan.

<sup>2</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>3</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Taipei Medical University Shuang-Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan.

<sup>5</sup>Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>6</sup>Department of Neurology, Tainan Sin Lau Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>7</sup>Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

<sup>8</sup>Department of Neurology, Landseed International Hospital, Taoyuan, Taiwan.

<sup>9</sup>Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>10</sup>Department of Neurology, Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

### ABSTRACT

Observational studies show that elevated total cholesterol or low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is associated with an increased risk of stroke, especially in stroke related to large artery atherosclerosis. If dyslipidemia is found, life style modification is needed regardless of medical therapy. It is reasonable to use high-intensity or moderate-intensity statin, with ezetimibe if necessary, to lower LDL-C below 70 mg/dL to prevent risks of future cardiovascular events in patients with atherosclerotic ischemic stroke or with non-atherosclerotic ischemic stroke but having coronary artery disease, and use statin continuously after acute stage. It is reasonable to use statin in acute ischemic stroke patients during hospitalization if their LDL-C >100 mg/dL or they already taking statin before index stroke. It is reasonable to control LDL-C <70 mg/dL in symptomatic carotid or intracranial artery stenosis while control LDL-C <100 mg/dL in asymptomatic carotid or intracranial artery stenosis.

**Keywords:** dyslipidemia, low density lipoprotein cholesterol, lipids, statins, stroke