

腦中風相關危險因子之治療與藥師的角色

高雄長庚紀念醫院藥劑科 邱春吉藥師

高雄醫學大學藥學院 吳信昇副教授

壹、前言

腦中風在全世界是造成死亡率與罹病率增加的最主要因素之一，在大多數西方國家每年發生腦中風的人數約佔總人口數0.2%，有1/3病人在發生中風一年內死亡，1/3造成永久傷殘，僅1/3可能復原。¹在許多工業國家它是第三常見的死亡原因，²而在國內根據衛生機關的統計，腦中風持續排名十大死因第二位，民國90年行政院衛生署十大死因統計中顯示每十萬人死於腦血管疾病者有59人。³雖然近十年來，腦中風的治療與照護有所進展，使得腦中風的疾病致死率明顯下降，但其發生率與盛行率仍上升，不僅急性期的醫療照顧支出增加，中、長期的醫療照護費用與家庭社會的成本更是暴增，造成家庭與社會的沉重負荷，故唯有根本預防腦中風的發生才能減少腦血管疾病對整個社會國家所帶來的衝擊和負擔。

根據許多研究證實，腦中風的導因包括高血壓、高血脂、飲酒過量、吸菸、肥胖、糖尿病、心臟疾病、壓力等危險因子。研究顯示有幾個方式可減少腦中風的

發生包括降壓、降血糖、降血脂、給抗血小板凝集劑和給抗凝血劑（心房纖維顫動病人）等。⁴治療這些危險因子很明顯可延緩引起腦中風之動脈粥狀硬化進行，可促進動脈粥狀硬化之回復正常。積極治療與腦中風有關的危險因子可減少中風的發生率與嚴重性。本篇文章分別就與腦中風相關的可治療危險因子包括高血壓、高血糖和高血脂等三項危險因子做評估與探討。

貳、腦中風與高血壓之相關性與治療趨勢，以及藥師的角色

高血壓是全世界最盛行的疾病之一，它是最重要的腦中風預測因子，在所有腦中風病例中接近70%與高血壓有關，⁵雖然高血壓通常無症狀，然而血壓愈高引發冠狀動脈疾病、充血性心衰竭和腦中風的危險性就愈高，依文獻報告治療高血壓可明顯減少相關併發症之發生。^{6,7}血壓與中風之間存在線性與正向相關性，此相關性比血壓與冠心病之關係還顯著。⁸據統計腦中風是老年人與亞洲人最主要的高血壓併發症，⁹治療高血壓實質上可減少腦中

風的危險性，許多研究顯示給予降壓藥可有效減少高血壓病人發生中風的死亡率與罹病率。^{5,10}

依據一項統合14個隨機臨床試驗之分析顯示，給予降壓藥治療的病人，雖然僅減少5-6 mmHg的舒張壓，但可明顯減少35-40%中風的發生。⁷在Hypertension Optimal Treatment(HOT)試驗中發現減少10 mmHg的舒張壓，可減少30%中風的發生。¹¹在一項統合61個世代研究(cohort study)超過一百萬人之綜論中顯示即使小幅度降低收縮壓或舒張壓卻可大幅度減少心血管意外事件。¹²Systolic Hypertension in the Elderly Program(SHEP)是第一個針對獨立收縮性高血壓病人做的研究，結果顯示治療高血壓可減少36%中風發生率。¹³在The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)中顯示糖尿病合併高血壓病人嚴密控制血壓可減少小血管與大血管之併發症發生，更優於血糖嚴密控制。¹⁴在Perindopril Protection against Recurrent stroke study(PROGRESS)試驗中指出減少收縮壓12 mmHg和舒張壓5 mmHg，相對中風復發的危險性可降低43%。¹⁵因此為了減少腦中風之發生與復發，不僅中重度高血壓病人須治療，微高血壓或獨立收縮性高血壓病人亦應接受治療，糖尿病合併高血壓病人更應嚴密控制、積極治療其血壓。

最近WHO-ISH會議(2002/12)中確認降血壓在續發性中風的預防和各類新降壓藥在原發性中風的預防上非常有價值，

不僅是在高血壓族群，在正常血壓但高危險群病人也非常有意義。會議中也指出有足夠證據顯示diuretic、beta-blocker、angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)、calcium channel blocker(CCB)、angiotensin receptor blocker(ARB)等五類降壓藥在原發性預防高血壓病人發生腦中風是有效的。¹⁶Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)研究中指出，ramipril可減少腦中風的發生機率，即使在正常血壓但高危險群者降低血壓就如同高血壓病人可減少中風意外事件。¹⁷在Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension(LIFE)研究中顯示losartan比atenolol可降低25%致命或非致命性腦中風危險性。¹⁸而在降壓與中風的續發性預防方面，INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention (INDANA)研究中建議降壓治療約可減少30%高血壓病人中風的再發率。¹⁹在中風的續發性預防上目前的實證以diuretic和ACEI較有效；¹⁶PROGRESS試驗中指出，即使perindopril只中度降壓仍可減少28%腦中風的再發率。¹⁵利尿劑在減少中風的實證上已很明顯且其費用最低，故可作為高血壓的初始治療藥與合併治療的基本藥物。^{1,20}

有文獻報告指出，為了達成足夠的降壓作用與有效減少中風危險性，很多病人可能需要合併多種降壓藥物治療。²在Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack

Trial(ALLHAT)中也顯示為了達成血壓的控制，超過三分之二的病人需合併使用兩種以上降壓藥。²⁰The seventh report of the Joint National Committee(JNC 7) 報告中特別指出有腦血管疾病的病人，合併ACEI和thiazide型利尿劑可降低腦中風之復發率。²¹

儘管有文獻研究證實治療高血壓在預防中風非常重要，且有治療準則做遵循依據，但仍有許多研究指出，大部分高血壓病人血壓並未獲得足夠控制（目標血壓<140/90 mmHg），總體而言僅約有三分之一高血壓病人之血壓獲得控制。^{22,23}國外之研究報告指出，經由藥師積極參與高血壓控制計畫（包括病患藥物衛教諮詢、確認藥物交互作用、確認病患用藥依順性、提供醫師用藥治療建議等），顯示可明顯降低血壓和增加血壓足夠控制的比率。²⁴因此只要能夠以積極態度處理病人血壓問題，必定能夠降低病人血壓，改善血壓控制情形，進而降低中風發生的機率，減少住院與照護費用，長期而言可減少醫療費用支出，故在中風之照護（血壓控制）上，可提供藥師發揮的空間。

參、腦中風與高血糖之相關性與藥師的角色

糖尿病是一項已確立引起腦中風的獨立危險因素，它會引起血管病變並加速動脈硬化，由於糖尿病人在腦血管引起生理的改變而增加了危險性與提高死亡率。²⁵研究顯示第二型糖尿病人得到腦中風的比例是非糖尿病人的2-5倍。²⁶高血

糖與心血管疾病之關連性可分三種型態來討論：(1)控制性臨床試驗顯示，改善血糖的控制可減少心血管疾病之危險性，在UKPDS中指出每減少1% HbA1c，可明顯減少14%心肌梗塞之危險，減少12%腦中風之危險。(2)流行病學研究說明飯前、飯後血糖與心血管疾病之危險呈現劑量反應相關性，在the Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe(DECODER)研究中指出，葡萄糖耐受不良病人死於心血管疾病、冠心病、腦中風和所有原因之相對危險性分別增加為32%、27%、21%和37%；但第二型糖尿病人死於心血管疾病、冠心病、腦中風和所有原因之相對危險性分別更增加為40%、56%、29%和73%。(3)各種體內、體外實驗顯示，高血糖可能直接或間接加速動脈粥狀硬化而引起心血管疾病。²⁷

最近實證資料強烈建議更積極的控制血糖，可避免糖尿病併發症發生，降低心血管疾病的危險性，減少死亡率與住院率，進而明顯節省醫療費用支出，減輕保險與經濟負擔。²⁸儘管糖尿病和心血管疾病有強烈相關性，但依據2002年美國糖尿病協會與心臟協會報告指出，近乎70%的糖尿病人不瞭解他們是心血管疾病包括腦中風之高危險群，²⁹因此在糖尿病人之衛教上非常重要。然而有研究報告指出，經由藥師參與醫療團隊執行糖尿病患共同照護，對糖尿病患進行藥物治療、用藥選擇、病患衛教和藥物諮詢等藥事服務，可明顯改善病患對於糖尿病相關事項之認知

與血糖控制。^{30,31}

肆、腦中風與高血脂之相關性與治療趨勢，以及藥師的角色

降低血中膽固醇可明顯減少冠狀動脈心疾病；而雖然尚無以降低膽固醇減少腦中風發生為初級目標之大型隨機試驗結果，然而最近的一些臨床試驗經統合分析(meta-analyses)，已證明statins類降血脂藥可降低約25%冠狀動脈疾病高危險群病人（不論他們血中膽固醇有沒有上升）發生缺血性腦中風的機率，也確立statin類降血脂藥在預防致命性和非致命性心血管疾病的好處，可明顯預防約15-30%原發性和續發性中風之發生。^{32,33}

在Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S)因果關係分析中指出以simvastatin治療冠心病人可明顯減少約28%致命或非致命性中風發生；³⁴同樣在Cholesterol And Recurrent Events(CARE)試驗之統合分析中顯示以pravastatin治療約可減少32%腦血管意外事件；³⁵因此the food and drug administration(FDA)准予pravastatin、simvastatin用於冠心病人中風之預防。³⁶在Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial(ASCOT)和Heart Protection Study(HPS)研究中指出atorvastatin和simvastatin可減少腦中風的危險性。2003年ASCOT研究中指出膽固醇值正常或稍高的高血壓病人，服用atorvastatin可減少36%心血管疾病及27%腦中風發生率。³⁷在HPS中顯示高危險群病人給予statin降

低低密度脂蛋白膽固醇可減少主要血管意外事件，這些實質上益處不僅發生在冠心病人，也包括無冠心病但有腦血管疾病或糖尿病病人，且不管病人開始給予statin治療時的血脂濃度。³²由於statin可減少動脈粥狀硬化血管疾病病人致命和非致命性心肌梗塞、腦中風和所有原因的死亡率，且其安全性和效果已獲證實，於是American Society of Health-system Pharmacists(ASHP)支持使用statin降低血膽固醇，以減少動脈粥狀硬化血管疾病所引起之死亡率與罹病率，以statin當作動脈粥狀硬化血管疾病原發性和續發性預防之首選用藥。³⁶

Statin類藥物減少腦中風之可能機轉為穩定粥狀動脈硬化斑塊、降低巨噬細胞活化、減少foam cell的形成、減少MMP(matrix metalloproteinase)表現、降低tissue factors的表現、降低cytokine活性、減少T-cell活性、減少血小板活化和凝集、抑制平滑肌細胞移行和增生、抗發炎、抗栓塞、抗氧化和加強nitrogen oxide(NO)利用、以及使血管內皮正常化等。³⁸

雖然在流行病學與一些臨床試驗顯示膽固醇上升與動脈粥狀硬化血管疾病有相關性，以及在降血脂方面亦有National Cholesterol Education Program(NCEP)治療準則做遵循依據，還是有許多研究指出，大部分高血脂病人其膽固醇並未獲得足夠控制，也未達到治療目標。而據國內統計，腦梗塞病患符合健保降血脂藥物使用規範(LDL>130 mg/dL或Total-Cho-

lesterol>200 mg/dL)者為數不少，但給予積極治療者不多，即使有使用降血脂藥物治療，但能控制達目標者也很少，在血脂的治療與控制上仍有極大的改善空間。因此，若藥師能加入醫療團隊服務，參與膽固醇治療計畫（包括飲食、運動、戒煙指導等生活型態調適，處理高血壓、糖尿病等危險因子，降血脂用藥諮詢與藥物選擇、調整建議等），積極控制病人膽固醇，應可改善病人膽固醇值與達成治療目標，進而減少心血管疾病危險性。³⁹

在 ASHP 報告中指出藥師應依 NCEP 準則參與高血脂評估、監測和治療，積極提供飲食、藥物治療、治療目標、治療好處和遵醫囑重要性等衛教，以及監測藥物交互作用、副作用，提供適當降血脂藥物選擇與劑量調整建議，常規與病人醫師聯繫，提供早期藥物相關問題之協商與討論，善盡藥師職責進而發揮藥師的角色。^{36, 40}

伍、結語

雖然高血壓、糖尿病和高血脂等可治療危險因子與腦中風之相關性已確立，且有明確的治療準則做用藥推薦依據，以改善這些危險因子。但研究報告顯示，目前在腦中風的預防、治療上普遍對於這些危險因子並未給予積極和有效的控制與治療，大部分病人仍未達理想的治療目標，仍然有許多改善的空間。當越來越多實證醫學研究試驗證實這些危險因子與腦中風之相關性後，未來的目標將是更積極、更嚴謹的處理這些危險因子。而在腦中風的

治療團隊中，藉由藥師參與醫療團隊服務，協助醫師提供病患藥事照護、藥物諮詢和用藥追蹤指導，處理、治療與腦中風相關的危險因子，最終在血壓、血糖和血脂的控制應可達成較理想的目標，進而改善及減少腦中風的發生，減少腦血管疾病對整個社會國家所帶來的衝擊和影響。

參考資料：

1. ISH Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 651-663.
2. F. Perren J. Bogousslavsky. Hypertension and Lowering Blood Pressure. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(suppl 2): 19-23.
3. 行政院衛生署。民國九十年國人十大死因統計資料。
4. Straus S, Majumdar S, McAlister F. New evidence for stroke prevention. *Scientific review. JAMA* 2002;288:1388-1395.
5. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE: Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1392-1400.
6. Ann M. Borzecki, MD, MPH. Wong AT. Hickey EC. Ash AS. Berlowitz DR. Hypertension control: how well are we doing?. [Journal Article] *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(22):2705-11.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, II: short-term reductions

- in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-838.
- 8.C. John Dickinson. Strokes and their relationship to hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2003;12;91-96.
- 9.Jan A Staessen, Jiguang Wang, Giuseppe Bianchi, Willem H Birkenhager. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-1641.
- 10.Perry HM Jr. Davis BR. Price TR. Applegate WB. Fields WS. Guralnik JM. Kuller L. Pressel S. Stamler J. Probstfield JL. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial] *JAMA*. 2000 ; 284(4): 465-471.
- 11.Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998 ; 351: 1755-1762.
- 12.Prospective Studies Collaboration. Age-vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 13.SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265: 3255-3264.
- 14.UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1988;317:703-713.
- 15.PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 patients with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- 16.ISH Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 665-672.
- 17.The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- 18.Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint

- reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
19. Gueyffier F, Boissel JP, Boutite F, Pocock S, Coope J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
20. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
21. Aran V, Chobanian, MD, Georgel L, Bakris, MD, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
22. Ann M. Borzecki, MD, MPH. Wong AT, Hickey EC, Ash AS, Berlowitz DR. Hypertension control: how well are we doing?. [Journal Article] *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(22):2705-2711.
23. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*. 1998;339:1957-1962.
24. Isabelle Chabot, Jocelyne Moisan, et al. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 1186-1192.
25. Salah-Eddine Megherbi, MD; Chantal Milan, PhD, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the european biomed stroke project. *Stroke* 2003;34:688-694.
26. Viti Kothari, MSc; Richard J. Stevens, PhD, et al. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK prospective diabetes study risk engine. *Stroke* 2002 ; 33: 1776-1781.
27. John E. Gerich, MD. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003;163:1306-1316.
28. Wagner E, Sandhu N, Newton K, McCulloch D, Ramsey S, Grothaus L. Effect of improved glycemetic control on health care costs and utilization. *JAMA* 2001; 285: 182-189.
29. Arshag D. Mooradian, MD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med* 2003;163:33-40.
30. Brian K. Irons, Pharm D; Rane J. Lenz,

- Pharm.D; et al. A retrospective cohort analysis of the clinical effectiveness of a physician-pharmacist collaborative drug therapy management diabetes clinic. *Pharmacotherapy* 2002;22(10):1294-1300.
- 31.Jaber L, Halapy H, Fernet M, Tummala-palli S, Diwakaran H. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 238-243.
- 32.Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 33.Jean-Christophe Corvol, MD, Anissa Bouzamondo, MD, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003;163:669-676.
- 34.Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-335.
- 35.Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. The CARE investigators. *Circulation* 1999;99:216-223.
- 36.ASHP reports use of statins. ASHP therapeutic position statement on the use of statins in the prevention of atherosclerotic vascular disease in adults. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:593-598.
37. Peter S Sever, Bjorn Dahlof, Neil R Poulter, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial- lipid lowering arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- 38.Carl J. Vaughan, MD, Norman Delanty, MD, and Craig T. Basson, MD. Statin therapy and stroke prevention. *Curr Opin cardiol* 2001;16:219-224.
- 39.Dannielle C. O' Donnell, Nancy T-W Chen, and Veronica K. Piziak. Goal attainment and maintenance of serum cholesterol level in a pharmacist-coordinated lipid clinic. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:325-330.
- 40.Brian K. Irons, Kathleen A . Snella, et al.Update on the management of dyslipidemia.*Am J Health-syst Pharm* 2002;59:1615-1625.

