指 引

2020台灣腦中風學會缺血性腦中風相關之血壓控制指引

鍾芷萍[1]、鄭浩民[2]、劉濟弘[3]、林浚仁[1]、許立奇[1]、紀乃方[1]、湯頌君[4]、李俊泰[5]、傅維仁[6]、鄭建興[4]、王宗道[7]、李怡慧[1]、心房纖維顫動預防中風治療指引共識小組

[1]台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科
[2]台北榮民總醫院實證醫學中心、台北榮民總醫院內科部心臟內科
[3]林口長庚紀念醫院神經內科部
[4]台大醫院神經部暨腦中風中心
[5]三軍總醫院神經科部
[6]馬偕紀念醫院神經科
[7]台大醫院內科部心臟血管科

前　　言

本指引將根據最新臨床實證，提出和缺血性腦中風相關之血壓控制的建議，共分為六個章節(主筆醫師)：

1. 高血壓診斷與定義(鄭浩民醫師)
2. 血壓控制與腦中風的初級預防(劉濟弘醫師)
3. 缺血性腦中風急性期的血壓控制(林浚仁醫師)
4. 血壓控制與腦中風的次級預防(許立奇醫師)
5. 血壓控制與大血管粥狀硬化缺血性腦中風的次級預防(紀乃方醫師)
6. 血壓控制與小血管缺血性腦中風的次級預防(湯頌君醫師)

指引所提出關於血壓控制的建議主要是針對缺血性腦中風的預防與急性期的預後，惟臨床上仍須考量病患其他心血管疾病的風險來制定病患的血壓調控方針。本次指引實證引用根據AHA/ACC/HRS，依建議強度分為class of recommendation（COR）I、IIa、IIb、III，及依證據等級分為level of evidence（LOE）A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO。

1. 高血壓診斷與定義

高血壓是預防腦中風最重要的危險因子，近年來世界各國對於高血壓的治療指引陸續更新中(表1)。高血壓的診斷標準，隨著臨床實證的累積，也由1980 年代的強調舒張壓的重要性，到1990年代開始強調收縮壓的重要性，尤其自2003年美國國家高血壓防治委員會第7次會議報告(Joint National Committee〔JNC〕-7)公布高血壓治療指引之後，根據不同疾病，將病患血壓控制在治療標的以下的概念，就成為目前高血壓治療最重要的核心基礎。然而間隔多年後JNC 8 committee panel於2014年發表新版指引，其中內容大幅改版，尤其是將60歲以上的高血壓定義，鬆綁為150/90 mmHg，引起了許多討論。隨後在2015年SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)研究發表之後，有鑒於嚴格控制血壓所帶來的顯著好處，因此2017年時美國心臟學會又將高血壓的定義下修至

通訊作者：鍾芷萍醫師　台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科
E-mail: cpchung@vghtpe.gov.tw
DOI: 10.6318/FJS.202009_2(3).0001

表1　針對成人血壓，比較各高血壓指引的診間血壓分類

各種指引	血壓分類(mmHg)					
美國 JNC7 2003	正常血壓 Normal SBP<120且 DBP<80	高血壓前期 Prehypertension SBP 120-139或 DBP 80-89		第一期 高血壓 Stage 1 hypertension SBP 140-159或 DBP 90-99	第二期 高血壓 Stage 2 hypertension SBP ≥160或 DBP ≥100	
台灣 TSOC / THS 2015	正常血壓 Normal SBP<120且 DBP<80	高血壓前期 Prehypertension SBP 120-139或 DBP 80-89		第一期 高血壓 Stage 1 hypertension SBP 140-159或 DBP 90-99	第二期 高血壓 Stage 2 hypertension SBP 160-179或 DBP 100-109	第三期 高血壓 Stage 3 hypertension SBP ≥180或 DBP ≥110
美國 ACC / AHA 2017	正常血壓 Normal SBP<120且 DBP<80	血壓偏高 Elevated SBP 120-129且 DBP<80		第一期 高血壓 Stage 1 hypertension SBP 130-139或 DBP 80-89	第二期 高血壓 Stage 2 hypertension SBP ≥140或DBP ≥90	
歐洲 ESC / ESH 2018	理想 血壓 Optimal SBP<120且 DBP<80	正常 血壓 Normal SBP 120- 129或 DBP 80-84	正常高值 血壓 High normal SBP 130-139 或 DBP 85-89	第一期 高血壓 Grade 1 hypertension SBP 140-159或 DBP 90-99	第二期 高血壓 Grade 2 hypertension SBP 160-179或 DBP 100-109	第三期 高血壓 Grade 3 hypertension SBP ≥180或 DBP ≥110

SBP: sysyolic blood pressure ; DBP: diastolic blood pressure.

130/80 mmHg，再次引起了許多爭議與討論。此外，一般高血壓的定義，是根據門診血壓(office blood pressure)來判斷，然而在高血壓的診療中，血壓數據可以經由居家血壓計及動態血壓計所得到，這類診間以外的血壓數據(out-of-office blood pressure)在臨床診療的重要性也逐漸增加，台灣心臟學會長期以來也積極推廣應用居家血壓數值於臨床的診斷與治療。本章節將整理美國、歐洲及台灣高血壓治療指引中關於高血壓的定義，也包括使用門診血壓以外的居家血壓或是動態血壓計來診斷高血壓的標準，並簡述不同指引之間的異同與相關注意事項。

1.1 美國JNC高血壓指引

1.1.1 美國JNC高血壓指引：診間血壓之高血壓定義

2003年的JNC-7[1]，根據兩次以上門診靜坐5分鐘後之兩次血壓平均值，將18歲以上的成人血壓分成正常血壓(收縮壓<120 mmHg且舒張壓<80 mmHg)、高血壓前期(收縮壓120-139 mmHg或舒張壓80-89 mmHg)、第一期高血壓(收縮壓140-159 mmHg或舒張壓90-99 mmHg)和第二期高血壓(收縮壓≥160 mmHg或舒張壓≥100 mmHg)。JNC-7的建議是專家根據新的高血壓觀察性研究及臨床試驗而訂定，而2014年JNC-8是根據證據等級高的大型隨機分派臨床試驗的結果，針對不同的族群制定9大建議(表2)[2]。

表2　高血壓管理建議(JNC-8, 2014)

族群	血壓分類	建議治療目標與建議強度
建議1： ≥60歲	收縮壓≥150 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<150 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 強烈建議 ● 若原來治療目標設定較低(例如收縮壓<140 mmHg)，而且治療未對健康或生活品質產生不良影響時，不需調整治療目標。專家意見，等級E。
建議2： <60歲	舒張壓≥90 mmHg	● 舒張壓<90 mmHg ● 30-59歲：強烈建議 ● 18-29歲：專家意見
建議3： <60歲	收縮壓≥140 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg ● 專家意見
建議4： ≥18歲且有 慢性腎臟病	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 專家意見
建議5： ≥18歲且有 糖尿病	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 專家意見
建議6： 非黑人種族 且有糖尿病	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90m mHg ● 使用TD、CCB、ACEI或ARB治療。 ● 中度建議
建議7： 黑人種族且有 糖尿病	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 使用CCB治療。 ● 黑人種族：中度建議 ● 黑人種族且患有糖尿病：薄弱建議
建議8： ≥18歲且有慢性 腎臟病和高血壓	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 使用ACEI或ARB治療，以改善腎臟預後。 ● 中度建議
建議9： ≥18歲	收縮壓≥140 mmHg或 舒張壓≥90 mmHg	● 收縮壓<140 mmHg且舒張壓<90 mmHg ● 若治療1個月內血壓未達目標，應增加藥物劑量，或從建議6的藥物選擇增加第二種藥物。醫師應持續評估血壓並調整藥物。若使用兩種藥物仍未達標，應另加第三種藥物，但要注意ACEI和ARB不能同時使用。若因禁忌或需使用超過三種藥物才能達標，可以使用建議6六以外的其他類藥物。依以上治療策略無法達標或複雜病患，建議轉介給高血壓專科醫師。 ● 專家意見

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; TD, thiazide-type diuretic.

1.1.2 美國JNC高血壓指引：居家血壓和動態血壓

高血壓病患的自我血壓監控，可提供病患對於降血壓藥物的反應、增加病人的遵醫囑性以及評估白袍高血壓(white-coat hypertension)。居家血壓量測(home blood pressure monitoring〔HBPM〕)之血壓大於135/85 mmHg通常被認為是高血壓。而居家血壓計應定期校正。動態血壓計(ambulatory blood pressure monitoring〔ABPM〕)能提供白天活動和睡眠時的血壓資訊，而且能評估白袍高血壓。動態血壓值通常比臨床血壓值低，高血壓病患清醒時血壓平均值高於135/85 mmHg，而高血壓病患睡眠時血

壓平均值高於120/75 mmHg。

1.1.3 美國ACC/AHA高血壓指引：診間血壓之高血壓定義

美國心臟學院(American College of Cardiology〔ACC〕)與美國心臟學會(American Heart Association〔AHA〕)於2017年發表之高血壓指引[3]定義收縮壓超過130 mmHg或舒張壓超過80 mmHg就算是高血壓。正確的診間血壓量測方式為靜坐5分鐘以上，測量30分鐘內避免攝取咖啡因、運動和抽菸，測量血壓後間隔1-2分鐘重複測量血壓，取兩次以上血壓的平均值。此建議的分類等級為第一級(強建議，益處大於風險)，證據等級為C-EO (專家意見)。ACC/AHA將血壓分成正常血壓(收縮壓<120 mmHg且舒張壓<80 mmHg)、血壓偏高(收縮壓120-129 mmHg且舒張壓<80 mmHg)、第一期高血壓(收縮壓130-139 mmHg或舒張壓80-89 mmHg)和第二期高血壓(收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg)。建議的分類等級為第一級(強建議，益處大於風險)，證據等級為B-NR (非隨機分派臨床試驗)。

1.1.4 美國ACC/AHA高血壓指引：居家血壓和動態血壓之高血壓定義

居家血壓量測及動態血壓計被建議可用來確認高血壓的診斷，而且能提供降血壓藥的調整、結合遠距醫療或臨床介入的資訊。因此美國心臟學院與美國心臟學會於2017年發表之高血壓指引[3]中列出診間血壓、居家血壓與動態血壓之對應血壓值(表3)。此建議分級為第一級(強建議，益處大於風險)，證據等級為A-SR (系統性文獻回顧)。

1.2 歐洲ESC/ESH高血壓指引

1.2.1 歐洲ESC/ESH高血壓指引：診間血壓之高血壓定義

歐洲心臟學會(European Society of Cardiology〔ESC〕)和歐洲高血壓學會(European Society of Hypertension〔ESH〕)2013年發表的高血壓指引，維持2003年[4]和2007年[5]的血壓定義，將收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg之診間測量血壓為高血壓診斷標準[6]。診間血壓量測方式為靜坐3-5分鐘後測量血壓，間隔1-2分鐘重複測量血壓，取兩次以上血壓的平均值。ESC/ESH高血壓指引將血壓分成理想血壓(收縮壓<120 mmHg且舒張壓<80 mmHg〕、正常血壓(收縮壓120-129 mmHg或舒張壓80-84 mmHg)、正常高值血壓(收縮壓130-139 mmHg或舒張壓85-89 mmHg)、第一期高血壓(收縮壓140-159 mmHg或舒張壓90-99 mmHg)、第二期高血壓(收縮壓160-179 mmHg或舒張壓100-109 mmHg)和第三期高血壓(收縮壓≥180 mmHg或舒張壓≥110 mmHg)。而2018年ESC/ESH新版高血壓指引繼續維持以往140/90 mmHg的標準[7]，此建議的分類等級為第一級，證據等級為C (專家共識意見)。

1.2.2 歐洲ESC/ESH高血壓指引：居家血壓和動態血壓之高血壓定義

居家血壓量測及動態血壓監測相較於診間

表3　診間血壓、居家血壓與動態血壓之對應表(ACC/AHA, 2017)

診間血壓	居家血壓	白天動態血壓	夜間動態血壓	24小時動態血壓
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

血壓，能提供大量的血壓數據，以及較能代表日常生活。居家血壓量測為使用已校正的血壓計，在回診之前連續6-7天的白天和晚上(最少3天)，每日早晚各測量兩次血壓，在安靜的房間靜坐5分鐘後測量血壓。居家血壓值通常低於診間血壓值，居家血壓診斷為高血壓的標準為收縮壓≥135 mmHg或舒張壓≥85 mmHg。動態血壓計通常是監測24小時，血壓計每15-30分鐘測量血壓，可提供白天、夜間及24小時血壓值。動態血壓平均值通常低於診間血壓值，24小時血壓值、白天血壓值和夜間血壓值之高血壓診斷標準分別為收縮壓/舒張壓≥130/80與135/85 mmHg和≥120/70 mmHg (表4)。

表4　診間血壓、居家血壓量測和動態血壓監測之高血壓定義(ESC/ESH, 2013)

類別	血壓值(mmHg)
診間血壓	收縮壓≥140或舒張壓≥90
動態血壓監測：	
白天(或清醒時)	收縮壓≥135或舒張壓≥85
夜間(或睡覺時)	收縮壓≥120或舒張壓≥70
24小時	收縮壓≥130或舒張壓≥80
居家血壓量測	收縮壓≥135或舒張壓≥85

1.3 台灣TSOC/THS高血壓指引

1.3.1 台灣TSOC/THS高血壓指引：診間血壓之高血壓定義

中華民國心臟學會(Taiwan Society of Cardiology〔TSOC〕)和台灣高血壓學會(Taiwan Hypertension Society〔THS〕)於2015年發表的台灣高血壓治療指引[8]，維持2010年台灣高血壓指引的定義[9]，以診間血壓分成正常血壓(收縮壓<120 mmHg且舒張壓<80 mmHg)、高血壓前期(收縮壓120-139 mmHg或舒張壓80-89 mmHg)、第一期高血壓(收縮壓140-159 mmHg或舒張壓90-99 mmHg)、第二期高血壓(收縮壓160-179 mmHg或舒張壓100-109mmHg)和第三期高血壓(收縮壓≥180 mmHg或舒張壓≥110 mmHg)。

根據2017年更新版的台灣高血壓指引，不再針對老年族群設定較高的高血壓診斷標準，在2015年的版本，老年族群的高血壓起始治療標準為150/90 mmHg，與2013年及2014 JNC-8的建議相同，但是在SPRINT研究發表後，美國2017年心臟學會的高血壓指引(130/80 mmHg)與台灣心臟學會的高血壓指引(140/90 mmHg)都將老年族群的血壓與一般族群設定相同的標準。此外，根據2017年台灣高血壓指引，糖尿病、冠心病、合併蛋白尿的腎功能異常族群，高血壓診斷若使用一般診間血壓計，其診斷標準都是≥130/80 mmHg。腦中風病患的診斷標準則一直維持都是≥140/90 mmHg。

1.3.2 台灣TSOC/THS高血壓指引：居家血壓和動態血壓之高血壓定義

由於居家血壓量測及24小時動態血壓監測比診間血壓，更能預測心血管事件，也能提供更多的血壓資訊[10, 11]，因此台灣高血壓治療指引也列出居家血壓量測和動態血壓監測之高血壓定義值(表5)。根據目前台灣心臟學會及高血壓學會的建議，居家血壓測量方式的建議可以採用722 (請量量)原則：「7」連續七天量測、「2」早上起床後、晚上睡覺前各量一次：腦中風、心肌梗塞發病的高峰是清晨5點～早上10點，因此清晨量血壓較有意義，可反映夜間的血壓；另一個腦中風的危險時段是晚上，因此建議睡前也量一次血壓。「2」每次量兩次：兩

表5　居家血壓量測和動態血壓監測之高血壓定義(TSOC/THS, 2017)

類別	血壓值(mmHg)
居家血壓量測	收縮壓≥135或舒張壓≥85
動態血壓監測	收縮壓≥130或舒張壓≥80
白天動態血壓監測	收縮壓≥135或舒張壓≥85
夜間動態血壓監測	收縮壓≥120或舒張壓≥70

次間隔一分鐘，再取平均值。

TSOC/THS於2017年更新台灣高血壓治療指引[12]，根據2015年SPRINT試驗結果[13]，針對沒有糖尿病但有心血管風險因子患者，積極血壓控制(收縮壓<120 mmHg)相較於標準血壓控制(收縮壓<140 mmHg)，能明顯降低心血管疾病風險、心血管疾病死亡風險及全死因死亡率。由於SPRINT之研究採用無人自動化診間血壓量測(unattended automated office BP〔uAOBP〕)，因此2017年台灣高血壓治療指引，列出無人自動化診間血壓量測之的四個基本要素EMAU (表6)。

表6　自動化診間血壓量測四要素(TSOC/THS, 2017)*

E (Electronic and automated device)	自動電子化設備：需使用自動電子血壓計
M (Multiple readings)	多次測量：至少測量三次血壓，間隔一分鐘
A (Averaged mean)	平均血壓值：血壓計需自動算出平均值
U (Unattended and undisturbed spaces)	無人且不受打擾的空間：沒有醫療人員在場，在單獨房間內而且不被干擾

*中華民國心臟學會和台灣高血壓學會(譯)

1.4 結語

高血壓是腦中風及心血管疾病非常重要的危險因子，診斷高血壓的定義牽涉到病患本身的疾病史，以及所使用的量測血壓工具，以及正確的血壓量測步驟。

高血壓診斷建議：

1. 在高血壓的診斷過程中，血壓數據的取得可以採用門診血壓計、居家血壓計及動態血壓計所得到的血壓量測值(COR I；LOE B-NR)。
2. 在高血壓的診斷過程中，血壓數據的取得可以採用無人自動化診間血壓量測(unattended automated office BP) (COR IIa；LOE B-NR)。
3. 使用門診血壓計進行高血壓的診斷，建議採用收縮壓≥140 mmHg或舒張壓≥90 mmHg作為診斷的標準(COR I；LOE A)。
4. 使用居家血壓監測進行高血壓的診斷，建議採用收縮壓≥135 mmHg或舒張壓≥85 mmHg作為診斷高血壓的標準(COR I；LOE A)。
5. 使用動態血壓監測進行高血壓的診斷，可以考慮採用收縮壓≥130 mmHg或舒張壓≥80 mmHg作為診斷高血壓的標準(COR IIb；LOE B-NR)。
6. 糖尿病、冠心病、合併蛋白尿的腎功能異常族群，使用門診血壓計進行高血壓的診斷，採用收縮壓≥130 mmHg或舒張壓≥80 mmHg作為診斷高血壓的標準是合理的(COR IIa；LOE B)。

2. 血壓控制與腦中風的初級預防

2.1 一般概念

雖然高血壓的定義與控制的目標值在近年來有了些許的爭論[3, 12, 14, 15]，但始終相同的現象是，相較於西方族群而言，高血壓對於亞洲族群患者的危害來的更高[16]。在過往的研究中，隨著收縮壓的上升，亞洲患者腦中風風險增加的幅度是西方族群的2倍[17]。相對而言，這樣的現象在非致命性的冠心症上並不那麼明顯[18]。由此可知，血壓的良好控制對於我族群腦中風的預防上扮演著舉足輕重的角色。

在一項於中國進行的前瞻性社區世代研究中，嘗試探討不同的血壓控制軌跡對於缺血性腦中風與出血性腦中風發生率的差異，該研究追蹤了79,385位不曾發生過腦中風、心肌梗塞的族群，並依這些人在2006至2010年間的血壓軌跡變化進行分組，後續追蹤2010年至2014年間的腦中風發生[19]。相較於血壓正常且穩定的成人，不論是血壓穩定的高血壓前期的患者或是血壓逐漸改善的第一級高血壓患者，長期

產生的腦中風風險都會顯著增加，血壓穩定的高血壓前期病人的缺血性腦中風危險比(hazard ratio〔HR〕)為2.05，95%信賴區間(confidence interval〔CI〕)=1.64-2.56；血壓逐漸改善的第一級高血壓病人的缺血性腦中風HR為3.36 (95% CI=2.58-4.39)[19]。而持續的高血壓對於出血性腦中風的發生風險，更遠高於缺血性腦中風的發生風險，隨著長期血壓控制的不良程度，其間的差距將更進一步加大，在血壓穩定的第二期高血壓患者，於校正過其他影響因素後，發生出血性腦中風的HR將上升至血壓正常成人的12.4倍(95%CI=5.95-26.0)，相對來說，發生缺血性腦中風的HR=5.07 (95%CI=3.77-6.82)[19]。由此可見，良好的血壓控制，對於出血性腦中風的影響更甚於對於缺血性腦中風的影響。

2.2 腦中風初級預防的血壓控制目標

血壓控制的目標在腦中風的初級預防上，通常需要考量不同病人的心血管風險程度。針對於過往沒有心血管疾病，且合併中度心血管疾病風險的病人，Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3試驗提供了很好的資料參考[20]。HOPE-3試驗共收錄了12,705位病人，這些病人的收案條件包含：55歲以上男性或65歲以上女性合併至少一項心血管危險因子(腰臀比、高密度脂蛋白過低、抽菸、血糖異常、輕度腎臟功能異常、家族心血管疾病史等)，抑或是60歲以上女性至少合併二項心血管危險因子。然而，如果這些病人過往曾發生心血管疾病則會被排除在本項試驗之外。這些收案的病人被分為兩組，一組接受了candesartan與hydrochlorothiazide的藥物治療，並將收縮壓維持在130 mmHg以下；另外一組接受placebo的治療，長期收縮壓約略落在130-140 mmHg之間。經過了平均5.6年的追蹤，接受candesartan與hydrochlorothiazide的藥物治療組在主要試驗終點(包含心因性死亡、非致命性的心肌梗塞、非致命性的腦中風等)，無法呈現較placebo組有更低的風險(HR=0.93，95%CI=0.79-1.10)。尤其在非致命性腦中風的發生，亦無法呈現較placebo組有更低的風險(HR=0.80，95%CI=0.59-1.08)[20]。因此，在這些沒有發生心血管疾病且合併中度心血管疾病風險的病人，並沒有足夠的資料支持更低的血壓控制目標在腦中風初級預防上的好處。

對於心血管疾病風險增加但卻未曾發生過腦中風的病人族群的SPRINT結果就非常值得參考[13]。SPRINT收錄了9,361位心血管疾病風險增加的病人，這些病患可能曾患有臨床或亞臨床心血管疾病、慢性腎臟病變、Framingham 10年心血管疾病風險分數大於15%或年齡在75歲以上，這些患者的平均Framingham 10年心血管疾病風險分數為20.1±10.9%。特別的是，SPRINT排除了曾患有腦中風或糖尿病的病人。病人被分為兩組，實驗組收縮壓控制在<120 mmHg (自動化診間血壓監測)，對照組則將收縮壓維持在<140 mmHg。經過平均3.26年的追蹤，實驗組的主要試驗終點發生率顯著優於對照組(HR=0.75，95%CI=0.64-0.89)[13]。然而進一步分析發現，臨床的效益主要來自於心因性死亡(HR=0.57，95%CI=0.38-0.85)與心衰竭的減少(HR=0.62，95%CI=0.45-0.84)。然而，將收縮壓降至<120 mmHg並沒有辦法進一步的減少腦中風發生的風險(HR=0.89，95%CI=0.63-1.25)[13]。

糖尿病病人也屬於高心血管疾病風險族群，在血壓控制上，ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)和ACCORD BP (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure)試驗都是很重要的參考依據。ADVANCE試驗收入了11,140位糖尿病的病人，內含3,590 (32%)位過往有主要大血管疾病史者，其中有1,022 (9%)位曾患有腦中風，平均追蹤4.3年後，發現固定使用perindopril與indapamide的病人，相較於placebo組，平均收縮壓能再下降5.6 mmHg (大約落在135 mmHg)，且能讓綜合大血

管(macrovascular)或微小血管(microvascular)事件的風險下降(HR=0.91，95%CI=0.83-1.00)[21]。ACCORD BP試驗[22]則嘗試比較更低的血壓目標(收縮壓<120 mmHg)是否會帶來更好的效果，收錄了4,733位第二型糖尿病的病人，年齡>40歲且合併心血管疾病史(33.7%收案病人有過往心血管疾病史)，或年齡>55歲且合併2項以上的心血管疾病危險因子，並將其區分為收縮壓控制在<120 mmHg與<140 mmHg兩組，平均追蹤4.7年[23]，結果顯示兩組在非致命性心肌梗塞、非致命性腦中風與心因性死亡的綜合事件上並沒有顯著差別(HR=0.88，95%CI=0.73-1.06)，而收縮壓控制在<120 mmHg在嚴重的副作用(包含藥物相關的低血壓、高血鉀、心搏過慢、心律不整或是肌肝酸數值上升)顯著增加(3.3%比1.27%，p<0.001)[23]。值得注意的是，收縮壓控制在<120 mmHg這組的腦中風發生呈現較低的風險(HR=0.59，95%CI=0.39-0.89)[23]。若ACCORD-BP試驗排除糖化血色素在6.0%以下的病人，挑選出同SPRINT收案原則之心血管疾病風險的1,284位病人(約61%收案病人有過往心血管疾病史，平均Framingham 10年心血管疾病風險分數介於14.5±9.2%-14.8±9.2%，較原始ACCORD-BP收案族群心血管疾病史比率為高)，依照收縮壓控制在<120 mmHg與控制在<140 mmHg分組進行分析，則呈現和SPRINT一致的結果：血壓嚴格控制組在心因性死亡、非致命性心肌梗塞和非致命性腦中風的綜合發生率顯著優於對照組(HR=0.69，95%CI=0.51-0.93)，可是在非致命性腦中風的發生率上，則沒有顯著的差異存在(HR=0.54，95%CI=0.27-1.10)[24]。目前美國糖尿病學會的血壓建議一般仍建議控制在140/90 mmHg以下[25, 26]，但對於較高心血管疾病風險的糖尿病病人，在可承受的範圍內可以考慮將血壓降至130/80 mmHg以下[25, 26]。在一個以糖尿病患血壓控制目標的統合分析，呈現出收縮壓下降10 mmHg能有效減少腦中風的發生相對危險性(relative risk〔RR〕=0.73，95%CI=0.64-0.83)，而這項益處在目標收縮壓<130 mmHg時依然存在[27]。然而，這些統合分析也包含了合併腦中風病史的病人，因此對於糖尿病病人的缺血性腦中風初級預防上，是否也應該採取較140/90 mmHg更嚴格的血壓標準，還有待更多的研究證明。

目前，我國心臟學會與高血壓學會的高血壓指引對於心血管疾病的初級預防，目標血壓仍訂在140/90 mmHg以下(COR I，LOE B)[12]。初級預防的血壓控制目標應是以整體的心血管事件預防來設定，因此並未單獨針對缺血性腦中風的初級預防訂定。近年來的一些統合分析，包含了不同心血管風險的病人，呈現出嚴格的血壓控制也能再降低心血管事件以及腦中風的風險[27-29]。因此，在缺血性腦中風初級預防的血壓目標上，如果希望參酌病人的心血管風險程度，則能參考美國心臟學會於2017年發表的治療指引。該指引建議針對10年粥狀動脈硬化心血管疾病(ASCVD)風險低於10% (http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/)的病人，平均血壓高於140/90 mmHg時開始進行降血壓藥物治療(COR I，LOE LD)；反之，對於10年ASCVD風險高於10%的病人，則建議於平均血壓高於130/80 mmHg時即開始進行降血壓藥物治療(COR I，LOE 收縮壓A、舒張壓C-EO)[3]。

血壓控制的目標在缺血性腦中風的初級預防上，除了考量到病人的心血管風險程度之外，也必須思考種族或其他因素之影響。如前所述，相較於歐美或澳洲病人，高血壓對於亞洲患者的腦中風危害來的更高，尤其在出血性腦中風的影響上更加明顯[16, 17]。此外，若因心房顫動服用抗凝血劑或其他原因服用抗血栓藥物來預防腦中風時，過往的資料也顯示亞洲病人的腦出血風險來的更高[30-32]。日本近期發表的高血壓治療指引，對於75歲以下的病人，目標血壓值設定在<130/80 mmHg[14, 33]。如若病人合併有心房顫動或其他原因服用抗血栓藥物來預防腦中風的發生，過往的研究也考慮將血壓的控制目標訂在<130/80 mmHg[34, 35]。台灣心臟學會與高血壓學會於2015年與2017年發表的高血

壓治療指引，則建議對於服用抗血栓藥物預防腦中風的病人應該將血壓降至<130/80 mmHg (COR I，LOE B)[8, 12]。有鑑於東西方病人在疾病與體質上的差異，我們期待未來能有更多以腦中風預防為主要目標的本土研究來提供治療上的參考。

2.3 高齡高血壓患者腦中風初級預防的血壓控制目標

高齡患者的血壓控制目標是否與非高齡患者相當始終是重要的課題，JNC-8對於60歲以上年長者的血壓控制目標放寬至150/90 mmHg[2]，而近年的一些統合分析則顯示，嚴格血壓控制(收縮壓<140 mmHg)的臨床效益，並未因為病人高齡與否而有所差異[28, 36]。只是，這些統合分析收錄的對象並不僅限於未曾發生腦中風的病人。在幾個重要的過往研究中，HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)旨在比較80歲以上的病人收縮壓控制在150 mmHg以下是否有更低的腦中風發生，本研究發現血壓控制在<150 mmHg的病人因腦中風發生的死亡風險顯著下降(HR=0.61，95%CI=0.38-0.99)[37]。另一個以高齡族群為主的SHEP (the Systolic Hypertension in the Elderly Program)研究，雖然收案年齡較HYVET低(60歲以上)，但依然發現血壓控制在<150 mmHg的病人明顯減少缺血性腦中風發生(RR=0.63，95%CI=0.48-0.82)[38]。在一項以亞洲族群為主的統合分析研究發現，65歲以上的族群若收縮壓控制在<140 mmHg，依舊能夠在重大心血管事件上有29%的下降，在心因性死亡上有33%的下降[39]。在SPRINT中75歲以上的病人，血壓控制在<140 mmHg依然有額外降低腦中風的效果(HR=0.67，95%CI=0.46-0.97)[40]。針對亞洲高齡患者的臨床實證，則可同時參考JATOS (the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)研究的結果，此研究納入4,418位65歲以上、基礎收縮壓≥160 mmHg的日本高血壓病人，經過長期追蹤發現，只有在75歲以下的亞族群，收縮壓控制在<140 mmHg對於腦血管事件發生上才顯示有明顯的改善[41]。綜合上述的研究，對於我國高齡(75歲以上)高血壓病人在缺血性腦中風的初級預防血壓目標，依然建議比照台灣心臟學會與高血壓學會於2017年發表的血壓治療指引，控制在<140/90 mmHg[12, 14]，對於控制前基礎血壓≥160 mmHg的高齡病人，仍應謹慎小心。

2.4 腦中風初級預防的血壓用藥建議

過往的指引中，血壓目標的控制遠比使用的藥物種類重要的多[42]。然而，在各類的降血藥物中，在LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction Trial)研究，包括8%腦中風病人，發現losartan (ARB)相較於atenolol (beta-blocker)，能下降29%的腦中風相對風險(adjusted HR=0.75，95% CI=0.63-0.89)[43]。HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)試驗，包含10.8%缺血性腦中風病人，研究則發現ramipril (ACEI)相較於placebo也能顯著的降低腦中風風險(RR=0.68，95%CI=0.56-0.84)[44]。至於ARB和ACEI的比較，在ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)研究，包含20.8%缺血性腦中風病人，研究中則呈現不分軒輊的結果(RR=0.91，95%CI=0.79-1.05)[45, 46]。ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)研究，包含23%心肌梗塞或腦中風病人，研究則提供了chlorthalidone (lisinopril比chlorthalidone：RR=1.15，95%CI=1.02-1.30)與amlodipine (amlodipine比chlorthalidone：RR=0.93，95% CI=0.82-1.06)在腦中風初級預防上的臨床實證[47]。儘管過往的許多統合分析嘗試去比較各類不同降血壓藥物在腦中風初級預防上的效果[48, 49]，然而沒有足夠的實證能支持哪一類的降血壓藥物佔有絕對的優勢[42, 50, 51]。因此，本指引與台灣腦中風學會前一版的「腦中風危險因

子防治指引：高血壓2015」https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/pdf/04%20guideline_%E8%85%A6%E4%B8%AD%E9%A2%A8%E5%8D%B1%E9%9A%AA%E5%9B%A0%E5%AD%90%E9%98%B2%E6%B2%BB%E6%8C%87%E5%BC%95%E9%AB%98%E8%A1%80%E5%A3%93.pdf，在降血壓藥物種類選擇上，維持同樣的建議。

腦中風初級預防的血壓控制建議：

1. 腦中風的初級預防，建議將目標血壓降至140/90 mmHg以下(COR I，LOE A)。
2. 75歲以上高血壓病人的腦中風初級預防，目標血壓控制在140/90 mmHg以下是合理的(COR IIa，LOE B-R)。
3. 腦中風初級預防要同時預防其他的心血管疾病時，建議血壓控制的目標應考量患者其心血管疾病的風險(COR I，LOE A)。
4. 血壓目標的控制遠比使用的藥物種類重要的多，沒有絕對的實證足以支持哪一類的降血壓藥物在其中佔有絕對的優勢(COR I，LOE A)。

3. 缺血性腦中風急性期的血壓控制

缺血性腦中風病人急性期的血壓升高很常見。過往的觀察性研究指出缺血性腦中風之病患在到院時有77%的人收縮壓>139 mmHg，15%的人收縮壓>185 mmHg[52]。然而，急性期的血壓調控方針一直沒有共識。雖然有些研究指出較高的血壓與較差的預後相關[53, 54]，但過去腦中風專家們對於缺血性腦中風後降血壓是否會導致腦灌流不足，而造成腦梗塞惡化仍有疑慮，因此，針對此階段的降壓治療目標還沒有一致性的意見[55]。

一個歐洲的隨機分派臨床試驗INWEST (Intravenous Nimodipine West Europe Stroke Trial)，比較缺血性腦中風24小時之內使用靜脈注射nimodipine降壓與標準治療，發現治療組之21天功能預後(Barthel scale)顯著較控制組差(p=0.003)[56]。另一個北歐的隨機分派臨床試驗SCAST (The Angiotensin-receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke)，在病發7天內使用candesartan並無法顯著減少缺血性腦中風病人6個月血管事件發生率(HR=1.09，95%CI=0.84-1.41)[57]。中國的的隨機分派臨床試驗CATIS (China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke)則發現比起發病後把所有血壓藥停掉，於缺血性腦中風急性期7天內使用降壓藥把血壓控制在<140/90 mmHg並無法減少14天之死亡與顯著殘障機會(OR=1.00，95%CI=0.88-1.14)[58]。因此，缺血性腦中風急性期的血壓控制尚未有一個通用的準則。然而，隨著缺血性腦中風急性期治療方法的新進展，針對接受不同治療的族群有許多新的研究，這些研究結果將挑戰過往缺血性腦中風急性期較寬鬆的血壓控制目標。以下就不同狀況之族群來分別討論。

3.1 未接受再灌流治療(reperfusion therapy)病患之血壓控制

針對未接受再灌流治療之病人，目前並無可靠的證據支持精確的血壓調控。根據2008年歐洲腦中風學會發佈以及2018年美國心臟腦中風學會更新的急性腦中風治療指引，一般共識仍然是在急性期若血壓未超過220/120 mmHg則不需積極降壓[59, 60]。

3.2 接受靜脈血栓溶解治療(intravenous thrombolysis〔IVT〕)病患之血壓控制

3.2.1 接受IVT前之血壓控制

目前接受IVT前的血壓控制目標源自於，在當初血栓溶解劑治療之原始研究National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study (NINDS t-PA)當中，研究團隊

參考過去心肌梗塞使用血栓溶解治療的經驗，把血壓>185/110 mmHg設為排除條件[61, 62]。根據2018年發表的美國心臟/腦中風學會的指引仍建議預計接受靜脈內血栓溶解治療之個案需在治療前把血壓控制在<185/110 mmHg[59]。

3.2.2 接受IVT後之血壓控制

根據2018年美國心臟/腦中風學會的指引，IVT後24小時內的血壓需控制在180/105 mmHg以下[59]。在一個大型腦中風登錄試驗SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke - International Stroke Thrombolysis Registry)中發現相比於收縮壓141-150 mmHg的病人，收縮壓>170 mmHg之患者在治療後症狀性顱內出血之機會增為4倍，而功能性自主的機會則減少至一半[63]。除此之外，過去也有觀察型研究指出違背指引所建議的血壓控制值會增加症狀性顱內出血的風險[64, 65]。2019年有一篇大型的統合分析，收集了26個探討缺血性腦中風接受IVT後血壓控制與預後之研究，總計56,513個案被納入分析。其結果發現治療後之收縮壓較高與症狀性顱內出血相關(OR=1.13，95%CI=1.01-1.25)，且有較低機率的3個月功能性獨立自主(mRS 0-2) (OR=0.70，95%CI=0.57-0.87)[66]。然而，此研究雖指出靜脈內溶栓治療後把血壓控制較低較好，但卻未能提供血壓控制的目標值來讓臨床實務上依循。

ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study)是一個雙臂設計的大型跨國隨機分派臨床試驗，探討靜脈注射血栓溶解劑的劑量以及治療後之血壓控制。其中探討血壓控制的第二臂於2019年發表。該研究將2,196個接受IVT的個案1：1分為積極血壓控制組(收縮壓130-140 mmHg)以及根據指引建議的標準血壓控制組(收縮壓<180 mmHg)分別監控72小時。兩組最終之平均收縮壓分別為144.3比149.8 mmHg。其結果顯示兩組之3個月功能性預後(mRS分布情形)並無顯著差異(OR=1.01，95%CI=0.87-1.17)。另一方面，積極控制組比標準控制組有顯著較少的任何顱內出血(OR=0.75，95%CI=0.60-0.94)，但症狀性顱內出血並無顯著差異(OR=0.65，95%CI=0.33-1.28)[67]。此研究顯示在IVT治療後把血壓控制在比指引建議的更低一些是安全的，但卻無法顯著改善功能性預後。值得一提的是此研究中的兩組實際上之收縮壓數值之差距(144比150 mmHg)並不如原始設計(130-140比<180 mmHg)，這有可能是造成預後無顯著差異的原因之一。

除了血壓的絕對數值之外，血壓的波動也發現與IVT後的預後相關。一篇收錄427位缺血性腦中風接受IVT個案之世代研究，分析了治療後20-36小時內血壓波動的參數(successive variation〔SV〕)，發現較高的血壓波動預測較差的3個月mRS平均分數(OR=1.68，95%CI=1.05-2.69)，但與症狀性顱內出血無顯著相關[68]。另一個收錄461位缺血性腦中風接受IVT個案之世代研究則分析了24小時內的收縮壓標準差以及SV。發現收縮壓標準差以及收縮壓SV與症狀性顱內出血之發生顯著相關(OR=4.54，95%CI=1.83-11.23；OR=6.12，95%CI=2.00-18.71)[69]。由此可知IVT後保持血壓監測，並維持血壓的平穩是很重要的。

3.3 接受動脈內血栓移除治療(endovascular thrombectomy〔EVT〕)病人之血壓控制

3.3.1 接受EVT前之血壓控制

EVT前血壓的控制目標並無定論。早期的取栓臨床試驗MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)發現術前收縮壓>150 mmHg之病人在接受取栓術後較不易達到成功再灌流[70]。較近期的MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands)試驗的血壓分析結果顯示收縮壓與功能性預後呈現U形關係。而最佳的收

縮壓數值為120 mmHg[71]。然而，術前的血壓容易受到病人本身過往的血壓值、病人的自主調控系統能力(cerebral autoregulation)、代償系統以及阻塞血管的血栓量(thrombus burden)所影響[72]，並非直接影響預後之單一因素。近年6個重要的EVT臨床試驗之中的5個(REVASCAT、SWIFT PRIME、EXTEND-IA、THRACE、MR CLEAN)以及DAWN試驗都比照過往IVT的治療指引，把術前血壓>185/110 mmHg列為排除條款。在沒有更明確的證據支持其他血壓控制目標值之前，比照採用IVT的血壓控制目標應屬合理。

3.3.2 接受EVT中之血壓控制

關於EVT術中的血壓控制，2014年Society of NeuroInterventional Surgery及the Neurocritical Care Society聯合發表了一個缺血性腦中風接受動脈內治療的麻醉共識聲明。該指引針對血壓的建議為，在術中持續以3分鐘為間隔監測血壓值，並把收縮壓維持在140-180 mmHg之間，將舒張壓控制在小於105 mmHg[73]。

在近年來探討EVT該使用全身麻醉(general anesthesia)或清醒鎮靜(conscious sedation)的研究當中發現，全身麻醉所帶來的降血壓效果與不良的預後相關。所以近年來有許多觀察型研究開始探討EVT的術中血壓調控。一個收錄108位缺血性腦中風病人接受全身麻醉進行EVT的回溯性病例對照研究指出，術中平均動脈壓(mean arterial pressure〔MAP〕)下降40%是一個不良預後(mRS >2)的獨立危險因子的勝算比(odds ratio〔OR〕)為2.8 (95%CI=1.09-7.19)[74]。另一個收錄256位缺血性腦中風個案接受清醒鎮靜的EVT，並達到成功再灌流的回溯性病例對照研究則指出，相對EVT術前，EVT術中MAP下降>10%與不良預後相關OR為4.38 (95%CI=1.53-12.56)。在MAP<100 mmHg的情況下，每下降10 mmHg 病人之不良預後的OR為1.28 (95%CI=1.01-1.62)[75]。一個收錄390位急性缺血性腦中風個案接受EVT的病例對照研究顯示，在阻塞的大血管打通前，血壓下降會影響預後：平均動脈壓每下降10 mmHg則出院時以及3個月之mRS較差(分數每上升一級)的OR分別為1.22 (95%CI=1.12-1.34)與1.17 (95%CI=1.10-1.25)[76]。在一篇系統性回顧研究發現，若將術中收縮壓嚴密監測並控制在140-180 mmHg之間，則上述發現之血壓與預後的相關性就不存在[77]。最近發表的一篇統合分析研究綜合了3個麻醉相關臨床試驗(SIESTA、ANSTROKE、GOLIATH)之血壓數據以及其他臨床資料，共收錄了365位前循環缺血性腦中風接受EVT之個案。此研究發現術中MAP <70mmHg累積10分鐘以上(OR=1.51，95%CI=1.02-2.22)，或術中MAP >90 mmHg累積45分鐘以上(OR=1.49，95%CI=1.11-2.02)與較差的90天mRS (每上升一級)相關。兩者之number needed to harm皆為10[78]。

綜合以上，EVT之術中血壓監測與調控是很重要的，在確定達到成功再灌流之前應避免大幅將血壓降低。

3.3.3 接受EVT後之血壓控制

接受EVT後的血壓控制目前還沒有強度足夠的證據來支持特定的數值。Goyal *et al.*在2017年一個收錄217位缺血性腦中風接受EVT個案之單中心病例對照研究，發現術後24小時內之收縮壓峰值每上升10 mmHg可預測較低的3個月的功能性自主機會(mRS 0-2) (OR=0.70，95%CI=0.56-0.87)以及較高的3個月死亡率(OR=1.49，95%CI=1.18-1.88)7[9]。另一個收錄690位缺血性腦中風個案接受EVT的雙中心病例對照研究，分析術後24小時內的血壓值，結果發現3個月良好預後(mRS 0-2)比起不良預後(mRS >2)有較低的收縮壓中位數(131比140 mmHg，p<0.0001)。且舒張壓的中位數為3個月良好預後的顯著預測因子(OR=0.98，95%CI=0.96-0.98)。症狀性顱內出血則與血壓數值無顯著相關性[80]。近期另一個收錄了485位缺血性腦中風個案接受EVT的多中心前瞻性世

代研究BEST (Blood Pressure after Endovascular Therapy for Ischemic Stroke)分析術後24小時內的血壓值，結果顯示收縮壓峰值>158 mmHg與3個月mRS>2顯著相關(OR=2.24，95%CI=1.52-3.29)。但此統計顯著性在校正其他因子(年紀、基礎NIHSS、血糖、再灌流時間、再灌流程度、以及住院時血壓)後則消失[81]。然而，上述研究結果皆未考量病人術後血管再通之狀況。

3.3.3.1 考慮EVT後血管再通之狀況

相對於IVT無法直接得知血管再通的情形，EVT手術醫師可藉由血管攝影直接清楚了解術後的血管暢通與否以及其灌流狀況。若術後達到成功再灌流，血壓過高有可能造成再灌流傷害導致腦出血。但若術後血管仍是阻塞狀況，那把血壓降低則有可能進一步惡化低灌流情形[72]。故探討術後血壓調控時必須把血管打通的情形一併做考量。

回顧過往臨床試驗，DAWN試驗流程中針對成功再灌流個案(TICI 2b-3)明訂術後24小時內的收縮壓應控制<140 mmHg[82]。然而此數值背後並無可靠的證據支持。上述2017年Goyal *et al* 之研究進一步將217個個案當中達到成功再灌流之145個個案根據術後24小時內血壓目標分為intensive BP (<140/90 mmHg)、moderate BP (<160/90 mmHg)及permissive hypertension (<220/110 mmHg，如併有靜脈血栓溶解治療則降至180/105 mmHg)三組。結果相對未積極控制血壓組，把血壓控制在160/90 mmHg以下組有較低的3個月死亡率(OR=0.08，95%CI=0.01-0.54)，而更積極的血壓控制(<140/90 mmHg)則因個案數太少(n=10)以致無法得到結論[79]。此外，後續也有一些小規模的臨床資料回顧研究，顯示動脈內取栓術後達到成功再灌流的個案，24小時內的血壓維持在較低及較穩定的數值，預後較佳[83-85]。近期有一篇多中心回溯性世代研究分析了1,019位缺血性腦中風接受EVT後成功再灌流(mTICI 2b-3)的個案。作者將所有病患根據術後24小時之收縮壓治療目標分成三組，分別為<140、<160及<180 mmHg三組。其結果發現相對於把收縮壓控制在<180 mmHg較控制在<140 mmHg有較佳的90天功能性預後(OR=1.53，95%CI=1.07-2.19)以及較少機率需接受開顱減壓術(OR=0.18，95%CI=0.16-0.21)。控制在<160比<180 mmHg顯著減少90天死亡率(OR=0.42，95%CI=0.22-0.82)[86]。此外，在一個收錄了166個缺血性腦中風接受EVT達到成功再灌流個案之病例對照研究顯示，在將術後收縮壓控制目標設在<140 mmHg的條件下，術後24小時之內的血壓值與三個月的功能性預後有顯著相關。其中又以術後6小時內之血壓數值最為重要。術後6小時內之收縮壓(OR=0.96，95%CI=0.93-0.99)與舒張壓峰值(OR=0.94，95%CI=0.91-0.98)可顯著預測3個月功能性預後(mRS 0-2)。這顯示了EVT術後立即血壓調控的重要性[87]。然而，上述的研究結果皆屬於回溯觀察性研究，並未進行隨機分派，結果僅供後續進行較大規模之臨床試驗參考。綜合以上，針對術後達到成功再灌流之個案，術後24小時，甚至6小時內把血壓控制在較低範圍(例如：比照DAWN試驗把血壓控制在<140/90 mmHg自主調控是可以考慮的)。

除了血壓的絕對數值之外，血壓的波動也被發現與EVT後的預後相關。在一個收錄182位缺血性腦中風接受EVT之病例對照研究發現，術後24小時內之收縮壓SV顯著預測3個月mRS的分數上升(變差)一級(OR=2.63，95%CI=1.47-4.70)[84]。在上述BEST試驗的後續分析當中亦顯示，較高的血壓波動與90天不良預後相關。故EVT術後持續監測血壓，保持調控過程穩定是很重要的[88]。

相對於每個病人都用同一個標準的血壓治療目標，有學者認為應根據每個人的自主調控能力來訂定個人化的血壓控制目標。一個收錄了90位前循環缺血性腦中風接受EVT之前瞻性世代研究，讓每位收案病人同時使用近紅外光譜儀測量腦血流與血壓測量，找出每個人自主調控系統能夠維持足夠腦血流的血壓上限與下

限值。其結果發現，術後12小時內之平均血壓超過自主調控的血壓上限值之時間百分比與90天預後顯著相關(超過血壓上限值之時間佔比每10%之OR=1.84，95%CI=1.30-2.70)。而其與絕對血壓值之關係則不顯著[89]。

目前EVT已是缺血性腦中風合併大血管阻塞之標準治療。其術後血壓的控制需要有大規模隨機分派之臨床試驗提供更好的證據來幫助臨床決策。

3.4 建議之降壓藥物

降壓藥物的選擇並無定論，2014年一篇包含26個研究的回顧指出目前仍無證據支持在腦中風急性期需常規使用某些特定之降壓藥物[90]。一般而言急性期建議使用靜脈注射之短效藥物，以期快速發揮藥效，並避免過長的藥效導致可能發生過久的血壓太低[72]。常用的急性期降壓藥物列於表7。

缺血性腦中風急性期的血壓控制建議：

1. 未接受再灌流治療者，除了須緊急降壓的情況之外(例如嚴重的心衰竭、主動脈剝離、高血壓腦症等)，在發生缺血性腦中風24小時內，建議收縮壓超過220 mmHg或舒張壓超過120 mmH時再開始使用降壓藥物。並建議將起始的收縮壓降幅控制在15%，並且嚴密監控相關的神經學症狀演變(COR I，LOE C-EO)。
2. 符合接受靜脈血栓溶解治療者，在注射血栓溶解劑時，建議血壓控制在185/110 mmHg以下(COR I，LOE C-EO)。
3. 接受靜脈血栓溶解治療後24小時內，建議將血壓控制在180/105 mmHg以下(COR I，LOE B-NR)。
4. 符合接受動脈內血栓移除治療者，若未接受靜脈血栓溶解治療，術前把血壓控制在185/110 mmHg以下是合理的(COR IIa，LOE B-NR)。
5. 接受動脈內血栓移除治療者，建議術中持續嚴密的監測血壓數值(COR I，LOE C-EO)。
6. 接受動脈內血栓移除治療者，術中未達到成功再灌流之前避免平均動脈壓大幅下降

表7　常用的急性期降壓藥物

藥物	劑量與用法	途徑	作用起始時間 (min)	藥效維持時間	注意事項
Labetalol	10-20 mg IV over 1-2 min	IV bolus, infusion	2-5	2-4 h	注意心搏過慢，避免使用於高度AV block患者
Nicardipine	5 mg/h IV, uptitrate 2.5 mg/h every 5-15 m, max: 15 mg/h	IV infusion	5-15	4-6 h	嚴重主動脈瓣狹窄不可使用
Hydralazine	10-20 mg IV, repeat every 4-6 h prn, max: 40 mg	IV bolus	10-20	~12 h	注意心搏過速，顱內高壓 (當作後線使用)
Enalaprilat	0.625-1.250 mg IV every 6 h	IV bolus	<15	~6 h	雙側腎動脈狹窄者不可使用，注意ACEI導致之血管性水腫
Sodium Nitroprusside	0.3-0.5 mcg/kg/min	IV infusion	1-2	2-3 min	注意顱內高壓 (當作後線使用)
Glyceryl Trinitrate	5 mg/day	Transdermal	30-60	12-14 h	注意過敏。不可併用phosphodiesterase-5 inhibitor

(>40%)是合理的(COR IIa，LOE B-NR)。

7. 接受動脈內血栓移除治療者，術中若無法方便取得平均動脈壓數值，把收縮壓控制在140-180 mmHg之間是合理的(COR IIa，LOE C-EO)。
8. 接受動脈內血栓移除治療者，術後24小時內將血壓維持在<180/105 mmHg是合理的。(COR IIa，LOE B-NR)。若術後有達到成功再灌流(mTICI 2b-3)，於術後24小時內將血壓維持在較低的範圍(如<140/90 mmHg)是可以考慮的(COR IIb，LOE B-NR)。

4. 血壓控制與腦中風的次級預防

發生過缺血性腦中風的病患其再度腦中風的機率較高，腦中風後第一年的復發率約為3-22%[91-93] (2011年台灣本土資料顯示為7.8%[94])，且再次腦中風後的嚴重度與殘障死亡的機率都高於第一次腦中風[95]，因此，如何有效預防缺血性腦中風的復發(次級預防)是有其臨床重要性的。在缺血性腦中風相關的眾多可調控的心血管危險因子中，高血壓的相關性最強[16]：缺血性腦中風病患至少有50%以上的人有高血壓病史(2008-2011年間台灣本土資料為62.5%)[16, 94]，且高血壓也是再次腦中風的危險因子(OR=2.98，95%CI=2.72-3.28)[16]，因此，高血壓的控制應是腦中風次級預防重要且有效的治療方法。本治療指引主要-依據2015年版的高血壓治療指引第三節血壓控制及腦中風次級預防做改寫。

4.1 血壓控制對於腦中風次級預防之隨機分派臨床試驗

到目前為止，相對於血壓於腦中風的初級預防研究，只有少數專門針對血壓與腦中風次級預防做探討的試驗研究，茲將重要研究依發表順序略述於下文及表8：

1. 最早有關血壓控制來預防再次腦中風的隨機分派試驗始於1960年代[96]。該研究僅收錄了99位曾經發生過缺血性腦中風的高血壓患者，將這些病患分成二組：對照組(沒有用藥)以及藥物組(使用methyldopa、bethanidine、debrisoquinine、thiazide diuretic，同時合併生活型態的改善，包括限制鹽分攝取以及減重)。目標血壓為收縮壓<160 mmHg，舒張壓<90-100 mmHg。經過2-5年的追蹤後，相較於對照組，治療組皆有較低的死亡率(26%比46%，p=0.05)以及重大腦中風的復發率(20%比44%)。
2. PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study)[97]：為第一個大規模的隨機分派臨床試驗。目的是要探討控制血壓對於有腦中風病史及暫時性腦缺血的病人，是否可以降低其致死性及非致死性之再次腦中風發生機率。納入5,665位腦中風(64.4%為缺血性腦中風)後≥1-120個月(中位數30個月)的中國人，藥物組使用單一降血壓藥物(去鉀型利尿劑indapamide 2.5 mg/day)，對照組則給予placebo，追蹤時間為24個月。有83.9%的人有高血壓病史，收案時平均血壓為154/93 mmHg。比起對照組，藥物組2年後的血壓多降低6.8/3.3 mmHg，並且RR減少了30% (95%CI=43-14%，p<0.001)的所有類型(缺血與出血性)腦中風的發生率。
3. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)[98]：是第一個大規模前瞻性探討血壓控制對於腦中風次級預防的國際多中心臨床試驗，納入6,105位平均年齡64歲，最近5年內(2-22個月，中位數8個月)有腦中風病史(71%為缺血性腦中風)之病人，將病人隨機分成藥物組與對照組，藥物組又分服用ACEI (perindopril 4 mg/day)單一藥物或是ACEI (perindopril 4 mg/day)合併利尿劑indapamide (2.5 mg/day)。收案時平均血壓為147/86 mmHg，有48%的人有高血壓病史(PROGRESS的高血壓定義為≥160/90 mmHg)。經過平均3.9年之追蹤後，有下列

表8　血壓控制對於腦中風次級預防之隨機分派臨床試驗

試驗名稱，年分(個案數)	年齡(歲)/女性比率	試驗組別	收案之腦中風類型	腦中風後多久納入	高血壓的比例/收案前基礎血壓	控制血壓平均值或組間控制血壓值差異	平均追蹤時間	腦中風復發預防效益
PATS，1995 (5,665)	60.2±8.3/28%	Indapamide 2.5 mg qd vs. placebo	64.4% IS、10.5% TIA、14.4% ICH	≥1-120月(中位數30月)	83.9% 154/93 mmHg	下降12.6/8.9 vs. 6.7/5.8 mmHg △BP:6.8/3.3 mmHg	2年	所有類型腦中風 RRR=30% (95% CI= 43-14%，p<0.001)
PROGRESS，2001 (6,105)	64±10/30%	Perindopril 4 mg ±Indapamide 2.5 mg qd vs. placebo	71% IS、22% TIA、11% ICH	中位數8月 (2-22月)	48%* 147/86 mmHg	△BP: 9/4 mmHg (單一藥物4.9/2.8 合併藥物 12.3/5 mmHg)	3.9年	所有類型腦中風 RRR=28% (95% CI= 17-38%，p<0.001) 缺血性腦中風RRR=24% (95% CI=10-35%)
MOSES，2005 (1,405)	67.9±10/45.8%	Eprosartan 600 mg qd vs. Nitrendipine 10 mg qd	61% IS、27% TIA、5% ICH	平均11.6月 (3% 在1週內)	100% 151/84 vs. 152/87 mmHg	138/81 vs. 136/80 mmHg 76% vs. 78% 達到<140/90 mmHg	2.5年	所有類型腦中風 incidence density ratio 0.75 (95% CI=0.58-0.97，p=0.03)
PRoFESS，2008 (20,332)	66.1±8.6/36%	Telmisartan 80 mg qd vs. placebo (other hypertensive medicines allowed in both groups)	100% noncardiogenic IS (52% SVO、28% LAA)	平均15天 (40%≤10天，69%≤1月)	74%, 144/84 mmHg	△BP: 3.8/2 mmHg	2.5年	所有類型腦中風8.7%比9.2%，HR=0.95 (95% CI=0.86-1.04，p=0.23)
RESPECT，2019 (1,280)	67.2±8.8/30.6%	<120/80 mmHg vs.<140/90 mmHg (if DM, CKD, CAD <130/80 mmHg)	85% IS、15% ICH	>1月–3年 (中位數4.6月)	100% 145/84 mmHg	127/77 vs. 133/78 mmHg △BP:6.5/3.3 mmHg	3.9年	所有類型腦中風 HR=0.73 (95% CI= 0.49-1.11)，腦出血HR= 0.09 (95% CI= 0.01-0.70)，缺血中風HR=0.91 (95% CI=0.59-1.42)

* PROGRESS高血壓定義為 ≥160/90 mmHg

IS: ischemic stroke; TIA: transient ischemic attack; ICH: intracranial hemorrhage; SVO: small vessel occlusion; LAA: large artery atherosclerosis; DM: diabetes mellitus; CKD: chronic kidney disaese; CAD: coronary artery disease; RRR: relative risk reduction.

之發現：

(a) 藥物組的病人比起對照組，血壓平均降低9/4 mmHg，並且顯著降低致死性及非致死性之所有類型腦中風發生機率RR下降達28% (95%CI=17-38 %，p<0.0001)，所有心血管事件風險則顯著降低達26% (95%CI=16-34%)。

(b) 藥物組的病人比起對照組，缺血性腦中風發生機率RR下降達24% (95%CI=10-35%，8%比10%)，出血性腦中風發生機率RR下降達50% (95%CI=26-67%，1%比2%)。顯示控制高血壓對於預防出血性腦中風的效果更佳。

(c) 預防再發性腦中風的好處和血壓下降的程度有相關。同時服用perindopril及indapamide之病人，與對照組相較，血壓平均降低12/5 mmHg，可顯著降低再次腦中風的RR達43% (95%CI=30-45%)。但在單獨使用perindopril降壓之病人，與對照組相較，只可降5/3 mmHg之血壓，降低再次腦中風機率則無顯著差異(RR下降5%，95%CI= -19-23%)。

(d) 雖然在有高血壓及無高血壓病人身上，藥物組和對照組相比，都顯著地降低再次腦中風(所有類型腦中風)之機率，但是在有高血壓之病人，藥物組降低再次腦中風(所有類型腦中風)之機率較無高血壓之病人多(RR下降32%比27%)，但此差異並不顯著(p for homogeneity = 0.7)。再次強調，PRPOGRESS中高血壓的定義是≥160/90 mmHg。

(e) Post-hoc分析中[99]，隨著病人收案時血壓(基礎血壓)的數值不同，藥物組對於預防再次腦中風的效益也有所差異: 所有類型腦中風復發的RR下降在收縮壓≧160mmHg組為39% (95%CI=21-53%)、140-159 mmHg組為31% (95%CI=11-46%)、收縮壓120-139 mmHg組為14% (95%CI=-13-35%)，p for trend = 0.05。須注意的是，這三個基礎血壓組別藥物組中，其使用合併perindopril及indapamide藥物的比例有些許不同，分別為68%、58%、53%。

(f) 這些不同基礎血壓組別的效益差異，在缺血性與出血性腦中風兩者間又有所不同。在合併perindopril及indapamide藥物組預防缺血性腦中風的效益在基礎血壓較高時比較明顯[99]：RR下降(合併藥物組比對照組)在收縮壓≧160mmHg組為43% (95%CI=19-60%)、140-159 mmHg組為30% (95%CI=-2-52%)、收縮壓120-139 mmHg組為28% (95%CI=-16-55%)；合併perindopril及indapamide藥物組對於出血性腦中風的預防則是在各個基礎血壓組間都看到明顯效益：在收縮壓≧160 mmHg組RR下降為70% (95%CI=19-89%)、140-159 mmHg組為88% (95%CI=50-97%)、收縮壓120-139 mmHg組為69% (95%CI=15-89%)。

比較placebo對照組，控制高血壓可以顯著有效於缺血性腦中風的次級預防證據，主要來自於上述兩個大型試驗(PATS以及PROGRESS)，研究倫理考量之下，在此之後的試驗對照組大多不會只使用placebo而沒有使用其他藥物來控制高血壓。

4. MOSES (Morbidity and mortality after Stroke – Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study)[100]：是第一個比較不同血壓用藥對於腦中風次級預防效益之臨床試驗。研究中分析了1,352位在最近2年內(平均11.6個月)有腦中風病史(61%缺血性腦中風)的高血壓病人，分成eprosartan組(angiotensin II receptor blocker；600 mg/day)和nitrendipine組(calcium channel blocker：10 mg/day)，使用這兩種血壓藥將兩組病人血壓控制在相同程度。經過2.5年的追蹤，兩組血壓差不多(137.5/80.8比136.0/

80.2 mmHg)，但是比起nitrendipine組，服用eprosartan的病患除了可以降低25%腦中風風險(incidence density ratio 0.75，95%CI=0.58-0.97，p=0.03)之外，更可降低主要事件(死亡、心血管、腦血管等事件)達21%(incidence density ratio 0.79，95%CI=0.66-0.96，p=0.014)。

5. PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)[46]：是迄今規模最大的腦中風次級預防臨床試驗，納入20,332位近期(收案條件是腦中風事件3個月內，中位數15天，40%是10天內)非心因性缺血性腦中風之病人，收案時平均血壓為144/84 mmHg。分成telmisartan (80 mg/天)組及對照組，所有其他類型之降血壓藥物(除了angiotensin receptor blockers，ARB以外)皆可允許當做兩組額外之血壓治療藥物。經過平均2.5年之追蹤，Telmisartan組及對照組在再次腦中風之機率並無顯著差異(8.7%比9.2%，HR=0.95，95% CI=0.86-1.04，p=0.23)，在重大心血管事件之機率上亦無顯著差異(13.5%比14.4%，HR=0.94，95%CI=0.87-1.01)。telmisartan組未呈現出預期之成效，原因可能是telmisartan組只比對照組多降了3.8/2 mmHg之血壓數值，這和PROGRESS trial中單用perindopril之結果雷同(比對照組多降5/3 mmHg)。
6. RESPECT (Recurrent Stroke Prevention Clinical outcome Study)[101]：一個以日本人為主的腦中風次級預防臨床試驗，共有140家日本的醫院參與本研究，主要探討積極控制血壓是否有較佳的腦中風預防效益。納入1,280位3年內的腦中風(85% 缺血性腦中風)病人(>1個月，中位數4.6個月)，收案時平均血壓為145/84 mmHg，其中633位被隨機分派至積極控制組(控制血壓期望值在<120/80 mmHg)，630位被分派至標準治療組(控制血壓期望值在<140/90 mmHg，如有糖尿病，慢性腎臟病或心肌梗塞則為<130/80 mmHg)。經過平均3.9年的追蹤，兩組平均血壓的差異為6.5/3.3 mmHg，但在預防腦中風的復發上，兩組無顯著差異(HR=0.73，95%CI=0.49-1.11，p=0.15)。至於腦中風的類型，積極控制血壓可以減少腦出血的發生(HR=0.09，95% CI=0.01-0.70，p=0.02)，而不影響缺血性腦中風的發生率(HR=0.91，95%CI= 0.59-1.42，p=0.69)。

4.2 血壓控制對於腦中風次級預防之系統性回顧(systemic review)及統合分析(meta-analysis)

本次更新只收錄發表於2015年之後的結果。

1. 一篇2017年收錄了14篇腦中風次級預防的隨機試驗系統性研究[102]，對於有腦中風病史之病人，接受高血壓用藥可以有效降低再度腦中風的風險(RR=0.73，95%CI=0.62-0.87)，致殘或致命性腦中風風險(RR=0.71，95%CI=0.59-0.85)，以及因心血管疾病死亡的機率(RR=0.85，95%CI=0.75-0.96)。此外，收縮壓的下降與腦中風的復發，呈現直線的相關性(regression slope 0.02，95%CI=0.02-0.04，p=0.049)。同樣的，舒張壓的下降也與腦中風的復發，呈現線性的相關性(regression slope 0.08，95%CI=0.01-0.15，p=0.026)。
2. 一篇發表於2018年的Cochrane review[103]，一共收錄了11篇腦中風次級預防隨機試驗，38,742病人，平均腦中風發作至收案至少48小時以上，平均追蹤時間從12-47個月不等。其中，8篇是探討高血壓用藥與placebo兩組的差別，3篇是探討積極降血壓與常規降血壓兩組的差別。主要的結論如下：高血壓用藥可以減少再度腦中風的風險(pooled RR=0.81，95%CI=0.70-0.93)，主要血管事件(pooled RR=0.90，95%CI=0.78-1.04)。
3. 2019年，一個包括SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke)、PAST-BP

(Prevention After Stroke- Blood Pressure)、PODCAST (Prevention of Decline in Cognition After Stroke Trial)及RESPECT的統合分析101發現，積極控制血壓(收縮壓<125或130 mmHg)可以有效減少所有類型腦中風的復發(RR=0.78，95%CI=0.64-0.96，p=0.02)，但是這只對出血性腦中風有效(RR=0.25，95%CI=0.07-0.90)，對缺血性腦中風則無(RR=0.88，95%CI=0.71-1.08)。

4.3 目標族群(Target Population)

2014年AHA/ASA腦中風指引中建議，除了少數的病人外，所有有過腦中風病史或暫時性腦缺血的病人都應接受血壓的控制[104]。這建議來自於多個隨機分派臨床試驗的結果。不過病人應被教育了解血壓偏低的症狀，例如無力及頭暈等症狀。

4.4 何時開始治療

腦中風急性期24小時內的血壓控制在本指引的第三章節有深入論述。

急性期24小時以後何時開始治療，目前並沒有太多相關的臨床試驗著墨。大部分有關血壓控制對於腦中風次級預防的大型試驗收案，都是針對腦中風的慢性期(中風>3個月，中位數PATS為30個月，PROGRESS為8個月，MOSES為11.6個月)[97, 98, 100]，只有PRoFESS針對較近期的腦中風病患作收案(中位數15天，≤10天佔40%)[46]，其分析發現腦中風後10天內收案與其他受試者相比，藥物組的表現並無差異[46, 103]。而在PRoFESS另一個次族群分析[105]腦中風後72小時內輕微功能受損(mRS<3)且神經學缺失程度已穩定的受試者，符合條件的收案人數分別為Telmisartan藥物組647人，控制組713人，分析結果發現，藥物組雖然沒有比較好的預防再度腦中風效益(所有類型腦中風3個月復發率：OR=1.40，95%CI=0.68–2.89)，但至少是安全的(3個月內嚴重副作用發生率：OR=1.43，95%CI=0.93-2.22)。

因此，目前的專家共識是，在缺血性腦中風急性期至少24小時以上，對於穩定(神經學缺失並沒有因腦灌流不足而持續惡化)的住院病患或在門診之腦中風病患，應使用控制血壓藥物。

4.5 腦中風病人之血壓治療目標

新版美國心臟以及腦中風學會(AHA/ASA)[3]以及日本高血壓學會(JSH 2019)[106]建議目標值為<130/80 mmHg。歐洲心臟及高血壓學會(ESC/ESH)的建議與美國稍有不同，對腦中風後病患的建議目標值為接近130/70-79 mmHg[7]。2017年更新的台灣心臟及高血壓學會建議的目標值是<140/90 mmHg[12]。相反的，歐洲中風學會則建議降血壓藥物應用於所有類型腦中風的次級預防，即使起使血壓是在正常範圍之內，建議平均血壓下降幅度為10/5 mmHg[60]。英國則建議將血壓維持在<130/80 mmHg[107]。

這些不同的建議準則很大一部分來自於對於臨床試驗結果不同的解讀。PROGRESS試驗的次分析[99]發現平均血壓控制在低達112/72 mmHg的病人，不管是缺血性或是出血性腦中風，其腦中風復發的風險都最小，並沒有所謂的J-curve現象，支持積極控制血壓在腦中風次級預防的重要性。相反的，在PRoFESS試驗[108]，相較於SBP控制在130-140 mmHg的病人，SBP控制在<120 mmHg的病人有較高風險的所有類型腦中風復發機率(adjusted HR=1.29，95%CI=1.07-1.56)。此外，那些平均收縮壓在120-130 mmHg的病人，相較於收縮壓在130-140 mmHg的病人，並不會有額外降低腦中風復發的好處(adjusted HR=1.10，95%CI=0.95-1.28)，但卻會些微增加次級試驗終點(中風、心肌梗塞、血管事件死亡)的風險(adjusted HR=1.16，95%CI=1.03-1.31)。

SPS3 trial[109]將小血管缺血性腦中風(symptomatic lacunar infarction)的病患分成二組(收縮壓<130比130-149 mmHg)。經過平均3.7年的追蹤後，兩組在腦中風復發(HR=0.81，

95% CI=0.64-1.03)和致殘或致死性腦中風(HR=0.81，95%CI=0.53-1,23)並無顯著差異。唯一有顯著差異的是出血性腦中風的預防(HR=0.37，95%CI=0.15-0.95)。

另外，如前面所提，一個包括大型試驗SPS3及RESPECT的統合分析[101]，積極控制血壓(收縮壓<125或130 mmHg)可以有效減少所有類型腦中風的復發(RR=0.78，95%CI=0.64-0.96，p=0.02)，但是這只對出血性腦中風有效(RR=0.25，95%CI=0.07-0.90)，對缺血性腦中風則無(RR=0.88，95%CI=0.71-1.08)。但是，需要注意的是，SPS3的收案對象都是小血管缺血性腦中風的病患。

4.6 哪一種降血壓藥較適合腦中風病患

現有的系統性回顧與統合分析結果皆顯示，沒有強烈證據支持那一種類之血壓用藥比其他種類之血壓用藥更適合為缺血性腦中風病人之起始用藥，且共識是血壓控制的程度比藥物種類對於腦中風復發的影響更大。但是某些治療指引，例如NICE[110] 以及2015 TSOC/TSH[8]均建議，比起其他類藥物，β-blockers並無法降低再度腦中風風險。在一篇收錄15篇研究、39.329病人的統合分析[111]，和placebo相比，只有ACEI及diuretics可以有效減少腦中風復發(OR=0.54，95%CI=0.33-0.90)。另一個系統性回顧[112]，和placebo相比，只有ACEI、diuretics及CCBs可以有效減少心血管疾病患者發生腦中風的機率。

腦中風次級預防的血壓控制建議：

1. 對於有高血壓病史並曾接受血壓治療而罹患缺血性腦中風或暫時性腦缺血的病人，在急性期過後，建議再次進行血壓控制來預防再次腦中風及其他血管事件(COR I，LOE A)。
2. 對於不曾接受血壓治療而有缺血性腦中風或暫時性腦缺血的病人，在急性期過後，建議以目標血壓<140/90 mmHg開始進行治療(COR I，LOE B-R)。
3. 缺血性腦中風或暫時性腦缺血急性期過後，以目標血壓<130/80 mmHg進行治療來預防所有類型腦中風(缺血與出血性腦中風)是合理的(COR IIa，LOE B-R)。
4. 血壓目標的控制遠比使用的藥物種類重要的多，降壓藥物的選擇及控制的血壓目標值建議應視藥物之藥理特色及作用機轉及病人特色與腦中風原因而個別化(COR I，LOE B-NR)。

5. 血壓控制與大血管粥狀硬化缺血性腦中風的次級預防

大血管粥狀硬化會造成血管狹窄，除了造成腦血流減少而形成的腦灌流量不足型腦中風(flow compromised)，不穩定的粥狀硬化斑塊也有可能會碎裂引起血小板活化，形成血栓，造成血管到血管的栓子(artery-to-artery emboli)型腦中風。缺血性腦中風約有20-30%是由於大血管粥狀硬化經由上述兩種機轉所造成[113]。高血壓已知是腦動脈、冠狀動脈，以及週邊動脈粥狀硬化的重要危險因子。臨床試驗顯示降血壓可以改善冠狀動脈的粥狀硬化程度[114]，也可以降低頸動脈內膜中層厚度(carotid intima-media thickness)[115]。因此可以推測，降血壓對大血管粥狀硬化缺血性腦中風也會有預防的效果。對於大血管粥狀硬化缺血性腦中風的預防，控制血壓的目標值以及使用何種血壓藥物，是臨床人員所關心的問題。

然而，和腦中風初級預防相比，過去的腦中風次級預防臨床試驗僅有幾個是專門研究降血壓對於腦中風預防的效益(PATS、PROGRESS、MOSES、PRoFESS、RESPECT)[98, 100, 101, 116, 117]，收案對象包含所有病因(大血管，小血管，心源性等分類)的缺血性腦中風。目前還缺乏足夠強度的證據來對特定病因腦中風的血壓控制做出建議。台灣心臟及高血壓學會2017版指引，以及AHA/ASA 2014

版指引，都建議腦中風的次級預防血壓目標為<140/90 mmHg (不限定腦中風病因)[12, 104]。但在ESC/ESH 2018版指引及ACC 2017版指引，則建議目標為<130/80 mmHg (不限定腦中風病因)[3, 7]。2019年RESPECT的結果顯示，積極控制血壓到<120/80 mmHg比起<140/90 mmHg有更低的腦出血風險，但預防缺血性腦中風(包括大血管粥狀硬化及其他各種病因的次分析)的效果則無顯著差異。因此，目前並沒有足夠強度的證據顯示大血管粥狀硬化缺血性腦中風和其他病因造成的缺血性腦中風，要有不同的血壓目標。但從上述研究結果來看，將血壓目標設為<130/80 mmHg並無安全上的疑慮。本文將現有相關的臨床觀察與試驗結果做一個整理概述。讓臨床醫師在針對大血管粥狀硬化缺血性腦中風病患的血壓控制有所依據。

大血管粥狀硬化缺血性腦中風通常合併顯著的顱內或顱外動脈狹窄。一直以來的爭議在於，缺血性腦中風病患若有嚴重的動脈狹窄，血壓降低是否會增加腦灌流量不足而導致腦中風風險的不降反升。不過並沒有專門的臨床試驗去探討顱內和顱外動脈狹窄腦中風次級預防的血壓控制目標。以下介紹的顱內顱外動脈狹窄病人的血壓研究結果研究，都是從手術或介入性治療的臨床試驗，挑出僅接受藥物治療但沒有接受手術/介入的症狀性動脈狹窄受試者(對照組)去探討血壓和大血管粥狀硬化缺血性腦中風復發率兩者之間的關聯。

顱外動脈狹窄：NASCET加上ECST臨床試驗(症狀性顱外內頸動脈狹窄病人，NASCET在發病後120天內，ECST在發病後6個月內，接受藥物治療±頸動脈內膜切除術，n=5,903，血壓控制目標由臨床醫師依病人狀況決定，NASCET平均追蹤60個月，ECST平均追蹤73個月)[118, 119]的資料分析發現，血壓高會增加腦中風風險(ECST：舒張壓每增加10 mmHg，HR=1.37，95%CI=0.97-1.96，p=0.09；為NASCET為HR=1.51，95%CI=1.06-2.02，p=0.01)。然而在雙側顱外內頸動脈≥70%狹窄的病人(n=150)，反而是血壓高的病人腦中風風險較低(收縮壓≥146 比<146 mmHg，HR=0.41，95%CI=0.19-0.90，p=0.02)[120]。COSS臨床試驗(症狀性顱外內頸動脈完全阻塞，在發病後120天內接受藥物治療±顱外到顱內動脈繞道手術，195位，血壓控制目標≤130/85 mmHg，追蹤時間中位數723天)[121]顯示，即便內頸動脈已經完全阻塞且合併同側大腦血流降低(正子攝影顯示病側大腦氧提取率昇高到健側的1.13以上)，血壓>130/85 mmHg的病人腦中風機率比≤130/85 mmHg的病人高(HR=3.74，95%CI=1.07-13.15，p=0.027)[122]。

顱內動脈狹窄：WASID臨床試驗納入，569位症狀性顱內動脈>50%狹窄、發病90天內、接受aspirin 或warfarin病人，血壓控制目標由臨床醫師依病人狀況決定，平均追蹤1.8年[123]，和SAMMPRIS試驗(451位症狀性顱內動脈>70%狹窄，發病30天內接受藥物治療±血管支架，血壓控制目標收縮壓<140 mmHg，糖尿病患者<130 mmHg，追蹤15個月)[124]的資料分析顯示，血壓高會增加腦中風風險，沒有觀察到血壓太低會增加腦中風風險的現象(WASID：舒張壓≥90比≤79 mmHg，HR=5.1，95%CI=2.1-12.4，p=0.0003；SAMMPRIS：血壓未達標和達標相比，發生心血管事件的OR=2.1，95%CI=1.2-4.0，p<0.05)[125, 126]。在VERiTAS觀察性研究(症狀性椎動脈或基底動脈>50%狹窄，發病後60天內，72位，血壓控制目標<140/90 mmHg，糖尿病患者<130/80 mmHg，追蹤時間中位數23個月)中，椎基底後循環動脈流量不足的病人(定義為使用磁振血流定量攝影NOVA定量，比參考正常值下限低20%)，其中16位(89%)動脈狹窄程度大於70%，若血壓<140/90 mmHg則腦中風風險反而比≥140/90 mmHg要高(HR=4.5，95%CI=1.3-16.0，p=0.02)[127]。而2018年有一個臨床試驗(症狀性顱內動脈>50%狹窄，發病7-42天，排除7個月內計畫進行腦血管介入治療或手術患者，111位，收縮壓控制目標<120比<140 mmHg)顯示，收縮壓目標<120

mmHg的病人，24週後的腦部白質病變增加程度可能比收縮壓目標<140 mmHg的病人更大(出現新的腦白質病變人數為16.9%比9.6%，不劣性檢驗p=0.26，無法證明收縮壓<120 mmHg不劣於<140 mmHg)[128]。

以上的研究結果告訴我們，症狀性顱內外動脈狹窄的病人，積極的血壓控制仍有必要，但必需更加注意病人降血壓時是否發生低血壓與低腦灌流的副作用：顱外雙側內頸動脈皆有高度狹窄的病人，和後循環動脈流量不足的病人，過度降低血壓可能會增加腦中風風險。有顱內外動脈狹窄的病人應視狀況調整血壓控制目標。前述研究中使用的高階影像工具(例如正子攝影或磁振血流定量攝影)並非每間醫院都具備，且高階影像工具定義的疾病嚴重度也還沒有得到國際間廣泛認可，因此建議按照病人的臨床症狀而非影像工具判斷是否需要調整血壓控制目標。

前述的腦中風次級預防臨床試驗，只有MOSES進行血管張力素II型受體拮抗劑eprosartan和鈣離子阻斷劑nitrendipine的藥物效力比較(但是允許加上其他降血壓藥物以達成<140/90 mmHg的目標)，其他試驗並未比較不同種類降血壓藥物的效果。MOSES的結果顯示eprosartan比nitrendipine有較低的腦中風再發生率(有一些受試者在觀察期間發生多次腦中風，每一次都納入計算；但若以一般臨床試驗常用的療效指標：觀察期間第一次腦中風當作觀察時間終止點，則兩組沒有顯著差異)。而MOSES並未將腦中風的病因加以分類。所以大血管粥狀硬化缺血性腦中風的血壓控制，目前並無證據顯示何種血壓藥效較佳。血壓的數值高低比血壓藥物種類在預防腦中風的影響力更大。

大血管粥狀硬化缺血性腦中風次級預防的血壓控制建議：

1. 大血管粥狀硬化缺血性腦中風急性期過後，建議以目標血壓<140/90 mmHg開始進行治療(COR I，LOE B-R)。
2. 在合併顱內或顱外動脈狹窄的大血管粥狀硬化缺血性腦中風，尤其是雙側內頸動脈>70%狹窄，或基底動脈>70%狹窄的病人，必需更加注意降血壓時是否發生低血壓與低腦灌流的副作用，並按照病人狀況調整血壓控制目標(COR IIb，LOE B-NR)。

6. 血壓控制與小血管缺血性腦中風的次級預防

腦部小血管疾病(cerebral small vessel disease)是造成急性腦中風的重要病因。相關的流行病學資料皆顯示，腦部小血管疾病引起的腦梗塞約佔所有缺血性腦中風個案的25%或更高的比例[129]。尤其在亞洲人種，腦部小血管疾病在腦血管病變所佔的比例相較歐美高加索人種高[113, 130]。根據2010年台灣腦中風登錄資料庫超過三萬人的研究顯示，缺血性腦中風約佔74%，而腦部小血管疾病則佔前述腦中風型態的37.7%[113]。腦部小血管疾病也是造成急性腦出血的重要病因[131]，2014年發表的臺大醫院腦中風登錄資料庫研究顯示，腦部小血管疾病，包括臨床分類為高血壓性腦血管病變(hypertensive angiopathy)以及類澱粉沉積腦血管病變(cerebral amyloid angiopathy)，分別佔所有急性腦出血的54.9%及12.2%[132]。此外，腦部小血管疾病也是造成慢性血管性腦退化病變，如血管性失智症或血管性巴金森症的最常見原因。因此，如何有效預防腦部小血管疾病相當重要[133]。

造成腦部小血管疾病的原因有許多，可以簡單分成六大類[129, 134, 135]。第一類為高血壓，糖尿病，抽菸，老化以及血脂異常等危險因子引起之血管動脈硬化(arteriosclerosis)，影響的血管主要是深層小動脈，其中又以慢性高血壓引起之小血管病變最為常見。第二類為類澱粉沉積於血管壁引起之類澱粉腦血管病變，影響的血管主要是淺層小動脈。第三類為基因遺傳性小血管病變，如NOTCH3基因突變引起之體

顯性腦動脈血管病變合併皮質下腦梗塞及腦白質病變(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy〔CADASIL〕)等[136, 137]。第四類為免疫相關發炎性小血管病變，第五類為腦部靜脈膠原變性(venous collagenosis)，以及第六類其他不明病因。

腦部小血管疾病的臨床表現也相當多樣，除了典型的小洞性腦梗塞症候群(lacunar syndrome)及腦出血外，由於腦部小血管分布廣泛且小血管病變可以急性或慢性，小(small)或微小(micro)以及缺血或者出血的多變性，因此有時候並不容易察覺[133, 138]。除了臨床醫師的診查外，腦部影像檢查，尤其是磁振造影掃描是最重要的第一線診斷工具[135]。除了急性腦梗塞(lacunar infarct)或出血，腦部小血管病變在磁振造影掃描可能看到的異常還包括陳舊性小洞性梗塞(lacune)、微小出血點(cerebral microbleeds〔CMBs〕)、白質病變(white matter hyperintensities)、及出現明顯血管周圍空間(peri-vascular space)等[129, 138, 139]。雖然腦部小血管病變引起的神經損傷程度不一，但無論是急性腦出血，反覆性小血管缺血性腦中風，抑或血管性腦退化疾病如失智等，都可能導致嚴重的神經學功能缺損及不良的功能性預後。因此，及早診斷腦部小血管疾病以及有效預防腦部小血管病變惡化是相當重要的。

由於高血壓是造成腦部小血管疾病的主要原因，而且血壓的高低起伏，會影響腦部的整體灌流，因而可能產生相對應的缺血變化或者破裂出血。因此，腦部小血管疾病的病人如何適度控制血壓是臨床重要的探討議題。過去的觀察性研究多認為血壓的數值與變異度與小血管病變的嚴重程度，未來發生心血管事件，或者小血管影像特徵惡化的情形有關[140-148]。而針對腦部小血管疾病以及血壓相關的非急性腦中風臨床試驗則可以分成兩類，一類是納入對象不限腦部小血管疾病病人，而是以探討特定的降血壓藥物是否能減少腦中風事件為試驗終點，包括PROGRESS以及PRoFESS試驗[46, 98]。另一類則是納入腦部小血管疾病的病人，試驗終點為腦部小血管病變相關之臨床或者影像特徵變化，包括SPS3以及PRESERVE試驗[109, 149]。以下分別簡述各試驗內容。

2001年發表的PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study)試驗，納入6,105位過去曾有缺血或出血性腦中風或者暫時性腦缺血個案[98]。試驗組給予perindopril 4 mg/day (ACE inhibitor)，並視情形可併用利尿劑indapamide (2.5 mg)，對照組則使用placebo，試驗平均追蹤4年。試驗開始時的兩組平均血壓皆為147±19/86±11 mmHg，用藥後的試驗組相較於對照組，血壓下降平均為9/4 mmHg。試驗結束時分別有307 (10%)及420 (14%)位受試者在試驗組及對照組產生腦中風事件，使用試驗藥物的RR下降28% (95%CI=17-38%)。另外，PROGRESS的其中一個後續研究，2005年發表於Circulation期刊[150]。分析192位於試驗收案及發生腦中風事件時皆有進行腦部磁振掃描檢查個案，其中有12.5%個案於平均追蹤3年期間產生新的或惡化的白質病變，進一步分析顯示，相較於對照組，試驗組新增加白質病變的風險較低但未達統計顯著，平均新增白質病變體積(total volume of new white matter hyperintensities)則顯著較低(0.4 mm^3比2.0 mm^3，p=0.012)。這樣的結果間接反映使用降血壓藥物對於腦部小血管疾病可能有延緩嚴重程度的效果。

PRoFESS (The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)試驗發表於2008年NEJM期刊[46]，試驗對象為3個月內有缺血性腦中風患者，實驗組給予telmisartan (每日80 mg)，對照組給予placebo，所有其他類型之降血壓藥物(除angiotensin receptor blockers以外)，皆可允許當做兩組額外之血壓治療藥物。試驗總共收錄20,332位受試者，平均腦中風後15日進入試驗，兩組納入時的缺血性腦中風型態為小血管缺血性腦中風的比例分別為52.1%及52.0%。試驗追蹤時間為2.5年，分別有880

(8.7%)及934 (9.2%)位受試者在試驗組及對照組產生腦中風事件，使用telmisartan的HR為0.95 (95%CI=0.86-1.04，p=0.23)。PRoFESS試驗也有後續的影像分析研究，評估使用telmisartan是否能夠減緩白質病變。結果發表於2012年Stroke期刊[151]。總共有771位個案在試驗納入及終點時接受腦部磁振掃描檢查，然而兩組間在追蹤期間白質病變的變化，皆無明顯差異。

相較於PROGRESS，PRoFESS試驗納入試驗對象的條件較單純，皆為近期的缺血性腦中風個案，個案數較多，且有超過一半的腦中風型態為小血管缺血性腦中風，反而無法驗證缺血性腦中風急性期後的血壓介入治療對未來發生腦中風事件的保護效果。直觀來看似乎顯示缺血性腦中風後血壓的介入，無助於減少未來腦中風的發生。不過，PRoFESS試驗除了試驗藥物telmisartan，亦允許angiotensin receptor blockers以外的其他類型之降血壓藥物，因此試驗組只比對照組多降了3.8/2 mmHg之血壓數值，這也有可能是試驗不顯著的原因之一。

SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)試驗發表於2013年Lancet期刊[109]，SPS3是唯一專門針對小血管缺血性中風次級預防的臨床試驗，納入近期(6個月內)經腦部磁振掃描確診的小血管缺血性腦中風個案，排除心因性或同側頸動脈狹窄以及失能性腦中風(mRS≥4)。另外也排除過去病史有非創傷性顱內出血或腦皮質缺血性腦中風，分成收縮壓控制在130-149 mmHg或者<130 mmHg兩組。試驗共收錄3,020人，平均追蹤3.7年。收案後1年，兩組收縮血壓平均數值分別為138 mmHg (95%CI=137-139)及127 mmHg (95%CI=126-128)。試驗結果顯示積極控制血壓並無法顯著減少所有腦中風事件(HR=0.81，95%CI=0.64-1.03，p=0.08)，失能性或者死亡之腦中風預後(HR=0.81，95% CI=0.53-1.23，p=0.32)，以及綜合性心血管事件(HR=0.84，95%CI=0.68-1.04，p=0.32)。不過，積極控制血壓可以顯著的減少腦出血的發生(HR=0.37，95%CI=0.15-0.95，p=0.03)。至於可能與血壓治療相關的不良事件，比如姿勢性昏厥，跌倒，過低血壓引起的腦中風，站立時的頭暈，視覺模糊，平衡不穩等的比例，兩組間則無明顯差異。整體而言，由於可以顯著的減少腦出血的發生，且未增加其他相關事件或不良反應，積極控制收縮壓小於130 mmHg，在近期發生小血管缺血性腦中風的個案，或可考慮作為治療的控制目標。

另外，SPS3的次分析研究，評估積極控制血壓是否能影響近期小血管缺血性腦中風個案在追蹤期間的認知功能，結果發表於2014年的Lancet Neurology期刊[152]。總共納入2,916位個案，試驗前後進行認知篩檢測驗，平均追蹤3年時間，結果並無法顯示積極控制收縮壓(<130 mmHg)相對於對照組(130-149 mmHg)有顯著的差異。另一個SPS3的次分析是關於腦部微小出血點(CMBs)與預後的研究，發表於2017年的Annals of Neurology期刊[153]。結果顯示1,278位接受特定磁振掃描影像的個案中，30%有腦部微小出血點。在平均追蹤3.3年的試驗過程中，有腦部微小出血點的個案，再發生腦中風的機率增加約2倍(HR=2.1，95%CI=1.4-3.1)。另外，積極控制血壓無論是在腦部有微小出血點(CMBs≥1)或者微小出血點偏多(CMBs≥3)的個案，皆可以看到明顯的減少再度腦中風(CMBs≥1：HR=0.5，95%CI=0.3-0.9；CMBs≥3：HR=0.2，95%CI=0.1-0.8)，然這樣的相關性在腦部無微小出血點的個案則不明顯。值得一提的是，另一個SPS3的次分析研究探討積極控制血壓是否會造成腎功能惡化(定義為eGFR下降超過30%)[154]。2,610位參與分析的個案中，與對照組相較，積極控制血壓組有較高的比例在第一年發生腎功能惡化的情形(積極控制血壓組24%，對照組19%，OR=1.4，95%CI=1.1-1.6)。而這樣的差異在試驗進行的第二年之後就不顯著，且進一步分析顯示，積極控制組的腎功能惡化並未與發生試驗定義的臨床事件相關。這樣的結果顯示，在小血管缺血性腦中風發生後，控制血壓的同時也應注意

腎功能的變化。

發表於2018年JAMA Neurology期刊的PRESERVE trial則是利用腦部灌流影像，探討腦部小血管疾病的病人，積極控制血壓是否影響腦血流[149]。試驗收錄了70位有高血壓且經磁振掃描檢查確診之腦部小血管疾病的病人(symptomatic lacunar infarct + confluent white matter hyperintensities)，分成標準血壓控制(收縮壓130-140 mmHg)以及積極血壓控制(<125mmHg)兩組，在試驗開始以及3個月後各進行一次磁振掃描血液灌流攝影(動脈自旋標記，arterial spin labeling)，試驗開始時，標準與積極控制血壓兩組的收縮壓分別為150±10及153±12 mmHg。試驗過程的收縮壓各下降8±12及27±17mmHg，但無論比較兩組之間或者單一組內血壓控制的前後，腦血流灌流差異都不顯著。這個試驗雖然個案數不多，但結果顯示積極血壓控制在腦部小血管疾病的病人並不會導致腦血流的下降而引起腦缺血的傷害。

總結來說，隨著近幾年影像學及實驗室診斷工具的進展，腦部小血管疾病在各種腦血管疾病或神經退化性疾病所扮演的重要角色越來越明確。雖然腦部小血管疾病的病因以及機制相當複雜，血壓仍是最重要的直接或者間接因素。幾個未解的問題包括：不同原因的腦部小血管病變是否在血壓控制的方式或設定的血壓目標值不同；不同的血壓藥物是否有預防效果的個別差異；過去發生的小血管相關腦中風是出血或缺血型態是否應有不同的預防策略；東西方人種的腦部小血管病變的背後原因以及治療反應是否不同等，皆有待未來的研究結果釐清。目前為止，對於已經發生過小血管缺血性腦中風的個案，建議應積極控制血壓，尤其可有效預防腦出血的發生，但須注意第一年可能出現的腎功能下降風險。

小血管缺血性腦中風次級預防的血壓控制建議：

1. 小血管缺血性腦中風急性期過後，建議以目標血壓<140/90 mmHg開始進行治療(COR I，LOE B-R)。
2. 小血管缺血性腦中風急性期過後，控制收縮壓目標<130 mmHg為合理的，並應監測積極控制血壓後的腎功能變化(COR IIa，LOE B-R)。

參考文獻

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, *et al*. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al*. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2199-2269.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al*. 2007 Guidelines for the Management of

Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.

6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
8. Chiang CE, Wang TD, Ueng KC, *et al*. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the management of hypertension. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 1-47.
9. Chiang CE, Wang TD, Li YH, *et al*. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 740-773.
10. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, *et al*. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359-1366.
11. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, *et al*. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 779-785.
12. Chiang CE, Wang TD, Lin TH, *et al*. The 2017 Focused Update of the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and the Taiwan Hypertension Society (THS) for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 213-225.
13. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, *et al*. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
14. Hoshide S, Kario K, Tomitani N, *et al*. Highlights of the 2019 Japanese Society of Hypertension Guidelines and perspectives on the management of Asian hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 369-377.
15. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020; 70: 90-91.
16. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, *et al*. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-775.
17. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, *et al*. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; 118: 2702-2709.
18. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007; 50: 991-997.
19. Li W, Jin C, Vaidya A, *et al*. Blood Pressure trajectories and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: a prospective study. *Hypertension* 2017; 70: 508-514.
20. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, *et al*. Blood-pressure lowering in intermediate-risk

persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.

21. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, *et al*. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
22. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, *et al*. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
23. Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362: 1628-1630.
24. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017; 40: 1733-1738.
25. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, *et al*. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273-1284.
26. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA* 2018; 319: 1319-1320.
27. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603-615.
28. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, *et al*. Effect Modification by age on the benefit or harm of antihypertensive treatment for elderly hypertensives: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2019; 32: 163-174.
29. Xie X, Atkins E, Lv J, *et al*. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 435-443.
30. Lip GY, Wang KL, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *Int J Cardiol* 2015; 180: 246-254.
31. Yasaka M, Lip GY. Impact of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants on intracranial bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2014; 78: 2367-2372.
32. Uchiyama S. Aspirin for primary stroke prevention in elderly patients with vascular risk factors. *J Gen Fam Med* 2017; 18: 331-335.
33. Hirawa N, Umemura S, Ito S. Viewpoint on guidelines for treatment of hypertension in Japan. *Circ Res* 2019; 124: 981-983.
34. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, *et al*. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440-1444.
35. Kim D, Yang PS, Kim TH, *et al*. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1233-1245.
36. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 486-493.
37. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;

358: 1887-1898.

38. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, *et al*. 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). *JAMA* 2000; 284: 465-471.
39. Wei Y, Jin Z, Shen G, *et al*. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 420-427.
40. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2673-2682.
41. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-2127.
42. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 3754-3832.
43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
44. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
45. Serebruany VL, Atar D, Hanley DF. Telmisartan and stroke reduction in the ONTARGET trial: benefit beyond blood pressure lowering? *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 563-564.
46. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, *et al*. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-1237.
47. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
48. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, *et al*. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10: 33.
49. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
50. Dakay K, Silver B. Blood pressure and prevention of stroke. *Semin Neurol* 2017; 37: 274-285.
51. Hong KS. Blood pressure management for stroke prevention and in acute stroke. *J Stroke* 2017; 19: 152-165.

52. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, *et al*. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32-38.
53. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-1320.
54. Sprigg N, Gray LJ, Bath PM, *et al*. Relationship between outcome and baseline blood pressure and other haemodynamic measures in acute ischaemic stroke: data from the TAIST trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1413-1417.
55. Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension* 2004; 43: 137-141.
56. Członkowska A. W sprawie stosowania dozylnej nimodipiny w udarze niedokrwiennym [On the issue of intravenous administration of nimodipine in patients with ischemic stroke]. *Neurol Neurochir Pol* 1994; 28: 949-951.
57. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, *et al*. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-750.
58. Xu T, Zhang Y, Bu X, *et al*. Blood pressure reduction in acute ischemic stroke according to time to treatment: a subgroup analysis of the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke trial. *J Hypertens* 2017; 35: 1244-1251.
59. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
60. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
61. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
62. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
63. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, *et al*. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40: 2442-2449.
64. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurrú C and Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 12-16.
65. Tsivgoulis G, Frey JL, Flaster M, *et al*. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3631-3634.
66. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A, *et al*. Association of elevated blood pressure levels with outcomes in acute ischemic

stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke* 2019; 21: 78-90.

67. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, *et al*. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 877-888.
68. Kellert L, Sykora M, Gumbinger C, Herrmann O, Ringleb PA. Blood pressure variability after intravenous thrombolysis in acute stroke does not predict intracerebral hemorrhage but poor outcome. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 135-140.
69. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. *Transl Stroke Res* 2016; 7: 186-191.
70. Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, *et al*. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009; 40: 3777-3783.
71. Mulder MJHL, Ergezen S, Lingsma HF, *et al*. Baseline blood pressure effect on the benefit and safety of intra-arterial treatment in MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands). *Stroke* 2017; 48: 1869-1876.
72. Vitt JR, Trillanes M, Hemphill JC 3rd. Management of blood pressure during and after recanalization therapy for acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2019; 10: 138.
73. Talke PO, Sharma D, Heyer EJ, Bergese SD, Blackham KA, Stevens RD. Republished: Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care expert consensus statement: Anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: e138-e150.
74. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, *et al*. Hypotension during endovascular treatment of ischemic stroke is a risk factor for poor neurological outcome. *Stroke* 2015; 46: 2678-2680.
75. Whalin MK, Halenda KM, Haussen DC, *et al*. Even Small decreases in blood pressure during conscious sedation affect clinical outcome after stroke thrombectomy: an analysis of hemodynamic thresholds. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 294-298.
76. Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Wang A, *et al*. Decreases in blood pressure during thrombectomy are associated with larger infarct volumes and worse functional outcome. *Stroke* 2019; 50: 1797-1804.
77. Maïer B, Fahed R, Khoury N, *et al*. Association of blood pressure during thrombectomy for acute ischemic stroke with functional outcome: a systematic review. *Stroke* 2019; 50: 2805-2812.
78. Rasmussen M, Schönenberger S, Hendèn PL, *et al*. Blood pressure thresholds and neurologic outcomes after endovascular therapy for acute ischemic stroke: an analysis of individual patient data from 3 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020; 77: 622-631.
79. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, *et al*. Blood pressure levels post mechanical

thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology* 2017; 89: 540-547.

80. Cernik D, Sanak D, Divisova P, *et al*. Impact of blood pressure levels within first 24 hours after mechanical thrombectomy on clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 735-739.
81. Mistry EA, Sucharew H, Mistry AM, *et al*. Blood pressure after endovascular therapy for ischemic stroke (BEST): A multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2019; 50: 3449-3455.
82. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al*. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
83. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, *et al*. Systolic blood pressure within 24 hours after thrombectomy for acute ischemic stroke correlates with outcome. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006167.
84. Bennett AE, Wilder MJ, McNally JS, *et al*. Increased blood pressure variability after endovascular thrombectomy for acute stroke is associated with worse clinical outcome. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: 823-827.
85. Petersen NH, Silverman A, Wang A, *et al*. Association of personalized blood pressure targets with hemorrhagic transformation and functional outcome after endovascular stroke therapy. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1256-1258.
86. Anadani M, Arthur AS, Tsivgoulis G, *et al*. Blood Pressure goals and clinical outcomes after successful endovascular therapy: a multicenter study. *Ann Neurol* 2020; 87: 830-839.
87. Chu HJ, Lin CH, Chen CH, *et al*. Effect of blood pressure parameters on functional independence in patients with acute ischemic stroke in the first 6 hours after endovascular thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2019; neurintsurg-2019-015412.
88. Mistry EA, Mehta T, Mistry A, *et al*. Blood pressure variability and neurologic outcome after endovascular thrombectomy: a secondary analysis of the best study. *Stroke* 2020; 51: 511-518.
89. Petersen NH, Silverman A, Strander SM, *et al*. Fixed compared with autoregulation-oriented blood pressure thresholds after mechanical thrombectomy for ischemic stroke. *Stroke* 2020; 51: 914-921.
90. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000039.
91. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25: 333-337.
92. Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ, Anderson C. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 179-185.
93. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 958-962.
94. Lee M, Wu YL, Ovbiagele B. Trends in Incident and Recurrent Rates of First-Ever Ischemic Stroke in Taiwan between 2000 and 2011. *J Stroke* 2016; 18: 60-65.
95. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction:

a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999; 30: 338-349.

96. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970; 1: 485-489.
97. Liu L, Wang Z, Gong L, *et al*. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; 32: 1032-1040.
98. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
99. Arima H, Chalmers J, Woodward M, *et al*. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-1208.
100. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, *et al*. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
101. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, *et al*. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1309-1318.
102. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, *et al*. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension* 2017; 69: 171-179.
103. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD007858.
104. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236.
105. Bath PM, Martin RH, Palesch Y, *et al*. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PRoFESS subgroup analysis. *Stroke* 2009; 40: 3541-3546.
106. Umemura S, Arima H, Arima S, *et al*. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019; 42: 1235-1481.
107. Intercollegiate stroke working party. National clinical guidelines for stroke. 4th ed. London: Royal College of Physicians: 2012.
108. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, *et al*. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306: 2137-2144.
109. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, *et al*. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515.
110. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline development group. management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d4891.

111. Wang WT, You LK, Chiang CE, *et al*. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine* 2016; 95: e3302.
112. Xie W, Zheng F, Evangelou E, *et al*. Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36: 1256-1265.
113. 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.
114. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, *et al*. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 976-982.
115. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, *et al*. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 97-106.
116. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710-717.
117. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, *et al*. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875-884.
118. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, *et al*. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
119. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
120. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2590.
121. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, *et al*. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1983-1992.
122. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, *et al*. Lower stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology* 2014; 82: 1027-1032.
123. 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.

124. 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.
125. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007; 115: 2969-2975.
126. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, *et al*. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology* 2017; 88: 379-385.
127. Amin-Hanjani S, Turan TN, Du X, *et al*. Higher Stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic vertebrobasilar disease: analysis from the VERiTAS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 403-410.
128. Park JM, Kim BJ, Kwon SU, *et al*. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: a result of randomized trial. *J Hypertens* 2018; 36: 1936-1941.
129. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016; 1: 83-92.
130. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, *et al*. Subtypes of ischemic stroke. A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke* 1997; 28: 2507-2512.
131. Sato S, Delcourt C, Heeley E, *et al*. Significance of cerebral small-vessel disease in acute intracerebral emorrhage. *Stroke* 2016; 47: 701-707.
132. Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, Jeng JS. Pathogenetical subtypes of recurrent intracerebral hemorrhage: designations by SMASH-U classification system. *Stroke* 2014; 45: 2636-2642.
133. Wardlaw JM. William m. Feinberg award for excellence in clinical stroke: small vessel disease; a big problem, but fixable. *Stroke* 2018; 49: 1770-1775.
134. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013; 12: 483-497.
135. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019; 18: 684-696.
136. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol* 2019; 18: 587-599.
137. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, *et al*. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2020; 27: 909-927.
138. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology* 2019; 92: 1146-1156.
139. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, *et al*. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838.
140. Yang S, Yuan J, Qin W, *et al*. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure variability is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small-vessel disease. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1419-1427.

141. Lau KK, Wong YK, Chang RS, *et al*. Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts all-cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct. *Eur J Neurol* 2014; 21: 319-325.
142. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, *et al*. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1257-1267.
143. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. Cerebral small vessel disease and stage 1 hypertension defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines. *Hypertension* 2019; 73: 1210-1216.
144. Riba-Llena I, Nafría C, Filomena J, *et al*. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 253-263.
145. Abraham HM, Wolfson L, Moscufo N, Guttmann CR, Kaplan RF, White WB. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: Blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 132-142.
146. Kidwell CS, Rosand J, Norato G, *et al*. Ischemic lesions, blood pressure dysregulation, and poor outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017; 88: 782-788.
147. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2013; 44: 2995-2999.
148. Lau KK, Li L, Simoni M, *et al*. Long-term premorbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49: 2053-2060.
149. Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, *et al*. Effect of standard vs intensive blood pressure control on cerebral blood flow in small vessel disease: The PRESERVE randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 720-727.
150. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, *et al*. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112: 1644-1650.
151. Weber R, Weimar C, Blatchford J, *et al*. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PRoFESS) MRI substudy. *Stroke* 2012; 43: 2336-2342.
152. Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, *et al*. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1177-1185.
153. Shoamanesh A, Pearce LA, Bazan C, *et al*. Microbleeds in the secondary prevention of small subcortical strokes trial: stroke, mortality, and treatment interactions. *Ann Neurol* 2017; 82: 196-207.
154. 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: 584-591.

2020 Taiwan Stroke Society Guideline on the Blood Pressure Control for Treatment and Prevention of Ischemic Stroke

Chih-Ping Chung[1], Hao-Ming Cheng[2], Chi-Hung Liu[3], Chun-Jen Lin[1], Li-Chi Hsu[1], Nai-Fang Chi[1], Sung-Chun Tang[4], Jiunn-Tay Lee[5], Helen L. Po[6], Jiann-Shing Jeng[4], Tzung-Dau Wang[7], I-Hui Lee[1], Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

[1]Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
[2]Center for Evidence-based Medicine & Division of Cardiology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
[3]Department of Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan City, Taiwan.
[4]Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
[5]Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.
[6]Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.
[7]Department of Cardiology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

ABSTRACT

The present guideline is to update the 2015 Taiwan Stroke Society (TSS) Blood Pressure (BP) Control for Treatment and Prevention of Stroke guideline (2015 TSS BP guideline). Since the publication of 2015 TSS BP guideline, there have been several clinical studies released to address (1) whether a more strict BP target is better for stroke prevention, (2) whether the elderly deserve different BP goal for stroke prevention, or (3) the influence of BP in different stroke etiologies particularly large artery atherosclerosis and small vessel occlusion. Moreover, several successful endovascular therapy (EVT) trials published since 2015 led us to a new era of treatment for ischemic stroke. With the ever-increasing use of EVT, evidence-based guidelines on the ideal BP management during and after EVT are urgently needed. As a result, the present guideline is updating and giving recommendations on the BP control for treatment and prevention of ischemic stroke based on these new evidences. The following six topics about ischemic stroke are encompassed:

(1) Diagnosis of hypertension.
(2) BP control and primary prevention of ischemic stroke.
(3) BP control at acute stage of ischemic stroke.
(4) BP control and secondary prevention of ischemic stroke.
(5) BP control and secondary prevention of large artery atherosclerosis ischemic stroke.
(6) BP control and secondary prevention of small vessel occlusion ischemic stroke.

Keywords: blood pressure, ischemic stroke prevention, endovascular treatment, large artery atherosclerosis, small vessel disease

Corresponding author: Dr. Chih-Ping Chung, Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
E-mail: cpchung@vghtpe.gov.tw