

# Aspirin與Clopidogrel併用下發生之硬腦 膜下出血—病例報告暨文獻回顧

劉銘恩 黃維健

馬偕紀念醫院新竹分院 心臟內科

## 摘 要

雙重抗血小板藥物治療(dual anti-platelet therapy) 併用aspirin 及thienopyridine，是急性冠心症及冠狀動脈支架置放術後之標準療法。隨著塗藥支架(drug-eluting stents, DES)之廣泛使用及發生晚期血栓之顧慮，aspirin併用 thienopyridine之治療期間已建議由六個月延長至一年以上。然而，長期使用aspirin併用 thienopyridine，伴隨而來的是病患出血機率的增加，以及因急性出血或面臨其他手術而必須停藥時，造成支架血栓之風險。本文報告一名45歲男性病患，因不穩定心絞痛接受冠狀動脈塗藥支架置放。術後兩個月，病患因泡溫泉時頭部承受強力按摩水柱沖擊，引發硬腦膜下出血(subdural hemorrhage)，因而停用aspirin與clopidogrel治療。病患在接受頭顱切開手術後逐步重新加上aspirin與clopidogrel，在停藥期間並無發生支架血栓之事件且恢復良好。我們藉由文獻回顧，探討長期併用aspirin及thienopyridine及置放支架時應有之安全考量，並提出預防手術前後支架血栓(perioperative stent thrombosis)之方法。

關鍵詞：雙重抗血小板藥物治療 (Dual anti-platelet therapy)  
塗藥支架 (Drug-eluting stent, DES)  
硬腦膜下出血 (Subdural hemorrhage)  
手術前後支架血栓 (Perioperative stent thrombosis)

## 前言

雙重抗血小板藥物治療(dual anti-platelet therapy)，併用aspirin 及thienopyridine (ticlopidine或clopidogrel)，目前已是預防冠狀動脈支架血栓的標準療法<sup>1,2</sup>。回溯性研究已顯示：即使在病人置放塗藥支架(drug-eluting stents, DES)六個月後才單獨停用clopidogrel，仍會增加支架血栓之風險<sup>3,4</sup>。支架血栓之發生率雖大約只有1%，但一旦發生，卻有60%到70%之病患發生急性心肌梗塞，導致20%至25%之死亡率<sup>5</sup>。個案登記之大規模研究

已證實：將雙重抗血小板藥物治療延長使用至一年，的確可以減少塗藥支架晚期血栓風險<sup>6</sup>。因此，美國心臟學院/美國心臟學會(ACC/AHA)於2007年已建議：置放塗藥支架之病患應持續使用雙重抗血小板藥物至少一年<sup>7</sup>。

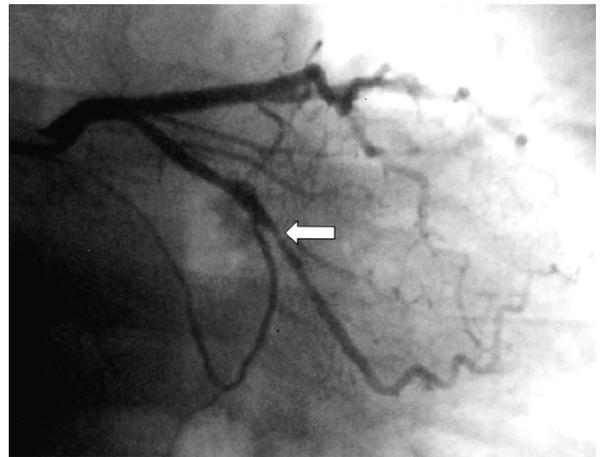
長期併用aspirin及thienopyridine，除了增加病患產生急性出血併發症之機會，也使得醫師在置放塗藥支架之前，多了一層顧慮。特別是年老，過去曾有消化性潰瘍，服藥之順從性不佳，短期內有其他疾病而有接受外科手術之可

能，以及其他出血傾向者，都有可能因故停用 aspirin 及 thienopyridine 而造成不可預期之風險。從另一方面來看，隨著塗藥支架之廣泛使用，外科醫師也將面對更多支架置放後使用 aspirin 及 thienopyridine 之病人，當需接受手術時，停藥與否之困難抉擇<sup>8</sup>。我們報告一病例置放塗藥支架後併用 aspirin 及 clopidogrel，卻在頭部接受溫泉強力水柱沖擊後意外發生硬腦膜下出血，藉以檢視置放塗藥支架之應有考量，使用雙重抗血小板藥物之安全顧慮，並透過文獻之回顧，探討病人面對手術時，避免支架血栓之方法。

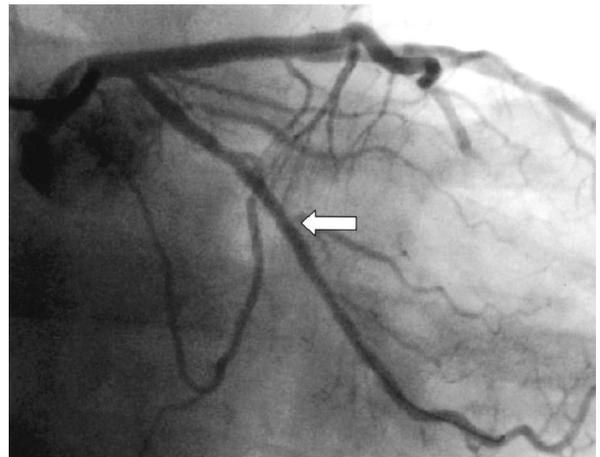
## 病例報告

病人是一男性，45歲之上班族，除了有輕度高血壓以藥物控制兩年及高膽固醇血症，於半年前於某地區醫院接受藥物治療以外，其他健康情形良好。病患曾有多年吸煙之習慣，兩年前因偶有運動時氣促及胸悶之現象，而在醫師建議下戒煙。到本院就診前1個月，病患在休息狀況下發生數次胸悶，時間持續約20分鐘，服用舌下硝化甘油含片可緩解。病患接受運動心電圖後被告知有心肌缺氧，建議接受心導管檢查，因該院無心導管設備，因而轉至本院門診就診。在本院門診就醫前兩天，病患在休息狀況下發生胸悶之次數明顯增加，甚至一日服用數次舌下硝化甘油含片，但心電圖僅顯示為竇性心律并非特异性ST-T波段變化，抽血之肌鈣蛋白(cTn I)為正常範圍內。在疑似不穩定心絞痛之診斷下病患入院，接受口服 aspirin 300 mg 及 clopidogrel 300 mg，硝化甘油針劑注射，及皮下低分子量肝素 enoxaparin 1 mg/kg。

病患於入院時，心跳速度為每分鐘60次，呼吸每分鐘20次，血壓117/72毫米汞柱，體溫為36.5°C。病患入院後之心電圖並無ST節段及T波之演變(evolutional change)，理學檢查肺部並無囉音，但心音有左上胸骨緣第3級之舒張期雜音。心臟超音波發現有中度之主動脈瓣返流，但並無明顯之心肌局部收縮功能異常。心導管檢查顯示左迴旋支有一75%之狹窄(圖一A)，在和病患家屬討論後，順利置放一塗藥支架(Endeavor stent, 2.75x14 mm, Metronic)(圖一B)，術後病



圖一A：冠狀動脈血管攝影顯示左迴旋支有75%之狹窄(箭頭)。



圖一B：左迴旋支成功置放塗藥支架(箭頭)。

患之胸悶明顯改善，在定期門診追蹤中持續服用雙重抗血小板藥物：每日 aspirin 100 mg 及 clopidogrel 75 mg。此外每日尚服用 bisoprolol 2.5 mg，nicorandil 10 mg 及 pravastatin 20 mg。

術後2個月，病患至一溫泉區旅遊，當天晚上在住宿旅館之露天風呂浸泡溫泉約2小時，其中有多次使用溫泉強力水柱沖擊頭頸部。當晚睡覺時，病患自覺微微頭痛，但並未在意。隔天上午病患在開車時，左側頭頂部發生逐漸增加之劇烈疼痛，隨後併有噁心、嘔吐，及右側肢體漸進性之麻木無力。病患由同車之家人在頭痛後約1小時送至附近之一區域醫院。抵達

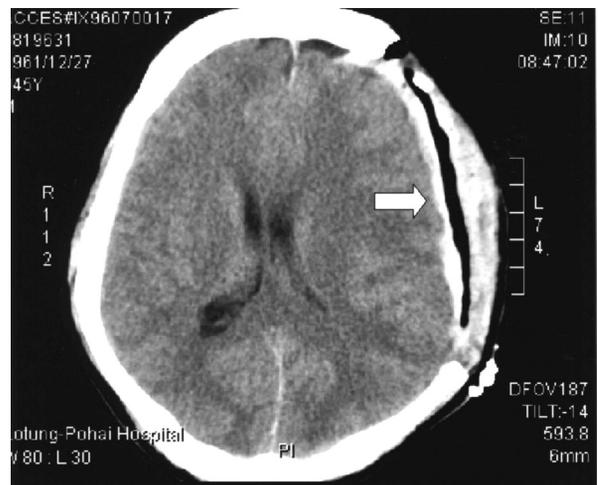
時，病患之Glasgow昏迷指數(GCS)為E3M5V3，美國國衛院腦中風評估指數(NIHSS)為17分，血壓值為180/102毫米汞柱，心跳速度為每分鐘70次，呼吸每分鐘18次，體溫為37.5°C。理學檢查顯示病患之右側肢體偏癱，而實驗室數據顯示病患之血色素，血小板數，PT及aPTT值，以及電解質均在正常範圍。心電圖為竇性心律并非特異性ST-T波段變化。頭部電腦斷層攝影顯示：左側頂部之急性硬腦膜下出血，其血塊最大區域約為1.5公分厚，左大腦明顯腫脹及腦中線偏移至右方(圖二A)。該醫院之神經外科醫師得知病患在兩個月前才接受塗藥支架置放，並有服用雙重抗血小板藥物，為縮短停用抗血小板藥物之時間及減少血塊擴大造成之腦腫脹，經與家人討論後決定進行頭顱切開術(craniotomy)並取出血塊。術後3天追蹤電腦斷層，發現無新發生之顱內出血(圖二B)，經與本院心臟科醫師聯繫討論後，於當日先加上每日aspirin 100 mg，術後5天再加上每日clopidogrel 75 mg服用。手術前後密切追蹤病患之心電圖及心肌酵素，均無心肌缺氧或心肌梗塞之發生。術後11天追蹤病患之腦部核磁共振攝影，排除病患有腦腫瘤或血管異常造成之顱內出血。病患術後15天順利出院，出院時之GCS為14分，而NIHSS進步至7分，右側偏癱之症狀改善至輕度無力。在持續使用雙重抗血小板藥物之情形下，1個月後順利接受頭蓋骨之修補手術。4個月後病患NIHSS進步至2分，右側偏癱完全恢復，再接受運動心電圖檢查，發現其運動功能良好，且心肌並無缺氧現象。9個月後病患再次接受心導管檢查，其冠狀動脈並無再狹窄或血栓產生。

## 討論

長期使用雙重抗血小板藥物，特別是aspirin加上clopidogrel，在急性冠心症<sup>9</sup>、ST波段上升之急性心肌梗塞<sup>10</sup>、以及介入性心導管手術<sup>11</sup>(尤其是支架置放術後)，已是治療準則中所建議、廣為使用之治療方式。隨之而來的重要顧慮，便是長期使用所增加出血之風險。回顧aspirin併用clopidogrel的幾個大型臨床試驗：在CURE試驗中，雙重抗血小板藥物會有意義地增加重要



圖二A：電腦斷層顯示：左側頭頂部急性硬腦膜下出血，併有左大腦廣泛腫脹，造成中線偏移至右側(箭頭)。



圖二B：電腦斷層顯示：左側頭頂部已接受頭顱切開術取出血塊(箭頭)。

(major)及不重要(minor)出血之風險，但並未增加危及生命之出血或是顱內出血<sup>9</sup>。在PCI-CURE試驗中，重要或危及生命之出血率並未增加，但不重要出血之風險有統計學上有意義之增加<sup>1</sup>。在CREDO試驗中，使用clopidogrel較對照組有增加重要出血的傾向(P=0.07)，但並未發生任何致死性出血或顱內出血<sup>12</sup>。在CHARISMA試驗中，使用clopidogrel亦較對照組有增加重要出血的傾向(P=0.09)<sup>13</sup>。儘管以上以急性冠心症，心導管介入治療或是高心血管疾病風險病人為試驗對象之大型臨床試驗，均未顯示雙重抗血小板藥物，有較對照組統計學上有意義增加顱內出血之風險，但任何一位長期使用雙重抗血小板

藥物之病患仍應被提醒，需小心預防任何的外傷，尤其是頭部任何的外力撞擊。反之，在以近三個月內發生缺血性腦中風或暫時性腦缺血為試驗對象之MATCH試驗中，併用aspirin及clopidogrel較單獨使用clopidogrel雖然致死之顱內出血並未增加，但會增加具有症狀之顱內出血風險<sup>14</sup>。另外，Deborah等人統計了194位使用雙重抗血小板藥物之病患中，唯一一位因為重要出血而死亡者，即是在併用warfarin之情形下引發之硬腦膜下出血<sup>15</sup>。本病例是文獻中首次報導使用雙重抗血小板藥物下，因溫泉強力水柱沖擊而引發之硬腦膜下出血。這在國人普遍喜好浸泡溫泉及接受各式水柱沖擊、所謂「水療」之情形下，醫師有責任提醒使用雙重抗血小板藥物之病患，務必避免頭部直接接受水柱沖擊，以預防意外出血，甚至導致危害生命事件之發生。

雙重抗血小板藥物之出血風險，最無法避免的狀況是發生在置放塗藥支架後卻又必須接受外科手術時。舉例來說，使用clopidogrel已知會增加冠狀動脈繞道手術之術後出血、輸血量、以及不得已再次開胸止血(約增加10倍)之風險<sup>16</sup>。雖然術前7-10天停用clopidogrel，便可使血小板之功能恢復正常<sup>17</sup>，但隨之而來的是，支架發生血栓之風險。Iakovou 等人在2005年報導了2229位置放塗藥支架之病人，在9個月的追蹤當中，有29位病患(1.3%)發生了支架血栓，其比例雖不高，但一旦發生之死亡率卻高達45%，其中有15位病人之支架血栓發生在支架置放後1個月以上，亦即所謂之「晚期血栓(late thrombosis)」<sup>18</sup>。其分析造成支架血栓之預測因子，最重要的便是過早停用clopidogrel，會增加之危險比例達89.78 (95%信賴區間，29.90-269.60； $P < 0.001$ )。其他之預測因子包括：腎衰竭、血管分叉處之支架置放、糖尿病、以及心搏出分率之下降。由此看來，如同此病例所面對：因為出血或面臨手術而必須停用抗血小板藥物之情形，是造成支架血栓之最常見原因。

也因此，隨著心導管介入性治療的普遍性，外科醫師必須更審慎評估手術前後支架血栓之

風險。Emmanouil等人提出了預防手術前後支架血栓之方法<sup>8</sup>，包括了：1.除非病患是處在不穩定之狹心症或已知是高風險心血管疾病之情形，應避免在已排定外科手術前進行介入性治療。2.在已排定外科手術前，一旦病患患有急性冠心症或是明顯之心肌缺氧，可以儘可能使用氣球擴張術或是冠狀動脈繞道手術來取代支架置放術之治療。3.若是支架置放無可避免，應慎重評估病人：若有出血傾向、外科手術預計在未來6週至12個月內進行、病人無法或是不願意接受長期之clopidogrel治療，則應置放金屬支架。除非病患之手術預定在1年後才進行，則可考慮使用塗藥支架。4.面對已置放支架之病人，應盡量延後外科手術之時間：已置放金屬支架者延後至少6週，置放塗藥支架者延後至1年以上。

至於抗血小板藥物，在已置放支架之病人面對手術前後是否該停藥？Emmanouil等人的建議是可以有以下三種策略：1.在手術前後仍持續使用雙重抗血小板藥物，特別是在拔牙、白內障手術、常規之皮膚科手術、或是病患在近期才剛置放支架之情形下。此種考量當然會增加手術中出血之風險，因此不適合於一旦出血便可能危害生命之手術，特別是在神經外科之手術上。2.在手術前後停用clopidogrel保留aspirin，但加上短效之抗血小板藥物，例如糖蛋白IIb/IIIa抑制劑(glycoprotein IIb/IIIa inhibitor)或是抗凝血劑作為clopidogrel之替代。此策略仍需更多之數據來證實其安全性及較高花費之投資報酬率。3.在手術前停用clopidogrel保留aspirin，然後在術後儘早加回clopidogrel。此策略適合用於急性大量出血有危害生命之虞以及神經外科之手術。一旦術後決定加回clopidogrel時，可以考慮使用600 mg之加強劑量，可以使抗血小板之作用在2至4小時內產生最大作用<sup>19</sup>。本病患因硬腦膜下出血情況有危害生命之顧慮，故採用暫停所有抗血小板藥物之作法，並在最短期間內加入雙重抗血小板藥物，而之後的頭蓋骨修補手術也在未停用雙重抗血小板藥物之情形下完成，其過程並無支架血栓產生之證據，實乃不幸中之大幸。

另外值得注意的是，手術前後醫療團隊密

切配合的重要性。Dupuis等人提醒外科醫師及麻醉科醫師，在面對已置放支架病人之術前評估應包括<sup>20</sup>：1.確認支架之種類(金屬或何種塗藥支架)，支架置放之日期與確切位於那條血管。2.會診介入性心臟科醫師。3.由心臟科醫師，外科醫師及麻醉科醫師共同會商外科手術之時機及手術前後合適之抗血小板藥物。4.外科手術最好能在具備24小時進行緊急心導管手術之醫院進行，一旦發生支架血栓，可以立即進行介入性治療。本病患在外科手術前後與心臟科醫師有密切溝通及配合，因此能在無後顧之憂的情形下順利進行兩次外科手術。

總之，儘管長期使用雙重抗血小板藥物已被廣泛使用於急性冠心症及支架置放術後，其出血之風險仍應在使用前被仔細評估。一旦使用雙重抗血小板藥物，應避免任何的頭部撞擊，尤其是來自類似溫泉強力水柱這種容易被誤認為安全無虞的器材。一旦置放塗藥支架，就必須盡可能避免非必要之手術，以防止因停藥而造成之支架血栓。若是遇見類似本病例所發生危及生命之出血，應在醫療團隊聯手嚴密監控心血管事件發生與否的情形下，儘快完成必要之手術或止血措施，並在最短時間內加回雙重抗血小板藥物。至於置放塗藥支架之後，雙重抗血小板藥物是否要由目前建議之一年延長至更長的時間，仍需更多臨床試驗結果來提供答案。

## 參考文獻

1. Metha SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
2. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparison of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
3. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
5. Jane AL, Elliott MA. Dual antiplatelet therapy for coronary stenting: a clear path for a research agenda. *Circulation* 2005; 111: 1097-9.
6. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
7. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American college of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
8. Emmanouil SB, Subhash B, Peter BB. Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2145-50.
9. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
10. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1178-89.
11. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
12. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
13. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of antherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
14. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
15. Deborah DE, Louis Kolman, Matthew DeCaro, et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-6.
16. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary after bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-5.
17. Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, et al. Repeated dose pharmacodynamics of clopidogrel in health subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl 2): 9-14.
18. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful

- implantation of drug-eluting stent. JAMA 2005; 293: 2126-30.
19. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing noncardiac surgery in the two months following coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 234-40.
20. Dupuis JY, Labinaz M. Noncardiac surgery in patients with coronary artery stent: what should the anesthesiologist know? Can J Anaesth 2005; 52: 356-61.

## **Subdural Hemorrhage in A Patient with Combined Aspirin and Clopidogrel Use - Case Report and Review of the Literature**

Ming-En Liu, and Wai-Kin Wong

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
Hsin-Chu Mackay Memorial Hospital, Taiwan*

Concomitant use of aspirin and clopidogrel is the cornerstone of treatment for patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary interventions. Notice of the rare but catastrophic occurrence of stent thrombosis - in particular 'late' stent thrombosis - in association with the quick and widespread adoption in drug-eluting stents (DES) has focused attention on the prolonged duration of dual antiplatelet therapy. On the basis of available data it is currently recommended that patients receive at least 12 months of uninterrupted therapy. However, caution must still be exercised because of the potential for significant bleeding complications resulting from the prolonged dual antiplatelet therapy. In addition, surgery and most invasive procedures increase the risk of stent thrombosis because antiplatelet therapy is often discontinued in the perioperative period. We report the case of a patient who after the lash of water column of hot spring developed a subdural hematoma requiring craniotomy that likely was precipitated by concomitant use of aspirin and clopidogrel within the second month after implantation a drug-eluting stent. The dual antiplatelet therapy was discontinued during the perioperative period and was restarted as soon as possible after the surgery. The patient showed improvement in his right-sided weakness after surgery without any evidence of stent thrombosis. We reviewed the literatures and discussed the safety concern about implantation of stents and prolonged dual antiplatelet therapy. We also outlined of different strategies to prevent perioperative stent thrombosis. ( J Intern Med Taiwan 2009; 20: 447-452 )