

## 클로자핀을 투여한 조현병 환자에서 혈소판 활성화 증가에 관한 후향적 연구

건양대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 건양대학교 명곡의과학연구소,<sup>2</sup> 건양대학교병원 진단검사의학과<sup>3</sup>  
김현아<sup>1,2</sup> · 이종욱<sup>2,3</sup> · 김승준<sup>1,2</sup> · 오홍석<sup>1,2</sup> · 임우영<sup>1,2</sup> · 김지웅<sup>1,2</sup>

### Clozapine Administration Potentiate Platelet Activation in Patients with Schizophrenia : Retrospective Study

Hyun-Ah Kim, M.D.,<sup>1,2</sup> Jong Wook Lee, M.D., Ph.D.,<sup>2,3</sup> Seung-Jun Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup>  
Hong-Seok Oh, M.D.,<sup>1,2</sup> Woo Young Im, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup> Ji-Woong Kim, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

<sup>2</sup>Konyang University Myunggok Medical Research Institute, Daejeon, Korea

<sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : Clozapine is a widely prescribed antipsychotic drug for schizophrenia and is known to increase the risk of cardiovascular disease due to its metabolic side effects. However, little is known about the effect of clozapine on the platelet activation, another important factor in the development of cardiovascular disease. In this study, we tried to investigate the effect of clozapine on platelet activity in patients with schizophrenia by comparing the mean platelet component (MPC) values before and after the clozapine administration.

**Methods** : A retrospective review of medical records of patients with schizophrenia, who newly started clozapine treatment from September 1st, 2003 to April 30th, 2007 at the Department of Psychiatry, Konyang University Hospital in Republic of Korea was performed. The final statistical analysis included 14 participants. Bayer ADVIA 120<sup>®</sup> system was used to measure MPC.

**Results** : Among the 14 participants, five subjects were males (28.60%), and ten subjects were females (71.40%). The mean age of participants was  $37.50 \pm 11.64$  years. Average of duration of illness was  $91.00 \pm 93.96$  months, with the mean dosage of clozapine taken by participants at the time of the last blood test was  $337.50 \pm 109.52$  mg. The mean MPC measurement before and after receiving clozapine was  $26.12 \pm 2.22$  g/dL and  $25.14 \pm 2.08$  g/dL respectively. Wilcoxon signed rank test showed that there was a statistically significant decrease in MPC levels after clozapine administration ( $V=16$ ,  $p=0.024$ ).

**Conclusions** : Decreased MPC levels after clozapine administration implies that clozapine may increase platelet activation which could have an adverse effect on the occurrence of thromboembolic disease. Our findings also suggest that careful monitoring of the risk factors of cardiovascular diseases, such as platelets activity, is necessary when administering clozapine.

**KEY WORDS** : Clozapine · Mean platelet component · Platelet activation · Thromboembolic disease.

Received: September 29, 2018 / Revised: December 8, 2018 / Accepted: December 15, 2018

Corresponding author: Ji-Woong Kim, Department of Psychiatry, College of Medicine, Konyang University 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel : 042) 600-9160 · Fax : 042) 600-9090 · E-mail : cortex@konyang.ac.kr

## 서 론

조현병 치료를 위해 널리 처방되는 약물 중 하나인 클로자핀은 체중 증가, 당뇨, 고혈압, 지질 대사 이상<sup>1)</sup> 등 대사성 부작용을 유발한다고 알려져 있다. 대사성 부작용은 심뇌혈관계의 혈전색전성 질환 발생 위험을 증가시킬 수 있으며, 적절한 관리가 이루어지지 않을 경우 생명에 치명적인 영향을 줄 수 있는 심뇌혈관 사고로 까지 이어질 수 있다. 비정형 항정신병약물의 대사성 부작용은 이전 연구들에서도 반복적으로 보고되고 있는데,<sup>2,3)</sup> 그 중에서도 클로자핀은 다른 약물과 비교하였을 때 혈전색전성 부작용을 더 많이 유발한다고 알려져 있다.<sup>2,4)</sup>

항정신병약물이 혈소판에 미치는 영향에 대한 여러 연구들이 있었지만, 그 결과가 일관되지 않고 숫자도 적다.<sup>5,6)</sup> 이전 연구들은 대부분 혈소판 활성의 표지자로 평균혈소판용적(mean platelet volume, MPV)를 이용하였는데,<sup>7,8)</sup> 혈소판 활성을 추정해볼 수 있는 유용한 지표 중 하나이기도 하지만, 혈소판의 용적을 통해 간접적으로만 혈소판의 활성 정도를 추정한다. 그러므로 보다 정확한 혈소판 활성 측정을 위해서는 직접적으로 혈소판의 활성 정도를 나타내는 지표가 필요하다.<sup>9)</sup> 유세포 분석(flow cytometry)을 이용한 평균혈소판요소(mean platelet component, MPC)는 혈소판 밀도와 관계 되어있고 실제로 혈소판의 탈과립화가 일어날 때 그 값이 감소하는 특징이 있다. 즉, 평균혈소판요소 값은 혈소판의 활성화 정도를 보다 직접적으로 나타내는 지표라고 할 수 있으므로, 평균혈소판요소 값의 추적 관찰을 통해 클로자핀이 혈소판 기능에 미치는 영향을 알아볼 수 있다.

우리는 본 연구를 통해 클로자핀 투여가 조현병 환자들의 혈소판 활성에 미치는 영향을 알아봄으로써 혈전색전성 질환 등 심뇌혈관질환의 위험 인자로 작용할 수 있는지 알아보려 하였다. 또한 클로자핀을 복용하는 조현병 환자에서 약물 투여 전과 투여 중 혈전색전성을 포함한 심뇌혈관질환의 발생 가능성에 대해 주의 깊은 평가가 필요함을 시사하는 기초 자료를 만들고자 본 연구를 시행하였다.

## 방 법

### 1. 대 상

2003년 9월 1일부터 2007년 4월 30일 까지의 기간 동안 건양대학교병원 정신건강의학과에서 클로자핀을 새롭게 투여 받기 시작한 환자들을 대상으로 하였다. 연구 기간 동안 클로자핀을 복용하기 시작한 환자 중 평균혈소판요소를 측

정한 환자는 36명이었다. 그 중 21명은 클로자핀 투여 전의 평균혈소판요소 값이 존재하지 않았으며, 1명은 약물 부작용으로 인해 클로자핀 투여를 중단하여 배제하였다. 최종 통계 분석에는 14명이 포함되었다.

참여 기준은 다음과 같다 : 1) DSM-IV-TR의 조현병 진단 기준을 충족하는 자, 2) 18~60세 사이, 3) 클로자핀 투여 전 평균혈소판요소를 측정된 자. 제외 기준은 다음과 같다 : 1) 내과적 혹은 신경학적 질환의 급성기 상태에 있는 자, 2) 심뇌혈관 질환의 과거력, 3) 항혈소판 또는 항응고 약물 복용 중인 자, 4) 약물 순응도 불량에 대한 명백한 증거가 있는 자. 체질량 지수 및 체중에 대한 배제 기준은 두지 않았다.

본 연구는 건양대학교병원 연구 심의 위원회의 승인을 받았다(IRB No. : 2018-05-020).

### 2. 방 법

클로자핀 투여 환자에서 부작용 발생 여부 확인을 위한 전혈구계산(complete blood count, CBC) 검사 시, 평균혈소판요소 값을 추가로 측정된 환자들을 대상으로 하였다. 후향적 연구라는 특성으로 인해 각 피험자 간 혈액 검사의 빈도는 상이하였다. 평균혈소판요소 측정만을 위한 추가 혈액 검사는 시행하지 않았다.

평균혈소판요소 측정 시, 유세포 분석을 통해 큰 크기의 혈소판과 적혈구 조각을 구분할 수 있는 Bayer ADVIA 120<sup>®</sup> system를 이용하였다. 이 방법은 레이저광의 산란 현상을 통해 혈소판의 크기와 굴절률을 동정하기 때문에 크기가 큰 혈소판이나 적혈구 조각과의 감별이 정확하다고 알려져 있다.<sup>10)</sup>

### 3. 통계 분석

피험자의 일반적 특성 중 연속 변수는 (평균)±(표준편차)로, 범주형 변수는 백분율로 나타냈다. 클로자핀 투여 전후의 평균혈소판요소 값을 비교하기 위하여 윌콕슨 부호-순위 검정을 사용하였다. 후향적 연구라는 특성으로 인해, 주기적 평균혈소판요소 값을 얻을 수 없었으므로 클로자핀 투여 후 4~33일 사이에 측정된 모든 평균혈소판요소 값의 평균을 이용하였다. 수집된 자료는 R-Studio 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 통계적 유의 수준은 유의 확률 <0.05를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자의 임상적 특성

14명의 연구 대상자 중, 남성은 4명 (28.60%), 여성은 10명 (71.40%)이었으며, 평균 나이는 37.50±11.64세 였다. 유병

기간은 평균 91.00±93.96개월 이었으며 피험자들이 마지막 혈액 검사를 한 시점에 복용하였던 클로자핀 용량의 평균은 337.50±109.52 mg이었다. 클로자핀을 투여하기 전 항정신병약물 비투여(antipsychotics free) 상태였던 피험자는 1명(7.14%) 이었다. 1명을 제외한 모든 환자는 연구 기간 동안 일시적으로 다른 비정형 항정신병 약물을 병용 투여하는 시기가 있었는데, 보통은 기존 약물에서 클로자핀으로 약물을 변경을 하는 과정에서였다. 병용 약물은 리스페리돈(7명)이 가장 많았으며, 그 다음은 올란자핀(4명)과 퀴티아핀(2명)이었다. 평균 병용 투여 기간은 5.71±3.65일이었다. 마지막 혈액 검사 시점에서 5명은 클로자핀 외 다른 약물은 복용하지 않았고, 4명은 오직 프로프라놀롤만 함께 복용 하였으며, 그 외 벤조디아제핀, 발프로산, 선택적세로토닌재흡수차단제 등을 병용한 경우가 있었다. 피험자들의 평균 체질량지수는 24.32±3.03 kg/m<sup>2</sup>였고, 고혈압 과거력이 있는 자, 당뇨 과거력이 있는 자, 흡연자는 각각 1명씩 이었다. 고혈압과 당뇨 외 다른 내과적 기저 질환이 있는 경우는 없었다(Table 1).

**2. 클로자핀 투약에 따른 평균혈소판요소 값의 변화**

클로자핀 투여 전과 투여 후의 평균혈소판요소 값은 각각 26.12±2.22 g/dL와 25.14±2.08 g/dL로, 클로자핀 투여 후 유의미하게 평균혈소판요소 값이 감소하였다(p=0.024,

V-value=16) (Table 2, Fig. 1).

**고 찰**

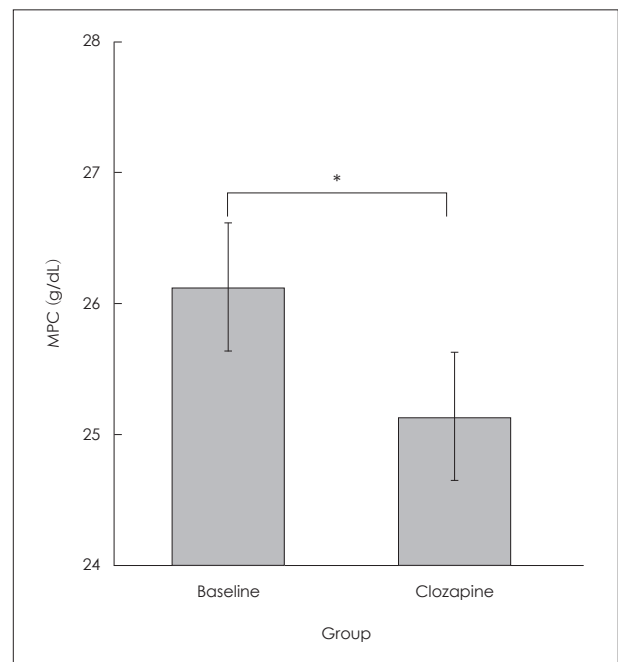
클로자핀 투여 후 평균혈소판요소 값이 유의미하게 감소하였으며, 이는 클로자핀이 혈소판 활성을 증가시킬 수 있음을 시사한다. 혈소판 활성의 증가는 혈전색전성 질환의 위험을 증가시키기 때문에 임상적으로 매우 중요하다. 특히, 클로자핀은 비정형항정신병약물 가운데 대사성 부작용을 가장 확연하게 증가시키는 약물 중 하나이므로,<sup>4)</sup> 클로자핀에 의해 혈소판 활성이 증가될 수 있다는 본 연구의 결과는 보다 더 의미 있게 받아들여져야 한다. 클로자핀의 높은 혈전색전성 부작용 발생을 설명할 수 있는 가능성 있는 기전은 1.체중 증가, 2.주간 졸음으로 인한 정맥 울혈, 3.혈소판 기능의 변화 등이 있다. 클로자핀의 높은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 친화성이 세로토닌을 증가시켜 혈소판 활성화를 유도함으로써 혈소판 기능에 영향을 줄 수 있는 것으로 추정되고 있다.<sup>2,11)</sup> 또한, 클로자핀 투여로 인한 대사성 부작용은 산화 스트레스를 증가시키는 것으로 알려져 있으며,<sup>12)</sup> 이는 트롬복산 A2 및 프로스타글란딘의 증가, 일산화질소 합성 효소의 감소 등의 생화학적 기전을 통해 혈소판 응집을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>11,13)</sup> 또한 실험실 연구에서 항정신병 약물 중 클로자핀과 그 대사체인 N-desmethyl clozapine만

**Table 1.** Clinical characteristics of participants

Participants (numbers=14)	
Sex (numbers, %)	
Male	4 (28.6)
Female	10 (71.4)
Age at assessment (years)	
Male	30.0±8.91
Female	40.5±11.59
Total	37.5±11.64
Duration of illness (months)	91±93.96
Dosage of clozapine (mg)	337.5±109.52
Drug free patients (numbers)	1 (7.14)
MPC measurement	
Number (times)	6.93±2.37
Interval (days)	4.75±3.05
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.32±3.03
Hypertension (numbers, %)	1 (7.14)
Diabetes mellitus (numbers, %)	1 (7.14)
Smoking (numbers, %)	1 (7.14)

**Table 2.** Comparison of MPC measurement before and after clozapine administration

	Baseline	Clozapine	p value	V value
MPC (g/dL)	26.12±2.22	25.14±2.08	0.024	16



**Fig. 1.** Comparison of MPC measurement before and after clozapine administration. \* : p<0.05.

이 혈소판 부착과 응집을 증가시켜 응괴 형성이 늘어났다는 보고가 있다.<sup>14)</sup>

본 연구는 클로자핀 투여가 임상적으로 평균혈소판요소 값에 미치는 영향을 알아본 첫 번째 연구라는 점에서 의의가 있다. 만성적으로 증가된 혈소판 활성은 혈전색전성 질환의 위험성을 높이므로 이에 대한 적절한 예방과 개입이 필요하다. 심뇌혈관 사고는 혈소판이 중요한 역할을 맡고 있는 혈액 응고 과정의 균형이 깨진 상태로 심각하게 생명을 위협할 수 있고 즉각적인 의학적 도움을 필요로 한다. 그럼에도 불구하고 아직까지 혈소판 활성을 측정하는 방법에 대해 정립된 바는 없으며, 관련 데이터가 충분치 않아 혈소판 활성 측정의 최적 방법, 위험성이 증가하였다고 판단할 수 있는 최적 절단점(cut-off value), 결과 값의 임상적 해석 등이 확립되어 있지 않다.<sup>15)</sup>

클로자핀 투여 전과 투여 1년 후 평균혈소판용적 값을 비교한 이전 연구에서는 평균혈소판용적 값에 차이가 없는 것으로 나타났다.<sup>8)</sup> 또 다른 연구에서는 비정형항정신병 약물이 평균혈소판용적 값을 증가시킨다는 결과를 얻었다.<sup>7)</sup> 이렇게 비일관적인 결과가 나오는 것은 아마도 혈소판 활성을 직접적으로 측정할 수 있는 적절한 지표가 부재하기 때문일 것으로 생각된다. 평균혈소판용적은 혈소판 용적의 측정을 통해 간접적으로만 혈소판의 활성 정도를 추정하는 지표이므로 임상적 활용에 상당한 제한점이 있다. 반면에, 평균혈소판요소수는 혈소판의 밀도와 선형적인 관계이며, 혈소판 과립이 탈과립화될 때 감소한다. 따라서, 평균혈소판요소의 감소는 혈소판의 활성화가 실제로 진행되었음을 직접적으로 시사하며, 이전에 시행된 실험실 연구에서 평균혈소판요소 값이 혈소판 활성을 반영하는데 유용하다고 보고되었다.<sup>16)</sup>

클로자핀이 어떻게 혈소판 활성에 영향을 미치는지에 대한 기전은 불분명하며 여러 가설들이 제시되고 있다. 생화학적인 측면에서는 클로자핀의 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 대한 높은 친화성이 세로토닌을 증가시켜 결국에 혈소판 응집을 촉발할 가능성이 보고되었다.<sup>2,11)</sup> 또한 항정신병 약물로 유발된 고프로락틴혈증도 아데노신 디포스페이트(adenosine diphosphate)에 의해 혈소판 활성을 증가시키는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>2,17)</sup> 클로자핀이 혈소판 활성에 미치는 영향을 평가기 위해서는 추후 다른 인자들을 통제한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

클로자핀 투여 후 평균혈소판요소 값이 유의미하게 감소하였다는 것은 혈소판이 활성화되어 보다 혈전 생성이 쉬운 상태가 될 가능성이 있음을 의미한다. 이러한 결과는 클로자핀 투여 후 정맥 혈전색전증이 유의하게 증가하였던 이전

연구의 결과와 맥을 같이 한다.<sup>18)</sup>

혈전색전증은 클로자핀 투여 후 첫 3달 이내, 400 mg 이상의 고용량을 투여할 때 두드러지는 것으로 보인다.<sup>18)</sup> 그러므로 클로자핀 투여 초기에 심뇌혈관 사고의 위험성을 평가하는 것이 중요하다. 본 연구에서도 클로자핀 투여 후 33일 이내의 환자들을 대상으로 연구하였을 때 평균혈소판요소가 감소되었으므로, 클로자핀 투여 초기의 혈소판 활성에 대한 모니터링의 필요성이 시사되었다

본 연구의 제한점은 다음과 같다.

첫째, 피험자 수가 적어 통계적 검증력이 낮다. 클로자핀이 혈소판 활성에 미치는 영향을 보다 정확히 규명하기 위해서는 보다 큰 표본을 대상으로 한 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구에서는 클로자핀 투여 후 4~33일 사이 평균혈소판요소 값의 평균을 이용하였기 때문에 해당 시기 동안의 세부적인 평균혈소판요소 값 변화에 대해서는 알 수 없었다. 그러므로 추후 일정한 간격으로 평균혈소판요소 값의 변화를 추적 관찰하는 전향적 연구가 필요하다. 셋째, 본 연구에는 양성맞음성 증후군척도(positive and negative syndrome scale, PANSS)와 같은 정형화된 도구를 이용한 정신 증상의 심각도 평가가 포함되지 않았다. 혈액학적 부작용이 질병 자체에 의한 것인지, 혹은 클로자핀과 연관된 것인지<sup>11)</sup> 알아보기 위해서는 증상의 심각도를 통제한 추가 연구가 요구된다. 넷째, 본 연구에는 대조군이 포함되지 않았다. 추후 대조군과 클로자핀을 투여한 집단간 비교를 통하여 클로자핀이 혈소판 기능에 미치는 영향을 보다 확실히 평가할 수 있을 것이다. 또한, 클로자핀이 조현병 치료의 1차 치료 약제가 아니기 때문에, 피험자 중 항정신병약물 비투여 상태 혹은 비노출 상태였던 경우가 거의 없었으므로 이전에 투여하던 약제의 영향을 배제할 수 없었다. 그리고 혈소판 기능에 영향을 줄 수 있는 선택적세로토닌재흡수억제제와 발프로산을 병용한 환자가 포함되어 있다는 점 역시 제한점으로 들 수 있다. 추후 항정신병약물 비투여 상태 혹은 비노출 상태 환자를 대상으로 다른 약제 복용을 통제한 연구 설계를 통해 클로자핀이 혈소판 활성에 미치는 영향을 보다 명확하게 알아보는 것이 필요하다. 마지막으로, 혈소판 응집은 아침 시간에 확연히 증가한다고 알려져 있으나,<sup>15)</sup> 본 연구는 후향적 연구였기 때문에 이를 통제하지 못하였기에 채혈 시간에 의한 영향을 배제할 수 없다.

본 연구는 혈소판 기능을 나타낼 수 있는 새로운 표지자인 평균혈소판요소를 통해 클로자핀이 혈소판 기능에 미치는 영향을 알아본 첫 번째 연구이다. 추후 전향적인 연구를 통해 평균혈소판요소 값과 항정신병약물 투여와의 연관성



을 평가하고, 측정값 해석에 대한 가이드라인을 확립한다면 임상 상황에서 평균혈소판요소의 활용도를 높일 수 있을 것이다.

**Conflicts of Interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

(1) **Hert MD, Detraux J, Winkel RV, Yu W, Correll CU.** Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-126.

(2) **Masopust J, Maly R, Valis M.** Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012;66:541-552.

(3) **Parker C, Coupland C, Cox JH.** Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.

(4) **Lund BC, Perry PJ, Brooks JM.** Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1172-1176.

(5) **Muszalska AD, Jabonska JR, Nowak P, Kontek B.** The first- and second-generation antipsychotic drugs affect ADP-induced platelet aggregation. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:268-275.

(6) **Hägg S, Spigset O.** Antipsychotic-Induced Venous Thromboembolism: A Review of the Evidence. *CNS Drugs* 2002;16:765-776.

(7) **Semiz M, Yucel H, Kavakci O, Yıldırım O, Zorlu A, Yılmaz MB, Kucukdurmaz Z, Canan F.** Atypical antipsychotic use is an independent predictor for the increased mean platelet volume in patients with schizophrenia: A preliminary study. *J Res Med Sci* 2013;18:561-566.

(8) **Lee J, Powell V, Remington G.** Mean platelet volume in schizophrenia unaltered after 1year of clozapine exposure. *Schizophr Res* 2014;157:134-136.

(9) **Gasparyan AU, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas G.** Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation?.

*Current Pharmaceutical Design* 2011;17:47-58.

(10) **Kim DS, Ryu SH, Lee JW, Kim YD, Choi YC.** Mean Platelet Component to Measure Platelet Activation in Ischemic Stroke-Preliminary Study. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:223-226.

(11) **Muszalska AD, Wachowicz B.** Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2017;18:564-574.

(12) **Roberts CK, Sindhu KK.** Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences* 2009;84:705-712.

(13) **van Rooy MJ, Duim W, Ehlers R, Buys AV, Pretorius E.** Platelet hyperactivity and fibrin clot structure in transient ischemic attack individuals in the presence of metabolic syndrome: a microscopy and thromboelastography® study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:86.

(14) **Axelsson S, Hägg S, Eriksson AC, Lindahl TL, Whiss PA.** In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34:775-780.

(15) **Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler EK, Reilly MP, Berger JS.** Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis; *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8:148-156.

(16) **Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, Rampton DS, Newland AC.** Use of Mean Platelet Component to Measure Platelet Activation on the ADVIA 120 Haematology System. *Cytometry* 1999;38:250-255.

(17) **Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donne M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T.** Hyperprolactinemia in Patients on Antipsychotic Drugs Causes ADP-Stimulated Platelet Activation That Might Explain the Increased Risk for Venous Thromboembolism: Pilot Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23:479-483.

(18) **Paciullo CA.** Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65:1825-1829.

## 국문초록

### 연구목적

클로자핀은 조현병 치료에 널리 처방되는 항정신병약물로, 대사성 부작용 등으로 인한 심뇌혈관질환의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 하지만, 클로자핀이 심뇌혈관질환의 발생에 중요한 영향을 미치는 또 다른 요소인 혈소판 활성화 정도에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 본 연구에서는 클로자핀 투여 전후 평균혈소판요소 (mean platelet component, MPC) 값 비교를 통하여 조현병 환자에서 클로자핀이 혈소판 활성화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

### 방법

2003년 9월 1일부터 2007년 4월 30일까지의 기간 동안 건양대학교 병원 정신건강의학과에서 클로자핀을 새롭게 투여 받기 시작한 환자들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 검토 하였다. 최종 통계 분석에는 14명이 포함되었다. 평균혈소판요소는 Bayer ADVIA 120<sup>®</sup> system를 이용하여 측정하였다.

### 결과

14명의 연구 대상자 중, 남성은 4명(28.60%), 여성은 10명(71.40%)이었으며, 평균 나이는  $37.50 \pm 11.64$ 세였다. 유병 기간은 평균  $91.00 \pm 93.96$ 개월 이었으며 피험자들이 마지막 혈액 검사를 한 시점에 복용하였던 클로자핀 용량의 평균은  $337.50 \pm 109.52$  mg이었다.

클로자핀 투여 전과 투여 후의 평균혈소판요소 값은 각각  $26.12 \pm 2.22$  g/dL과  $25.14 \pm 2.08$  g/dL 이었다. 월콕슨 부호-순위 검정에서 클로자핀 투여 후 MPC 값이 유의미하게 감소하였다( $V=16, p=0.024$ ).

### 결론

본 연구의 결과는 클로자핀 투여가 혈소판을 활성화하며, 이로 인해 혈전색전성 질환 등의 발생에 부정적인 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 또한 클로자핀 투여 시 혈소판 활성화에 대한 평가를 포함하여 뇌혈관질환의 위험성에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요함을 시사한다.

**중심 단어 :** 클로자핀 · 평균혈소판요소(mean platelet component) · 혈소판 활성화 · 대사성 부작용 · 혈전색전성 질환.