

혈소판기능분석기를 이용한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제의 출혈 경향성 비교

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실
구승모 · 김 현 · 이강준

Comparison of Bleeding Tendency Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors Using Platelet Function Analyzer

Seung Mo Koo, M.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to compare bleeding tendency of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) using platelet function analyzer (PFA-100) in patients with major depressive disorder.

Methods : This study is a prospective open-label study conducted by a single institution. A total of 41 subjects diagnosed with major depressive disorder under the DSM-5 diagnostic criteria participated in this study. The subjects were classified into SSRI (escitalopram) groups and SNRI (duloxetine) groups, respectively, according to random assignments. The closure time (CT) was measured using a platelet function analyzer (PFA-100) before each antidepressant was administered and after 6 weeks. Paired-sample t-test was conducted within each group to determine whether a specific antidepressant had an effect on closure time. In order to confirm the relative change in platelet function between the two groups, an independent sample t-test was conducted to compare and analyze the change in closure time between the two groups.

Results : There was no significant changes in closure time (CEPI-CT, CADP-CT) before and 6 weeks after drug administration in the SSRI and SNRI groups, and there was no difference in the amount of changes in closure time between the two groups.

Conclusions : Our results showed no difference in bleeding tendency between SSRI and SNRI. This study suggests that further large-scale studies on bleeding tendency for various antidepressants are needed in the future.

KEYWORDS : Platelet function analyzer (PFA-100); Bleeding tendency; Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor.

서 론

우울증은 정신과 영역에서 가장 흔한 정신 질환으로, 세

계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면, 2015년 전세계 인구의 약 4.4%인 약 3억 2천만명이 우울증을 앓고 있다.^{1,2) 우울증의 평생 유병률은 16.6%이며,³⁾}

Received: September 2, 2021 / Revised: October 7, 2021 / Accepted: October 14, 2021

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

우울증 환자는 2005년에서 2015년 사이 18.4%가 증가하였고, 전세계 단일 질환 중 Years Lost due to Disability (YLD, 질병이나 장애로 건강하게 살지 못한 기간의 연수)에 가장 크게 기여하고 있다.⁴⁾ 우울증 환자의 증가에 따라 항우울제의 처방 역시 꾸준히 증가하고 있으며, 항우울제는 전세계에서 세 번째로 가장 많이 처방되고 있다.⁵⁾ 2000년에서 2015년 사이에 OECD국가들에서 사용량이 2배 증가하였고, 우리나라에서도 2009년부터 2016년까지 항우울제 처방이 지속적인 증가 추세를 보이고 있다.⁶⁾

1980년대에 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRIs)가 개발된 이후, 임상 영역에서 기존의 항우울제(예: 삼환계 항우울제 등)를 빠르게 대체할 수 있었던 주된 요인은 항우울 효과는 비슷하면서 심장질환이나 경련 질환을 포함한 신체질환이 있는 환자들에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있었기 때문이다.⁷⁾ 현재 SSRIs는 우울증의 1차 약제로 권고되고 있으며, 여러 계열의 항우울제 중에서도 가장 빈번하게 사용되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한, SSRIs는 우울증 치료뿐만 아니라, 강박장애, 공황장애, 범불안장애, 섭식장애, 일부 통증장애, 월경전증후군, 인격장애 환자에서의 분노 및 충동적 공격성 조절에도 효과가 있어 다양한 신체적, 정신과적 질환에서 범용성이 높다.⁷⁾

그러나, SSRIs가 비교적 안전하다는 장점에도 불구하고 다양한 부작용이 보고되었으며, 이로 인해 조기 약물치료 중단에 따른 치료 실패, 낮은 관해율, 조기 재발 등이 나타나고 있다. 오심과 구토 등 소화기계 부작용, 성기능 장애, 체중 증가, 저나트륨혈증 등의 부작용은 잘 알려져 있으나, SSRIs를 투여 받는 환자에서 출혈 위험이 증가하는 부작용은 상대적으로 간과되어왔고, 최근에 이르러서야 비로소 SSRIs와 출혈과의 관련성이 주목 받게 되었다.¹¹⁾

Laporte 등은 SSRIs 사용과 관련하여 출혈이 보고된 42건의 관찰연구를 종합하여 체계적 문헌고찰 연구를 수행한바 있다. 연구에 따르면, SSRIs를 투여할 경우 출혈의 위험도가 41% (95% Confidence Interval, 이하 CI 1.27-1.57)로 유의하게 증가하며, SSRIs의 투여는 위장관에서의 비정상적인 출혈뿐만 아니라, 산후 출혈, 두개내 출혈, 여성 생식기 출혈, 비출혈 및 혈종과 같은 다양한 기타 출혈과 관련된다고 보고하였다.¹²⁾

그러나 SSRIs 사용이 출혈과 관련이 없다는 연구 결과도 발표된 바 있다. Powell 등¹³⁾은 소아에서 SSRIs 사용이 ADHD와 항정신병약물 사용과 비교해서 출혈 사건의 발생을 증가시키지 않는다고 보고하였고, Quinn 등¹⁴⁾은 항응고제를 SSRIs와 병용 투여했을 때 출혈 위험이 유의하게 증가하지 않음

을 보였으며, Laursen 등¹⁵⁾은 SSRIs 사용이 소화성 궤양 출혈의 재발 및 사망률과 관련이 없다고 밝힌 바 있다.

세로토닌은 혈액 내에서 혈소판 작용제(agonist)로 작용한다. SSRIs와 같이 세로토닌 재흡수를 억제하는 약물은 혈소판 내 세로토닌 농도를 감소시켜 혈소판 매개 혈액응고의 효율성을 낮추며, 결과적으로 1차 지혈(primary hemostasis)과정에 영향을 미쳐 출혈 경향성을 높인다.¹⁶⁻¹⁹⁾

한편, 세로토닌 재흡수 차단 기전을 갖지 않는 노르아드레날린-도파민 재흡수 억제제(Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI)와 같은 항우울제에서는 비정상적 출혈의 위험성 증가가 나타나지 않았다.^{20,21)} 그러나 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제(Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, 이하 SNRI)의 경우, 상부 위장관 출혈과의 연관성은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 일부 연구에서는 SNRI가 상부 위장관 출혈에 대한 관련성이 높다고 보고되고 있는 반면, 일부 연구에서는 SSRIs만이 상부 위장관 출혈을 유발할 가능성이 더 높다고 발표하고 있다.^{22,23)}

SSRIs를 복용하는 환자의 출혈성 경향을 평가하는데 가장 널리 사용하는 예측 검사 항목으로 출혈시간(bleeding time), 전혈응고시간(coagulation time), 프로트롬빈시간(prothrombin time), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time), 전혈액검사(complete blood count) 등이 있다. 이중 출혈시간, 전혈응고시간의 경우 혈소판 기능 문제로 인한 출혈 경향을 예측하는 자료가 될 수 있으나 검사자에 따라 결과가 달라질 수 있어 재현성 및 민감도가 떨어진다. 또한, 프로트롬빈시간, 활성화부분트롬보플라스틴시간은 혈액 응고 인자의 문제로 인한 2차 지혈과정과 관련된 정보만을 나타내며, 혈소판 자체의 기능저하로 인한 지혈기전을 알아보기에는 부족하다.²⁴⁾ 그 밖에 유세포분석(flow cytometry) 및 혈소판응집능검사(platelet aggregometry)는 1차 지혈과정에서 혈소판 응집에 관여하는 각각의 작용제(agonist)와 혈소판 응집의 손상 여부를 보다 자세히 평가할 수 있지만 시간이 오래 걸리고 비용이 비싸 광범위하게 사용할 수 없으며, 숙련된 기술을 필요로 하는 단점이 있다.²⁵⁾

한편, 혈소판기능분석기(platelet function analyzer, PFA-100)는 혈소판의 부착 및 응집 정도를 보다 간단하고 신속하게 측정할 수 있어, 1차 지혈과정 평가에 유용하다. PFA-100은 임상적으로 출혈경향 질환의 선별 및 수술 전 출혈위험의 선별적 평가, 그리고 혈소판 억제약물 치료 모니터링 목적 등으로 널리 사용된다.^{26,27)}

기존에 SSRIs의 출혈 경향성 평가에 대해서 SSRIs 투약 전후의 출혈 시간(bleeding time)을 비교 분석한 연구는 있었

으나 재현성이 떨어져 객관적인 평가가 어려웠고, 혈소판 기능과 관련된 지혈 관련 표지자(hemostasis-related markers)에 대한 연구 또한 일관된 결과를 보이지는 않았다.²⁸⁻³⁰⁾ 또한 이론적으로는 SNRIs도 혈소판 기능에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있으나, 앞서 시행된 연구들에서는 일관된 결과가 도출되지 않아 실제 SNRIs와 출혈 사이의 연관성에 대해서는 논란이 지속되고 있다. 본 연구는 혈소판기능분석기(platelet function analyzer, PFA-100)를 사용하여 항우울제인 SSRIs와 SNRIs의 투여 전후 출혈 경향성을 분석하고, 두 군 사이의 차이를 비교 분석하고자 하였다.

방 법

1. 대 상

본 연구는 2020년 4월 6일부터 2021년 7월 31일까지 인제대학교 일산백병원 정신건강의학과를 내원한 사람들 중에서 정신건강의학과 전문의가 정신장애 진단통계편람 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 진단 기준에 의거해 주요우울장애로 진단한 64명의 환자들을 대상으로 실시한 전향적 개방 연구이다. 연구 참여에 동의한 환자들은 1:1의 비율로 무작위 배정하여 각각 SSRI (escitalopram) 투여군과 SNRI (duloxetine) 투여군으로 나누었다.

제외기준은 다음과 같다. 1) 선천적 혹은 후천적 혈액 응고 장애, 혈소판 질환이 있는 경우, 2) Comadin, Heparin, 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), acetylsalicylic acid (aspirin), corticosteroids, chemotherapy, 한약 혹은 혈소판 기능 연구에 영향을 줄 수 있는 다른 약물을 복용 중인 경우, 3) 이학적 검사 및 이전 정규 실험실 검사상 약물 투여로 인하여 신체 안전에 영향을 받을 정도의 심한 심장기능, 폐기능, 간기능 또는 신기능 장애가 있는 경우, 4) 심한 인지 장애가 있는 환자인 경우, 5) 기타 혈액 검사 상에서 비정상적인 결과를 보인 경우(예: 심한 빈혈이 의심되는 경우, 백혈구 수치 이상, 심한 혈소판 감소증, 간기능 장애가 의심되는 경우, 신기능 이상이 의심되는 경우 등)

2. 방 법

대상자들은 무작위 배정에 따라 1:1의 비율로 SSRI (escitalopram)와 SNRI (duloxetine) 약물을 투여 받아, 각각 SSRI군 32명, SNRI군 32명으로 나뉘어졌다. 치료 기간 동안 정신건강의학과 의사의 임상적 판단에 따라서 약물 용

량이 조절되었다(escitalopram 5-20 mg, duloxetine 30-60 mg). 필요한 경우 SSRI, SNRI 약물 이외의 벤조디아제핀계 약물을 병용하여 투여하였다. 이들을 대상으로 각 항우울제를 투여 받기 시작한 시점과 6주가 지난 시점에 약 4 mL을 채혈한 후, 혈소판기능분석기(platelet function analyzer, PFA-100)를 이용하여 폐색시간(closure time, CT)을 측정하고 이를 비교 분석하였다. 본 연구는 인제대의 일산백병원 임상연구 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인(2019-08-005)을 받았다.

3. 혈소판기능분석기(platelet function analyzer, PFA-100)

이 기기는 혈소판 부착(adhesion)과 응집(agggregation) 정도를 측정할 수 있는 장비로 체내에서 1차 지혈과정을 유발하는 높은 전단력(high shear rate)에 의한 스트레스 상태를 생체 외(in vitro)에서 가상하여 혈소판 기능 이상을 선별하는 것이다. 검사 원리는 다음과 같다. 혈소판 작용제(agonist)인 아데노신 이인산(adenosine diphosphate, ADP)과 에피네프린(epinephrine)과 콜라겐(collagen)이 코팅되어 있는 막(membrane) 가운데 위치한 좁은 구멍(150 μ m)으로 전혈을 빠른 속도로 흐르게 하면, 혈소판이 좁은 구멍에 부착되어 응집을 일으키는데, 이때 형성된 혈전에 의해 구멍이 막히는데 걸리는 시간을 폐색시간(closure time, 이하 CT)이라 하며 초(sec) 단위로 보고된다. PFA-100에 장착되는 카트리지는 collagen/Epinephrine (CEPI) 카트리지와 collagen/ADP (CADP) 카트리지이며, 검사 가능한 CT의 최대값은 300초이다. 임상적으로 CEPI 카트리지는 내인성 혈소판결합, 폰빌레브란트 병(von Willebrand's disease, vWD), aspirin이나 NSAIDs와 같은 혈소판억제제 등에 의한 혈소판기능 이상을 선별하기 위해 먼저 사용하며, CEPI-CT에서 이상 소견이 관찰될 경우 CADP-CT를 추가적으로 측정하여 aspirin이나 관련 약제의 효과를 판별한다.³¹⁾ 본 연구에서는 연구 대상자의 편의성을 고려하고, 연구의 타당도를 높이기 위해 두 검사를 동시에 진행하였다. CEPI-CT와 CADP-CT의 참고치는 국내 연구 결과를 토대로 설정된 PFA 참고치를 인용하였고, CEPI-CT 정상 범위는 81-192초, CADP-CT의 정상 범위는 61-110초를 기준으로 하였다.³²⁾

채혈 및 검사 과정은 표준화된 지침 및 제조사의 지시를 준수하였다. 채취한 혈액을 3.2% 구연산 나트륨 채혈관에 담은 후 부드럽게 섞어주어 혈소판의 활성화를 방지하였다. 냉장 보관된 카트리지는 15분간 실온에 방치한 후 기기에 장착하였다. 채취된 혈액을 카트리지 가장자리에 주입한 후, 카세

트를 기기의 회전판에 밀어 넣고 검사를 시작하였다. PFA-100 검사는 검체 채취 후 최소한 10분 이후에 실시하였고, 4시간 이내에 완료하였다.

4. 통계 분석

특정 항우울제가 폐색 시간에 영향을 미치는지 알아보기 위해, 각 군 내에서 대응표본 t-검정(Paired t-test)을 시행하여 약물 투여 전후 CEPI-CT 및 CADP-CT의 값을 비교하였다. 그리고 SSRI 및 SNRI 투약 전과 6주후의 혈소판 기능의 상대적인 변화를 폐색 시간 측정을 통해 확인하고, 두 군 사이에 유의한 차이가 있는지 알아보았다. 두 군은 연령에 대해 통계적으로 유의한 차이가 있어, 연령을 공변량으로 포함한 공분산 분석(Analysis Of Covariance, ANCOVA)을 사용하여 CEPI-CT 및 CADP-CT의 변화량 차이를 비교 분석하였다. CEPI-CT 및 CADP-CT 결과가 CT의 최대값(300초) 이상으로 측정되면 분석에서 제외하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하고, 모든 통계 분석은 SPSS (25.0 version, IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

결 과

1. 인구통계학적 정보 및 임상적 자료

총 64명의 대상자가 본 연구에 등록되었다. 이 중 23명의 환자가 약물 비순응(n=18), 연구 동의 철회(n=2), 검사 가능한 측정치 초과(n=3) 등으로 분석에서 제외되었다. 본 연구의 최종 분석에는 SSRI군 18명, SNRI군 23명으로 총 41명이 포함되었고, 이 중 남성이 13명, 여성이 28명이었다. 두 군의 성별 분포는 통계적으로 차이가 없었다(SSRI군: 남성 33.3%, 여성 66.7%, SNRI군: 남성 30.4%, 여성 69.6%, $F=0.146$, $t=-0.193$, $p=0.848$). 전체 평균연령은 61.84 ± 14.48 세로, SSRI군은 54.44 ± 13.90 세, SNRI군은 67.26 ± 12.83 세이었으며 유의한 통계적 차이를 보였다($F=0.480$, $t=-3.059$, $p=0.004$) 처방된 항우울제의 평균 용량은 SSRI군이 escitalopram 10.83 ± 3.09 mg, SNRI군은 duloxetine 31.30 ± 6.25 mg이었다(Table 1).

2. 약물투여 전후 혈소판 기능 변화 비교 및 약물군간 비교

각 군 내에서 항우울제 투여 전과 6주 후 CEPI-CT 및 CADP-CT의 변화를 분석하기 위해 대응표본 t-검정(Paired t-test)을 시행하였다. SSRI군에서 CEPI-CT 값은 약물 투여 전 134.22 ± 40.95 (sec)에서 6주 후 127.56 ± 31.07 (sec)으로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았고($t=0.804$, $df=17$, $p=0.433$), CADP-CT 값은 약물 투여 전 89.11 ± 20.37 (sec)에서 6주 후 90.56 ± 19.74 (sec)으로 유의한 차이가 없었다

Table 1. Demographic characteristics and clinical data of patients

	SSRI (escitalopram, n=18)	SNRI (duloxetine, n=23)	p-value
Sex (M/F)	6 (33.3)/12 (66.7)	7 (30.4)/16 (69.6)	0.848
Age (year)	54.44 ± 13.90	67.26 ± 12.83	0.004*
Dose (mg)	10.83 ± 3.092	31.30 ± 6.255	

The data represent mean±SD. *Significant at $p < 0.05$ by independent-test. SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor

Table 2. Changes in platelet function after 6 weeks of treatment between SSRI and SNRI groups

	Baseline	6 weeks	p value
SSRI (escitalopram)			
CEPI-CT (sec)	134.22 ± 40.95	127.56 ± 31.07	0.433
CADP-CT (sec)	89.11 ± 20.27	90.56 ± 19.74	0.776
SNRI (duloxetine)			
CEPI-CT (sec)	121.70 ± 31.40	121.57 ± 39.60	0.987
CADP-CT (sec)	87.61 ± 15.20	87.13 ± 19.78	0.887

The data represent mean±SD. Paired t-test was used. CEPI-CT, Collagen/Epinephrine Closure Time; CADP-CT, Collagen/ADP Closure Time

Table 3. The comparison of the mean difference in CEPI-CT and CADP-CT in both groups

	Mean difference	p-value
CEPI-CT (sec)		
SSRI (escitalopram)	-6.67 ± 35.2	0.825
SNRI (duloxetine)	-0.13 ± 38.5	
CADP-CT (sec)		
SSRI (escitalopram)	1.44 ± 21.2	0.681
SNRI (duloxetine)	-0.48 ± 15.9	

The data represent mean±SD. Analysis of covariance (ANCOVA) statistics was used. CEPI-CT, Collagen/Epinephrine Closure Time; CADP-CT, Collagen/ADP Closure Time

($t=-0.289$, $df=17$, $p=0.776$). SNRI군에서 약물 투여 전 CEPI-CT 값은 121.70 ± 31.40 (sec)에서 6주 후 121.57 ± 39.60 (sec)으로 유의한 차이가 없었고($t=0.016$, $df=22$, $p=0.987$), CADP-CT 값 또한 87.61 ± 15.20 (sec)에서 87.13 ± 19.79 (sec)으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다($t=0.143$, $df=22$, $p=0.887$) (Table 2).

두 군 간 연령에 유의한 차이가 있어($p=0.004$), 이를 보정하기 위해 공분산 분석(ANCOVA)을 사용하여 CEPI-CT 변화량 및 CADP-CT 변화량의 차이를 비교 분석하였다. CEPI-CT 변화량은 SSRI군에서 -6.67 ± 35.2 (sec), SNRI군에서 -0.13 ± 38.5 (sec)으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며($F=0.05$, $p=0.825$), CADP-CT 변화량 또한 SSRI군에서 1.44 ± 21.2 (sec), SNRI군에서 -0.48 ± 15.9 (sec)으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다($F=0.171$, $p=0.681$) (Table 3).

고 찰

본 연구는 혈소판기능분석기(Platelet function analyzer, PFA-100)를 사용하여 SSRIs와 SNRIs 투여로 인한 출혈 경향성을 평가하기 위해, 각각의 항우울제가 폐색시간(closure time)에 영향을 주는지 확인하고, 이들의 폐색시간변화를 비교 분석하였다. 그 결과 SSRIs군과 SNRIs군에서 투여 전과 6주후 CEPI-CT, CADP-CT에 대한 유의한 변화는 없었고, 두 군 간의 폐색시간 변화량에도 차이가 없었다.

항우울제의 부작용 중 출혈 경향성에 관한 연구가 많이 보고되고 있다. 여러 후향적 연구에서 항우울제, 특히 SSRIs 사용으로 인한 비정상적인 출혈과 수술 중 수술 필요성에 대한 결과가 발표되고 있으며,^{12,33,34} 상부 위장관 출혈의 위험은 SSRIs가 amitriptyline이나, imipramine 등과 같은 non-SSRIs보다 약 2배 높다고 보고된 바 있다.³⁵

항우울제 투여로 지혈 관련 표지자(hemostasis-related markers)의 변화를 탐색하기 위한 여러 전향적 연구의 결과는 매우 이질적이며, 변화가 없다고 결론을 내린 연구들도 많았다.³⁶⁻³⁸ 그러나 항우울제 투여에 의한 1차 지혈과정(primary hemostasis)의 변화에 대해서는 비교적 일관되게 보고되고 있다. 특히 감소된 혈소판 응집능(platelet aggregability)과 혈소판 활성도(platelet activity), 그리고 출혈시간(bleeding time)의 증가는 빈번하게 관찰되었다. 이러한 변화는 fluoxetine, sertraline 또는 paroxetine과 같은 SSRIs 계열의 항우울제에서 더 자주 보고되었다.³⁹⁻⁴¹ 한편, 혈소판 수(platelet count)의 변화 및 2차 지혈과정 관련 표지자인 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 및 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)의 변화는 유의하지 않았다.¹⁹ 요약하면, 혈소판에 저장된 세로토닌이 주로 1차 지혈과정에서 기능을 하는 것으로 보이며, 이를 통해 항우울제 투여가 1차 지혈과정에 영향을 미쳐 출혈 경향성을 높인다는 것을 추측해 볼 수 있겠다.

본 연구는 SSRIs와 SNRIs를 각각 투여한 뒤 1차 지혈과정을 간접적으로 평가하기 위해 혈소판기능분석기(Platelet function analyzer, PFA-100)를 사용하였다. 각 약물 투여 전후의 폐색시간을 측정하여 각 약물이 혈소판 응집에 영향을 미치는 정도를 확인하고자 했으나 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

PFA-100 폐색시간(closure time)을 사용하여 SSRIs 투여 전후의 혈소판 기능을 비교 분석한 다른 연구에서도 일관된 결과를 보이지 않았다. 한 연구에서는 위약군에 비해 매일 20 mg의 paroxetine을 투여 받은 정상군에서 폐색시간

이 31% 연장되는 것으로 나타났다.²⁸ 반면, 또 다른 연구에서는 paroxetine과 위약을 사용한 연구에서 두 군간 폐색시간에 유의한 차이가 없었다.²⁹ 한편, SSRIs군과 비 SSRIs 약물인 bupropion군으로 나누어 PFA-100 폐색시간을 비교 분석한 연구에서는 두 군 사이의 유의한 차이는 없었다.³⁰

PFA-100을 사용한 초기 연구는 혈소판 기능 장애를 가진 대상에 대한 PFA-100의 결과와 혈소판 응집능 검사(Platelet aggregometry) 결과 간에 좋은 상관 관계를 보여주었다(94.9%의 민감도 및 88.3%의 특이도).⁴² 그러나 최근 연구에서는 PFA-100 단독으로 혈소판 관련 질환을 선별하는데 충분하지 않다고 보고하고 있다.⁴³ 즉, PFA-100은 검사 과정이 간단하며 결과 또한 빠르게 확인할 수 있지만, 혈소판 풍부혈장(platelet rich plasma, PRP)이 아닌, 전혈(whole blood)을 이용한다는 점, 자동화된 검사로 collagen과 epinephrine 및 ADP만을 혈소판 작용제(platelet agonist)로 사용하여 혈소판 과립(platelet granule)으로부터 방출된 물질의 농도를 직접적으로 측정할 수 없다는 점 등의 근본적인 한계가 있기 때문이다. 따라서 PFA-100만으로 SSRIs나 SNRIs 투여로 인한 세로토닌의 농도 변화를 감지하기 힘들어, 변화된 혈소판 기능의 차이를 감지하지 못했을 수 있다.

지금까지 여러 연구에서 특정 항우울제의 세로토닌 전달체(serotonin transporter, SERT)에 대한 친화도가 높을수록 출혈 경향성이 높다는 보고가 있었다. 예를 들어, 항우울제를 복용하는 환자에서 위장관 출혈의 발생을 조사한 사례대조 연구(n=359)에서는 해리 상수(dissociation constant, Kd)가 1.0 (nmol/l) 미만으로 세로토닌 전달체에 대해서 고친화성(high-affinity)을 갖는 항우울제(예, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline 등)와 Kd가 1.0-10.0 (nmol/l)인 중간 친화성(intermediate-affinity)을 갖는 것으로 정의되는 항우울제(예, amitriptyline, citalopram, imipramine, and venlafaxine)는 상부 위장관 출혈 위험의 증가와 관련이 있었다(Odd ratio, 이하 OR=2.1, 95% CI=1.3-3.3, OR=2.0, 95% 1.1-3.6). 이와 대조적으로, Kd가 10.0 (nmol/l)보다 큰, 저친화성(low-affinity) 또는 비SSRI 항우울제(예, bupropion, mirtazapine, nefazodone)는, 위장관 출혈 위험의 증가와 유의하게 연관되지 않았다(OR=1.0, 95% CI=0.4-2.3).^{44,45} 또한 Castro 등⁴⁶이 수행한 코호트 연구에서는 세로토닌 전달체에 대해서 고친화성을 갖는 항우울제와 중간친화성 또는 저친화성을 갖는 항우울제로 나누어 출혈 위험성에 대해 비교하였는데, 위장관 출혈(Relative risk, 이하 RR=1.17, 95% CI=1.02-1.34) 및 뇌졸중의 발생은 세로토닌 전달체에 고친화성인 항우울제에서 더 높았다. 실제 세로토

닌 전달체에 대한 escitalopram의 Kd값은 0.8-1.1 (nmol/l)이며, duloxetine의 Kd값은 0.8 (nmol/l)으로 차이가 거의 없어, 두 약물은 혈소판 기능에 영향을 미치는 수준이 비슷할 것으로 예상되며, 이는 본 연구의 결과와 일치한다. SNRIs가 출혈경향성이 SSRIs보다 낮다고 보고된 대다수의 후향적 연구들은 duloxetine뿐만 아니라 venlafaxine, milnacipran과 같은 다른 SNRIs를 한 군으로 묶어 분석하였는데,²¹⁻²³⁾ venlafaxine의 Kd값은 7.7 (nmol/l), milnacipran의 Kd값은 94.1 (nmol/l)으로 duloxetine의 kd값과는 차이가 있었다. 이를 종합해보면, 세로토닌 전달체에 대한 항우울제의 친화도가 높을수록 출혈경향성이 높다는 것을 시사한다.⁴⁷⁾

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 연구에 모집된 환자들이 모두 하나의 기관에서 모집되었고 집단의 크기가 작았으며, 각 군의 성비는 통계적으로 차이가 없었지만 연령에는 유의한 차이가 있어 연구 결과가 편향되었을 수 있다. 둘째, 약물 비순응으로 많은 연구 참여자들이 중도 탈락하였다. 탈락된 환자들은 대부분 고령으로 항우울제 투여 초기에 비교적 흔하게 발생하는 위장관계 부작용 등을 견디지 못하였으며, 그 외에 약물 치료에 대한 거부감 및 치료적 동맹의 결여 등이 약물 순응도 저하의 원인으로 작용한 것으로 파악된다. 셋째, 혈소판기능분석기(Platelet function analyzer, PFA-100)에 영향을 미칠 수 있는 다양한 변수를 통제하지 못하였다. 성별, 경구피임약, 채혈방법 등은 폐색시간(closure time)에 유의한 영향을 끼치지 않는다고 알려져 있으나, 채취시간, 폰빌레브란트 인자, ABO 혈액형 등과는 유의한 상관관계를 보인다고 알려져 있다.⁴⁸⁾ 넷째, 연구 참여자들에게 동일한 항우울제 용량을 제공하지 않고, 임상적 판단에 따라서 약물 용량이 조절되었다. 치료 용량 범위에서 항우울제의 용량 변화는 지혈과정에 일반적으로 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으나,⁴⁹⁾ 일부 생체외(in vitro) 연구에서는 escitalopram의 증량이 폐색시간의 증가와 관련된다고 보고한 바 있다.⁵⁰⁾ 다섯째, escitalopram, duloxetine 두 군으로 연구를 진행했기 때문에 본 연구결과가 SSRIs 및 SNRIs의 출혈경향성을 대표할 수는 없었다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 항우울제와 혈소판 기능의 연관성을 확인하기 위해 혈소판기능분석기(Platelet function analyzer, PFA-100)를 이용한 국내 첫 연구라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있겠다. PFA-100은 수술 전 지혈기능 이상 및 폰빌레브란트병과 같은 선천적 혈소판 기능 장애 그리고 항혈소판제에 의한 후천적 혈소판 기능 이상을 선별하고, 혈소판 수혈과 같은 치료적 모니터링을 목적으로 임상에서 널리 사용되고 있다.

본 연구에서, 혈소판기능분석기(Platelet function analyzer, PFA-100)를 통해 SSRIs인 escitalopram과 SNRIs인 duloxetine 간의 출혈경향성 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 앞서서도 언급하였듯이 두 약물 간 세로토닌 전달체(serotonin transporter, SERT)에 대한 친화도, 즉 해리 상수(dissociation constant, Kd)값에 큰 차이가 없기 때문에 나타난 결과일 수 있다. 이론적으로 세로토닌 전달체(serotonin transporter, SERT)에 대한 친화도가 낮은 mirtazapine, bupropion과 같은 non-SSRIs 계열의 항우울제가 세로토닌 전달체에 대한 친화도가 상대적으로 높은 escitalopram, duloxetine보다 출혈경향성이 낮기 때문에, 출혈성 질환이나 심각한 궤양질환이 있는 환자에게 더 안전할 것이다. 그러나 이를 검증할 수 있는 데이터가 부족한 실정으로, 향후에는 SSRIs 및 SNRIs 뿐만 아니라 다양한 항우울제를 대상으로 출혈경향성에 대한 추가적인 대규모 연구가 필요하다고 생각된다.

Acknowledgments

None

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) **World Health Organization.** Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization;2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- (2) **Organization for Economic Co-operation and Development.** Health at a Glance 2017: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing;2017. Available from: https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en.
- (3) **Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE.** Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- (4) **GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
- (5) **Rui P, Hing E, Okeyode T.** National Ambulatory Medical Care Survey: 2014 state and national summary tables. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/namcs_summary/2014_namcs_web_tables.pdf.
- (6) **Kim SJ.** Prescription pattern of antidepressants among the Korean patients with depression (thesis). Seoul: Seoul National Uni-

- versity;2018.
- (7) Lee KK. Adverse effects and pharmacological management of newer antidepressants: focusing on common but under-recognized adverse effect. *Korean J Psychopharmacol* 2014;25:11-20
 - (8) American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, ed 3. Arlington: American Psychiatric Association; 2010. Available from: <http://www.psych.org/guidelines/mdd2010>.
 - (9) Park SC, Sung SH, Han KM, Won ES, Lee HY, Paik JW, Jeon HJ, Lee MS, Shim SH, Ko YH, Lee KJ, Han CS, Ham BJ, Choi JH, Lee HY, Hwang TY, Oh KS, Park YC, Lee MS, Hahn SW. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression, revised edition (I): initial choice of antidepressant treatment. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:253-262.
 - (10) Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ* 2010;340:c1468.
 - (11) Khawam EA, Laurencic G, Malone DA Jr. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med* 2006;73:351-353, 356-361.
 - (12) Laporte S, Chapelle C, Caillet P, Beyens MN, Bellet F, Delavenne X, Mismetti P, Bertoletti L. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017; 118:19-32.
 - (13) Powell KK, Wang W, Kelleher KJ, O'Brien SH. Use of SSRIs not associated with increased bleeding events in children: an analysis of the michigan medicaid database from 2000-2003. *Blood* 2008;112:2389.
 - (14) Quinn GR, Hellkamp AS, Hankey GJ, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fava M, Fox KAA, Halperin JL, Mahaffey KW, Nessel CC, Patel MR, Piccini JP, Singer DE. Selective serotonin reuptake inhibitors and bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: an analysis from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008755.
 - (15) Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. The use of selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs) is not associated with increased risk of endoscopy-refractory bleeding, rebleeding or mortality in peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:355-363.
 - (16) Pletscher A. Metabolism, transfer and storage of 5-hydroxytryptamine in blood platelets. *Br J Pharmacol Chemother* 1968; 32:1-16.
 - (17) De Clerck F. The role of serotonin in thrombogenesis. *Clin Physiol Biochem* 1990;8 Suppl 3:40-49.
 - (18) Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:47-59.
 - (19) De Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging* 2011;28:345-367.
 - (20) Opatrny L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:76-81.
 - (21) Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1314-1321.
 - (22) De Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with non-steroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:795-803.
 - (23) Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Use of SSRI, But Not SNRI, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2022.
 - (24) Francis J, Francis D, Larson L, Helms E, Garcia M. Can the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice? *Platelets* 1999;10:132-136.
 - (25) Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Atar D, Sane DC, Oshrine BR, Ferguson JJ, O'Connor CM. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail* 2003;5:517-521.
 - (26) Buyukaskik Y, Karakus S, Goker H, Haznedaroglu IC, Ozatli D, Sayinalp N, Ozcebe OI, Dundar SV, Kirazli S. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:349-353.
 - (27) Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol* 2002;24:225-232.
 - (28) Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:435-442.
 - (29) Kotzailias N, Andonovski T, Dukic A, Serebruany VL, Jilma B. Antiplatelet activity during coadministration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine and aspirin in male smokers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Pharmacol* 2006;46:468-475.
 - (30) McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, Nghiem KL, Monsale JL, Wesley RA, Rick ME. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res* 2008;151:168-172.
 - (31) Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002;9:407-415.
 - (32) Cho YU, Chi HS, Jang S, Park CJ. Reconfirmation of preanalytical variables and establishment of reference intervals of

- platelet function analyzer-100 closure times in Korean adults. *Korean J Lab Med* 2007;27:318-323.
- (33) **Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC.** Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003;163:2354-2358.
- (34) **Sajan F, Conte JV, Tamargo RJ, Riley LH, Rock P, Faraday N.** Association of selective serotonin reuptake inhibitors with transfusion in surgical patients. *Anesth Analg* 2016;123:21-28.
- (35) **De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D.** Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-1109.
- (36) **Laine-Cessac P, Shoay I, Garre JB, Glaud V, Turcant A, Allain P.** Study of haemostasis in depressive patients treated with fluoxetine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7(suppl 1):S54-S57.
- (37) **Alderman CP, Seshadri P, Ben-Tovim DI.** Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother* 1996;30:1232-1234.
- (38) **Lederbogen F, Weber B, Colla M, Heuser H, Deuschle M, Dempfle CE.** Antidepressant treatment and global tests of coagulation and fibrinolysis. *J Clin Psychiatry* 2001;62:2.
- (39) **Menys VC, Smith CC, Lewins P, Farmer RD, Noble MI.** Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:87-92.
- (40) **Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Finkel MS, Krishnan KR, Gaffney M, Harrison W, Califf RM, O'Connor CM; Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group.** Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003;108:939-944.
- (41) **Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR.** Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:137-140.
- (42) **Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Liles D, Nugent DJ.** PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:195-202.
- (43) **Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK.** Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006;4:312-319.
- (44) **Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC.** Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004;164:2367-2370.
- (45) **Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E.** Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340:249-258.
- (46) **Castro VM, Gallagher PJ, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, Churchill SE, Kohane IS, Iosifescu DV, Smoller JW, Perlis RH.** Incident user cohort study of risk for gastrointestinal bleed and stroke in individuals with major depressive disorder treated with antidepressants. *BMJ Open* 2012;2:e000544.
- (47) **Verdel BM, Souverein PC, Meenks SD, Heerdink ER, Leufkens HG, Egberts TC.** Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:89-96.
- (48) **Haubelt H, Anders C, Vogt A, Hoerdt P, Seyfert UT, Hellstern P.** Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol* 2005;130:759-767.
- (49) **Abdelmalik N, Ruhé HG, Barwari K, van den Dool EJ, Meijers JC, Middeldorp S, Büller HR, Schene AH, Kamphuisen PW.** Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *J Thromb Haemost* 2008;6:2168-2174.
- (50) **Atar D, Malinin A, Pokov A, van Zyl L, Frasure-Smith N, Lesperance F, Serebruany VL.** Antiplatelet properties of escitalopram in patients with the metabolic syndrome: a dose-ranging in vitro study. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2369-2374.

국문초록**연구목적**

본 연구는 주요우울장애 환자들을 대상으로, 혈소판기능분석기(Platelet Function Analyzer, PFA-100)를 사용하여 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI)의 출혈 경향성을 분석하고, 두 군 사이의 차이를 비교 분석하고자 하였다.

방 법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 전향적 개방연구로 DSM-5 진단기준에 의해 주요우울장애로 진단받은 총 41명을 대상으로 하였다. 대상군을 무작위 배정에 따라 각각 SSRI (Escitalopram) 투여군과, SNRI (Duloxetine) 투여군으로 분류하였다. 각 항우울제를 투여 받기 전과 6주가 지난 시점에 혈소판기능분석기(Platelet Function Analyzer, PFA-100)를 이용하여 폐색시간(Closure Time, CT)을 측정하였다. 특정 항우울제가 폐색 시간에 영향을 미치는지 알아보기 위해 각 군 내에서 대응표본 t-검정(Paired t-test)을 시행하였고, 두 군 사이에 혈소판 기능의 상대적인 변화를 확인하기 위해 공분산 분석(Analysis Of Covariance, ANCOVA)을 시행하여 두 군의 폐색시간의 변화를 비교 분석하였다.

결 과

SSRI군과 SNRI군에서 약물 투여 전과 6주후 폐색시간(CEPI-CT, CADP-CT)에 대한 유의한 변화는 없었고, 두 군 간의 폐색시간 변화량에도 차이가 없었다.

결 론

혈소판기능분석기(Platelet Function Analyzer, PFA-100)를 통해 SSRI인 Escitalopram과 SNRI인 Duloxetine간의 출혈경향성에 차이가 없음을 보였다. 향후 다양한 항우울제를 대상으로 출혈경향성에 대한 추가적인 대규모 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 혈소판기능분석기; 출혈경향성; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제; 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제.