

## داروهای ضد سایکوزیس تیپیک و غیر تیپیک: مقایسه تاثیر بر قند خون در بیماران اسکیزوفرنیک

مرکز تحقیقات غدد درون ریز - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۴/۱۶

### خلاصه

#### مقدمه

داروهای ضد سایکوزیس اساس درمان اسکیزوفرنی را تشکیل می دهند. درمان با این داروها با اختلال در کنترل قند خون همراه است. گزارشی مبنی بر افزایش وزن و اختلال در تحمل گلوکز به دنبال درمان با داروهای ضد سایکوزیس غیر تیپیک ارائه شده است. هدف از این مقایسه تاثیر درمانهای مختلف ضد دیابت بر کنترل قند خون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی است.

#### روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی بر ۱۸۰ بیمار در بیمارستان ابن سینا مشهد در سال ۱۳۸۷ انجام شد. بیماران در دو گروه قرار گرفتند، گروه اول تحت درمان با داروهای ضد سایکوزیس تیپیک (تعداد=۴۳) و گروه دوم تحت درمان با داروهای ضد سایکوزیس غیر تیپیک (تعداد=۳۸). اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون تی و آنوا مقایسه و تجزیه و تحلیل شد.

#### نتایج

تفاوت معنی دار مرزی در قند ساعت اول بین دو گروه تحت درمان با داروهای تیپیک و داروهای غیر تیپیک وجود داشت (به ترتیب متوسط ۱۳۲/۱۲ میلیگرم بر دسی لیتر در مقابل ۱۵۱/۷۶ میلیگرم بر دسی لیتر،  $p=0/07$ ). تفاوت معنی دار مرزی در مقایسه قند ساعت اول در تست تحمل گلوکز بین دو گروه تحت درمان با داروهای تیپیک و تحت درمان با کلوزاپین دیده شد (به ترتیب متوسط قند خون ۱۳۲/۱۲،  $p=0/06$  و ۱۵۳/۶۷،  $p=0/06$ ). در مقایسه داروهای ضد سایکوزیس تیپیک با ریسپریدون این اختلاف وجود نداشت (به ترتیب متوسط ۱۳۲/۱۲ در مقابل ۱۴۹/۴۱ و  $p=0/23$ ). مقادیر قند خون ناشتا و قند خون ساعت دوم در این دو گروه تفاوت معنی دار نداشت.

#### نتیجه گیری

بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که تحت درمان با داروهای ضد سایکوزیس غیر تیپیک هستند بیشتر مستعد دیابت شیرین می باشند. همچنین این خطر در افرادی که کلوزاپین مصرف می کنند در مقایسه با ریسپریدون بیشتر است.

**کلمات کلیدی:** آنتی سایکوتیک غیر تیپیک، آنتی سایکوتیک، اسکیزوفرنی، تیپیک، تست تحمل گلوکز، دیابت شیرین

زهرا موسوی<sup>۱</sup>

ابراهیم عبداللهیان<sup>۲</sup>

سمانه کریمان<sup>۳</sup>

هاله رکنی یزدی<sup>۴\*</sup>

۱- دانشیار گروه غدد، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص روانپزشکی، تهران، تهران، ایران

۴- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

\*مشهد- بیمارستان قائم (عج)، مرکز تحقیقات

غدد درون ریز

تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۱۲۹۷۶+۹۸

email:Roknih@mums.ac.ir

## مقدمه

ریسک دیابت در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی درمان نشده افزایش می یابد (۱). همچنین داروهای ضد سایکوزیس دارای اثرات متابولیک شناخته شده هستند و تعدادی از مطالعات نشان داده اند که این باعث اختلال در متابولیسم شده و منجر به دیابت و افزایش وزن واضح در طی درمان می شوند (۲). حتی گزارشاتی حاکی از کتواسیدوز کشنده به دنبال درمان با این داروها و هیپرگلیسمی شدید ناشی از مصرف این داروها شده است (۳). نمونه اصلی داروهای ضد سایکوزیس غیر تیپیک، کلوزاپین می باشد. از سال ۱۹۹۵ چندین مطالعه نشان داده اند که به دنبال درمان با کلوزاپین افزایش در دیابت شیرین ایجاد می شود. در سال ۱۹۹۸ در مقایسه بین افراد درمان شده با داروهای غیر تیپیک و تیپیک، افزایش دیابت در کسانی که درمان غیر تیپیک می گرفتند دیده شد (۴). در حالی که این ریسک در موارد درمان با الانزاپین بیشتر بود (۴/۲ برابر ریسک در افراد تحت درمان با الانزاپین در مقابل درمانهای معمول و ۵/۸ برابر شدن ریسک در مقایسه با گروهی که هیچ درمانی نمی گرفتند) در بیمارانی که ریسپریدون دریافت می کردند این خطر کمتر بود (۱/۶ برابر در مقایسه با داروهای معمول و ۲/۲ برابر در مقابل کسانی که درمان نشده اند) (۵). گزارشات متعدد درباره مقایسه تاثیر داروهای ضد سایکوزیس تیپیک در برابر غیر تیپیک ارائه داده شده است. هدف این مطالعه مقایسه تاثیر داروهای ضد سایکوزیس تیپیک و غیر تیپیک بر قند خون ناشتا و بعد از غذا بوده و بر کلوزاپین و ریسپریدون به عنوان دو داروی ضد سایکوزیس غیر تیپیک اصلی تاکید بیشتری شده است. این مطالعه از نوع مقطعی و جهت مقایسه تاثیر درمان کوتاه مدت با این داروها بر قند خون انجام شده است.

## روش کار

تعداد ۱۰ بیمار بستری وارد مطالعه شدند. همه بیماران کرایتریاهای DSM-IV جهت تشخیص اسکیزوفرنی را دارا بودند. تعداد ۱۹ بیمار به دلیل عدم دارا بودن معیارهای ورود و خروج از این مطالعه حذف شدند. معیار ورود به این مطالعه عبارت بود از دریافت داروهای ضد سایکوزیس حداقل به مدت

دو هفته. معیار خروج از مطالعه عبارت بود از وجود بیماری دیگر از محورا، وجود بیماری جسمی (دیابت، بدخیمی، تشنج و بیماری غدد درون ریز به غیر از کم کاری تیروئید درمان شده)، استفاده از کورتیکواستروئیدها، استفاده از اسپرنولاکتون، تب و دهیدراتاسیون و یا حاملگی. براساس نوع داروی ضد سایکوزیس تجویز شده بیماران به دو گروه تقسیم شدند (داروی ضد سایکوزیس تیپیک یا غیر تیپیک). در هر دو گروه ابتدا ارزیابی از نظر وزن و قد و سن و طول مدت بیماری انجام شد. همچنین در همه بیماران قند خون به دنبال ۱۲ ساعت ناشتا و تست تحمل با ۷۵ گرم گلوکز انجام شد. نمونه خون در ابتدا و یک ساعت و دو ساعت بعد از دریافت محلول حاوی ۷۵ گرم گلوکز انجام شد. نمونه خون با استفاده از لانست (۱۵/p) با نام welston محصول کشور آمریکا) انجام شد. مقادیر گلوکز پلاسما با استفاده از دستگاه کنترل قند خون (Glucose Men, AMenarini, Diagnostic, Germany) اندازه گیری شد. اندازه گیری قند خون ساعت دوم در ۵ بیمار انجام نشد. در یک بیمار به دلیل تظاهرات مبنی بر افت قند خون و در ۴ بیمار به دلیل عدم همکاری این اندازه گیری انجام نشد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS انجام شد. یافته های دموگرافیک با استفاده از آزمون تی مقایسه شدند. برای تعیین تفاوت های بین گروهی از تست آنوا استفاده شد.

## نتایج

در کل ۸۱ بیمار در این مطالعه شرکت کردند. ۴۳ بیمار داروهای ضد سایکوزیس تیپیک و ۳۸ بیمار داروی ضد سایکوزیس غیر تیپیک دریافت می کردند. متوسط سن بیماران  $40.03 \pm 11/93$  سال (۲۰-۶۰ سال) بود. دو گروه از نظر سن و جنس و طول مدت بیماری و قد تفاوت معنی دار نداشتند. بیماران در گروه داروهای ضد سایکوزیس تیپیک وزن بیشتری از گروه دیگر داشتند ( $p=0/04$ ). تفاوت در اندکس توده بدنی در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/019$ )، قند خون ناشتا به دنبال ۱۲ ساعت ناشتا اندازه گیری شد و در دو گروه مقایسه گردید. در بین دو گروه میزان قند خون ناشتا تفاوت معنی دار نداشت ( $p=0/853$ ).

## جدول ۱- اطلاعات مربوط به قند خون بیماران

P	ریسپریدون N=(17)	کلوزاپین N=(21)	آتیپیک N=(48)	تیپیک N=(43)	
۰/۳۱	۷۴/۷۶±۱۲/۰۹	۷۹/۸۱±۸/۶۲	۷۷/۵۵±۱۰/۴۸	۷۷/۷۲±۷/۳۹	قند خون ناشتا
۰/۰۷	۱۴۹/۴۱±۶۱/۸۹	۱۵۳/۶۷±۳۶/۸	۱۵۱/۷۶±۴۸/۹۲	۱۳۲/۱۲±۴۴/۳۵	GTT قند خون ساعت اول
۰/۶۷	۱۰۱/۱۲±۴۱/۶۱	۱۰۰/۷۹±۲۸/۳۵	۱۰۰/۹۴±۳۴/۷۲	۹۷/۸۳±۲۸/۷۸	GTT قند خون ساعت دوم

مطالعه ای به این نتیجه رسیدند که هم نسل اول و هم نسل دوم داروهای ضد سایکوزیس با افزایش ریسک دیابت همراه هستند و این افزایش با طول مدت درمان با این داروها در ارتباط بوده است (۶). به این صورت که هرچه طول مدت مصرف این داروها بیشتر می شود ریسک دیابت نیز افزایش می یابد. در مطالعه حاضر طول مدت دریافت داروهای ضد سایکوزیس در گروه تیپیک به میزان معنی داری بیشتر از غیر تیپیک بود و در گروه تیپیک  $113/49 \pm 142$  و در گروه غیر تیپیک  $37/87 \pm 85$  ماه بود ( $p=0/005$ ). در هر دو گروه قند خون ناشتا طبیعی بود که شاید به دلیل طول مدت کوتاه تر درمان با داروها نسبت به سایر مطالعات بود. از ریسک فاکتورهای دیابت در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد سایکوزیس بودند، طول مدت بیماری سایکوزیس در این افراد می باشد به این صورت که افراد با طول مدت سایکوزیس بیش از ۲۵ سال بیشتر در خطر دیابت هستند (۷). در مطالعه حاضر بین دو گروه تفاوت معنی داری در طول مدت بیماری وجود نداشت و در هر دو گروه کمتر از ۲۵ سال بود. در این مطالعه قند خون یک ساعت بعد از گلوکز در گروه کلوزاپین به میزان معنی داری بالاتر از گروه تحت درمان با داروهای تیپیک بود. سایر مطالعات نیز نشان داده اند که کلوزاپین بیش از سایر داروهای ضد سایکوزیس با دیابت همراه است (۸-۹). اسمیت<sup>۲</sup> و همکاران نشان دادند که طبیعی بودن قند خون ناشتا در حضور افزایش قند خون بعد از یک ساعت از مصرف گلوکز می تواند نشان دهنده مکانیسم جبرانی در افراد تحت درمان با الانزپین باشد به این صورت که در این افراد افزایش در انسولین مانع ایجاد دیابت می شود، هرچند مشخص نیست که این مکانیسم جبرانی تا چه زمانی ادامه می یابد (۸). در مطالعه حاضر

همچنین قند خون ناشتا در بیمارانی که داروهای ضد سایکوزیس تیپیک دریافت می کردند با گروههایی که کلوزاپین یا ریسپریدون دریافت می کردند تفاوت معنی داری نداشت ( $p=1/175$ ,  $0/686$ ). به دنبال یک و دو ساعت از مصرف ۷۵ گرم گلوکز قند خون اندازه گیری شد. قند یک ساعت بعد از مصرف گلوکز به طور معنی دار در دو گروه که داروهای ضد سایکوزیس تیپیک و غیر تیپیک دریافت می کردند تفاوت داشت ( $p=0/06$  و  $48 \pm 151, 44 \pm 131$ ). تفاوت قند خون یک ساعت بعد از ناشتا بین دو گروه تحت درمان با داروهای تیپیک و گروهی که کلوزاپین دریافت می کردند به میزان اندکی متفاوت بود ( $p=0/059$ ) در حالی که بین گروه داروهای تیپیک و گروهی که ریسپریدون دریافت می کردند تفاوت معنی دار نبود ( $p=0/23$ ). قند دو ساعت بعد از غذا در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت ( $p=0/67$ ). جدول ۱ اطلاعات مربوط به قند خون بیماران مطالعه را نشان می دهد.

## بحث

در این مطالعه قند یک ساعت بعد از دریافت گلوکز در گروه کلوزاپین بالاتر از گروه داروهای تیپیک بود در حالی که قند ناشتا و دو ساعت بعد از مصرف گلوکز در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت. در گروهی که ریسپریدون دریافت می کردند قند یک ساعت و دو ساعت بعد از دریافت گلوکز با گروهی که داروهای تیپیک دریافت می کردند تفاوت معنی دار نداشت. اگرچه از چند دهه قبل درمان با داروهای ضد سایکوزیس به عنوان ریسک فاکتور جهت دیابت شناخته شده است ولی رابطه این دو هنوز مورد شک است (۶). کسینگ<sup>۱</sup> و همکاران در

<sup>2</sup> smidth<sup>1</sup> kessing

### نتیجه گیری

در کل مطالعه حاضر نشان نداد که مصرف کلوزاپین بیش از سایر داروهای ضد سایکوزیس با افزایش دیابت همراه است. هرچند که افزایش معنی دار در قند خون یک ساعت بعد از گلوکز می تواند نشان دهنده مقاومت به انسولین در این بیماران باشد. انجام کارآزمایی وسیعتر همراه با اندازه گیری انسولین و اندکس مقاومت به انسولین (HOMA-IR) می تواند اطلاعات بیشتری در این مورد مهیا کند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه پزشکی دکتر سمانه کریمان با شماره ۵۲۸۶ و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

میانگین وزن در گروه تحت درمان با داروهای تیبیک و غیر تیبیک تفاوت معنی دار داشت و بر خلاف سایر مطالعات در گروه داروهای تیبیک بیشتر از گروه داروهای غیر تیبیک بود. در عین حال در زیرگروهی از بیماران که تحت درمان با داروی کلوزاپین بودند نسبت به گروه تحت درمان با داروی ریسپریدون بالاتر داشتند، بود هر چند این تفاوت معنی دار نبود ( $p=0/067$ ). در مطالعات دیگر نیز تاثیر داروهای ضد سایکوزیس غیر تیبیک بر وزن بیشتر از همه در موارد درمان با الانزاین و سپس کلوزاپین و در آخر ریسپریدون بود (۱۰). از محدودیتهای این مطالعه کوتاهتر بودن آشکار طول مدت درمان با داروهای غیر تیبیک در مقایسه با داروهای تیبیک است.

**References:**

1. Rethelyi J, Sawalhe AD. [Comorbidity of metabolic syndrome, diabetes and schizophrenia: theoretical and practical considerations]. *Orv Hetil* 2011; 152:505-511.
2. Baptista T, Serrano A, Uzcategui E, ElFakih Y, Rangel N, Carrizo E, *et al.* The metabolic syndrome and its constituting variables in atypical antipsychotic-treated subjects: comparison with other drug treatments, drug-free psychiatric patients, first-degree relatives and the general population in Venezuela. *Schizophr Res* 2011; 2:102-193.
3. Sato Y, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Moriyama T. New-onset diabetic ketoacidosis in a schizophrenic patient with multiple autoimmune disease during treatment with risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:5.
4. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:294-299.
5. Sato Y, Yasui-Furukori N, Furukori H, Saito M, Nakagami T, Kaneko S. A crossover study on the glucose metabolism between treatment with olanzapine and risperidone in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010; 8:445-450.
6. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010; 197:266-271.
7. Philippe A, Vaiva G, Casadebaig F. Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2005; 4:S340-3444.
8. Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J, *et al.* Effects of olanzapine and risperidone on glucose metabolism and insulin sensitivity in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: a randomized 5-month study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1501-1513.
9. Lamberti JS, Costea GO, Olson D, Crilly JF, Maharaj K, Tu X, *et al.* Diabetes mellitus among outpatients receiving clozapine: prevalence and clinical-demographic correlates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:900-606.
10. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:218-233.