

## قند خون و شاخص توده‌ی بدن بیماران تحت درمان با کلوزاپین و ضدروانپرسی‌های متعارف

دکتر سیدمسعود موسوی‌نسب\*، دکتر حسن حق‌شناس\*\*، دکتر عبدالکریم احمدی لیوانی\*\*\*

### چکیده

**مقدمه:** هدف این بررسی مقایسه‌ی قند خون و شاخص توده‌ی بدن در بیماران تحت درمان با کلوزاپین و ضدروانپرسی‌های متعارف بوده است.

**مواد و روش کار:** در یک بررسی مقطعی، ۴۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا (۳۶ مرد و هفت زن) تحت درمان با کلوزاپین با ۴۱ بیمار تحت درمان با داروهای ضدروانپرسی متعارف (۳۳ مرد و هشت زن) از نظر قند خون ناشتا و دوساعت پس از غذا خوردن و همچنین شاخص توده‌ی بدن مقایسه شدند. داده‌های گردآوری شده به کمک آزمون‌های آماری t و خی‌دو تحلیل گردیدند.

**یافته‌ها:** از بیماران تحت درمان با کلوزاپین، دو بیمار قند خون ناشتای غیرطبیعی و شش بیمار قند خون غیرطبیعی دو ساعت پس از غذا داشتند و پنج بیمار در حد تشخیص دیابت بودند که در مقایسه با گروه تحت درمان با داروهای ضدروانپرسی متعارف تفاوت معنی‌داری را نشان دادند. همچنین، مقایسه‌ی شاخص توده‌ی بدن نشان دهنده‌ی افزایش بیشتر وزن در گروه تحت درمان با کلوزاپین نسبت به بیماران تحت درمان با داروهای ضدروانپرسی متعارف بود.

**نتیجه‌گیری:** درمان با کلوزاپین می‌تواند در زمینه‌ی افزایش قندخون شماری از بیماران نقش داشته باشد.

:

شیمیایی در خانواده‌ی لوکسپین‌ها جای می‌گیرد. این

دارو که در سال ۱۹۹۰ برای درمان اسکیزوفرنیا به‌ویژه

کلوزاپین<sup>۱</sup> گونه‌ای دی‌بنزودیازپین است که از نظر

\* روانپزشک، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شیراز، بلوار چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی، (نویسنده مسئول).  
E-mail: [mosavinm@sums.ac.ir](mailto:mosavinm@sums.ac.ir)

\*\* دکترای تخصصی روانشناسی بالینی با گرایش نوروپسیکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شیراز، شیراز، بلوار شهید دکتر چمران، بیمارستان حافظ، بخش روانپزشکی.

\*\*\* روانپزشک، ساری، خیابان امیر مازندرانی، خیابان شهبند، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مازندران.

نوع مقاوم به درمان مورد تأیید قرار گرفته، تحولی در درمان این بیماران پدید آورده است. با آن که در آغاز بهره‌گیری از این دارو عارضه‌ی آگرانولوسیتوز، نگرانی‌هایی را در رابطه با این دارو پدید آورد، ولی تأثیر مطلوب و به دنبال نداشتن عارضه‌ی اختلال حرکتی دیررس، کاربرد آن را افزایش داد (لیبرمن<sup>۱</sup> و همکاران، ۱۹۹۱). از میان عوارض جانبی این دارو که اخیراً مورد توجه بیشتر قرار گرفته است، افزایش وزن و نوسان‌های قندخون را می‌توان نام برد. برخی پژوهش‌ها افزایش وزن را در مقایسه با سایر داروهای ضدروانپریشی گزارش کرده (هندرسون<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۱؛ هاگ<sup>۳</sup> و همکاران، ۱۹۹۸؛ داس<sup>۴</sup>، ۱۹۷۹؛ پیچل<sup>۵</sup> و میندرز<sup>۶</sup>، ۱۹۹۶؛ لیدبتر<sup>۷</sup> و همکاران، ۱۹۹۲) و کنترل وزن را به دلیل این که خود عامل خطری برای بروز بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و برخی از انواع سرطان می‌گردد مورد تأیید قرار داده‌اند (هولدن<sup>۸</sup> و هولدن، ۱۹۷۰؛ جان<sup>۹</sup>، چن‌گاپا<sup>۱۰</sup>، بیکر<sup>۱۱</sup>، گوپتا<sup>۱۲</sup> و مورتیمر<sup>۱۳</sup>، ۱۹۹۵). گزارش‌های پیشین نشان می‌دهند که شیوع دیابت نوع دو در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا پیش از آغاز درمان در مقایسه با جمعیت عادی بالاتر است (دیکسون<sup>۱۴</sup>، ویدن<sup>۱۵</sup> و دلاهانتی<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۰). این میزان در بیماران درمان شده با داروهای ضدروانپریشی متعارف افزایش بیشتری نیز پیدا می‌کند و به ۱۰ تا ۱۹٪ می‌رسد (تاباتا<sup>۱۷</sup> و همکاران، ۱۹۸۷؛ موخرجی<sup>۱۸</sup>، دسینا<sup>۱۹</sup>، بوکولا<sup>۲۰</sup>، ساراسنی<sup>۲۱</sup> و اسکاپیکو<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۶؛ کاوازونی<sup>۲۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۰). از سوی دیگر برخی بررسی‌ها از جمله کاوازونی و همکاران (۲۰۰۰) تفاوت چشم‌گیری میان داروهای ضدروانپریشی معمول و کلوزاپین در قندخون بیماران گزارش ننمودند، در صورتی که جیانفرانسسکو<sup>۲۴</sup>، گروگ<sup>۲۵</sup> و محمود<sup>۲۶</sup> (۲۰۰۰) افزایش قند خون با کلوزاپین و اولانزپین را بیشتر از داروهای ضدروانپریشی معمول گزارش کردند.

هدف این پژوهش ارزیابی میزان قند خون با توجه به نبود سابقه‌ی پیشین دیابت در بیماران تحت درمان با کلوزاپین در مقایسه با داروهای ضدروانپریشی متعارف می‌باشد.

در یک بررسی مقطعی، با روش نمونه‌گیری در دسترس، ۴۳ بیمار با تشخیص اسکیزوفرنیا برپایه‌ی معیار DSM-IV<sup>۲۷</sup> که دست کم به مدت یک‌سال کلوزاپین دریافت کرده بودند با ۴۱ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا که بیشتر از یکسال با ضدروانپریشی‌های متعارف تحت درمان بودند از نظر میزان قند خون و شاخص توده‌ی بدن<sup>۲۸</sup> (BMI) مقایسه شدند. این بیماران از میان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه‌های بیمارستان‌های حافظ و ابن‌سینا و هم‌چنین بیماران بستری در بیمارستان‌های ابن‌سینا و اعصاب و روان شهر شیراز انتخاب شدند. نمونه‌گیری و انجام آزمایش‌ها در نیمه‌ی دوم سال ۱۳۷۹ تا آخر نیمه‌ی اول سال ۱۳۸۰ انجام شد. برای انجام پژوهش، نخست بیماران و همراهان آنها در یک مصاحبه‌ی نیمه ساختاری برای گردآوری اطلاعات جمعیت‌شناختی، سابقه‌ی بیماری و داشتن سابقه‌ی دیابت بررسی شدند. از آن‌جا که همه‌ی بیماران از آغاز زمان بستری شدن دارای آزمایش‌های خون و ادرار بودند، بر پایه‌ی این آزمایش‌ها، بیمارانی که مشکوک به دیابت تشخیص داده می‌شدند، در بررسی شرکت داده نمی‌شدند.

قندخون ناشتا از نمونه‌ی پلاسما پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا اندازه‌گیری شد. آزمایش دوم دو ساعت پس از غذا خوردن انجام شد (2HPP). قند خون ناشتای مختل به معنی قند خون بیشتر از ۱۱۰ و کمتر از

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1- Lieberman  | 2- Henderson      |
| 3- Hagg   | 4- Doss           |
| 5- Pijl   | 6- Meinders       |
| 7- Leadbetter   | 8- Holden         |
| 9- John   | 10- Chengappa     |
| 11- Baker   | 12- Gupta         |
| 13- Mortimer  | 14- Dixon         |
| 15- Weiden  | 16- Delahanty     |
| 17- Tabata  | 18- Mukherjee     |
| 19- Decina  | 20- Bocola        |
| 21- Saraceni  | 22- Scapicchio    |
| 23- Cavazoni  | 24- Gianfrancesco |
| 25- Grogg   | 26- Mahmoud       |
| 27- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 <sup>th</sup> ed.) |                   |
| 28- Body Mass Index   |                   |

۱۲۶ (mg/dl) بود و در صورت رسیدن به ۱۲۶ (mg/dl) یا بالاتر تشخیص دیابت داده شد. نداشتن دیابت پیش از درمان برای هر دو گروه، همتا بودن از نظر سن و جنس و تا حد امکان مدت بیماری از معیارهای ورود به بررسی بودند. تنها بیمارانی وارد بررسی شدند که افزون بر دارا بودن معیارهای یاد شده، تشخیص آنها مورد تأیید دو نفر روانپزشک قرار می‌گرفت. آزمایش‌های قند خون ناشتا و دو ساعت پس از غذا خوردن (FBS و 2HPP) برای بیماران درخواست گردید و برای کنترل انجام آزمایش‌ها همه‌ی موارد به یک آزمایشگاه ارجاع گردیدند.

قد و وزن بیماران در زمان انجام مصاحبه‌ی اولیه برای محاسبه‌ی BMI اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری t و  $\chi^2$  انجام گردیده است.

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آزمودنی‌ها از نظر سن، مدت بیماری و مدتی که بیماران تحت درمان دارویی

بوده‌اند، در جدول ۱ نشان داده شده است. دو گروه از نظر سن و مدت درمان دارویی تفاوتی نداشتند اما مدت بیماری گروه کلوزاپین، بیشتر از سایر بیماران بود. ۳۶ نفر (۸۴٪) از گروه کلوزاپین مرد و هفت نفر (۱۶٪) زن بودند. در گروه درمان با داروهای متعارف ۳۳ نفر (۸۰٪) مرد و هشت نفر (۲۰٪) زن بودند. دو گروه از نظر جنس تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

از ۴۳ بیمار تحت درمان با کلوزاپین تنها دو بیمار قند خون ناشتای غیرطبیعی داشتند که یک مورد در حد تشخیص دیابت قندی بود (جدول ۲). در رابطه با قند خون دو ساعت پس از غذا (2HPP) در گروه کلوزاپین شش بیمار قند خون مختل و پنج بیمار قند خون در حد تشخیص دیابت قندی داشتند، در صورتی‌که در گروه تحت درمان با ضدروانپزیشی‌های معمول تنها چهار بیمار 2HPP مختل نشان دادند، که این تفاوت معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ).

میانگین BMI دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. این شاخص نیز در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌دار داشت ( $p < 0/05$ ).

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنی‌های پژوهش برحسب سن، مدت بیماری و مدت درمان

گروه	کلوزاپین (n=۴۳)	داروی متعارف (n=۴۱)	آزمون t	سطح معنی‌داری
سن	۳۲/۵ (۸/۷)	۳۲/۶ (۹/۶)	۰/۰۳	N.S.
مدت بیماری (سال)	۱۱/۷ (۹/۶)	۸/۰ (۷/۳)	۲/۳	۰/۰۲
مدت درمان (سال)	۳/۱ (۲/۲)	۳/۹ (۳/۶)	-۱/۲	N.S.

جدول ۲- فراوانی موارد قند خون طبیعی و مختل در گروه‌های کلوزاپین و ضدروانپزیشی‌های متعارف

متغیرها	قند خون ناشتا		قند خون دو ساعت پس از غذا		آزمون مربع خی
	نرمال	در حد مختل	نرمال	در حد مختل	
کلوزاپین (n = ۴۳)	۴۱	۱	۳۲	۶	$\chi^2 = 5/20$ و $p < 0/05$
سایر داروها (n=۴۱)	۴۱	۰	۳۷	۴	

غیر قابل محاسبه

جدول ۳ - مقایسه‌ی شاخص توده‌ی بدن (BMI) در گروه‌های تحت درمان با کلوزاپین و ضد روان پریشی‌های متعارف

فراوانی	میانگین	انحراف معیار	درجه‌ی آزادی	برآورد t	سطح معنی‌داری
کلوزاپین	۴۳	۲۵/۳	۴/۵	۲/۵۰	۰/۰۱
ضدروان‌پریشی متعارف	۴۱	۲۲/۹	۴/۴		

وزن در طول درمان وجود نداشت که خود نیاز به بررسی‌های آینده‌نگر دارد.

شاخص توده‌ی بدن در دو گروه مورد بررسی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/01$ ) که خود می‌تواند از عوامل زمینه‌ساز در بروز تغییرات قند خون در بیماران تحت درمان با کلوزاپین باشد.

برخی بررسی‌ها افزایش سن را در رابطه با اختلال قند خون و یا دیابت مؤثر دانسته‌اند (موخرجی و همکاران، ۱۹۹۶). با آن که میانگین سنی آزمودنی‌های پژوهش حاضر از سایر بررسی‌ها پایین‌تر است، افرادی که افزایش قند خون را در آزمایش 2HPP نشان دادند با سایر بیماران به ویژه گروه تحت درمان با داروهای ضدروان‌پریشی متعارف تفاوت معنی‌دار داشتند ( $p < 0/05$ ). این یافته نشان‌دهنده‌ی آن است که بیماران تحت درمان با کلوزاپین در سن‌های بالاتر، در زمینه‌ی تغییرات قند خون و تغییرات وزن نیاز به توجه بیشتری دارند.

از محدودیت‌های این بررسی کم بودن نمونه‌ی زنان در گروه کلوزاپین است. با در نظر گرفتن این نکته که برخی از پژوهش‌ها احتمال وقوع دیابت با کلوزاپین را در زنان بیشتر دانسته‌اند (هاگ و همکاران، ۱۹۹۸)، بررسی گسترده‌تری با آزمودنی‌های بیشتر می‌تواند این نکته را روشن نماید.

از مرکز تحقیقات روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و همکاران گرامی در آزمایشگاه‌های بیمارستان اعصاب و روان شیراز و بیمارستان حافظ که در این

BMI در بیماران تحت درمان با کلوزاپین که قندخون غیرطبیعی داشتند، بیشتر از کل بیماران بود ولی تفاوت معنی‌داری نداشت.

یافته‌های این پژوهش نشان داد که درمان با کلوزاپین می‌تواند در زمینه‌ی افزایش قند خون شماری از بیماران نقش داشته باشد. ۱۱/۶٪ از بیماران تحت درمان با کلوزاپین قند خون دو ساعت پس از غذا در حد تشخیص دیابت داشتند. گرچه ۹/۷٪ از دریافت‌کنندگان داروهای متعارف دارای قندخون بالا بودند، ولی هیچ‌کدام در حد تشخیص دیابت قندی نبودند. این یافته‌ها با یافته‌های پژوهش‌هایی که احتمال بروز دیابت با کلوزاپین را در مقایسه با سایر داروهای ضدروان‌پریشی متعارف بیشتر گزارش نموده‌اند (هندرسون و همکاران، ۲۰۰۱؛ هاگ و همکاران، ۱۹۹۸؛ داس، ۱۹۷۹؛ پیچل و میندرز، ۱۹۹۶؛ لیدبتر و همکاران، ۱۹۹۲) هم‌سو است. عوامل گوناگونی از جمله بالابودن وزن پیش از آغاز درمان، افزایش وزن بیشتر از ۱۰٪ در طول درمان، وجود اختلال تنظیم گلوکز پیش از درمان، افزایش فشار خون بیشتر از ۱۴۰/۹۰، تاریخچه‌ی مثبت خانوادگی دیابت قندی و هم‌چنین مصرف دخانیات در افزایش خطر بروز دیابت قندی نوع دو در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا مؤثر دانسته شده‌اند (جیان فرانسیسکو و همکاران، ۲۰۰۰). از آن‌جا که پژوهش حاضر به صورت مقطعی و مقایسه‌ای بوده است، امکان بررسی دو عامل مداخله‌گر شامل وزن پیش از آغاز درمان و افزایش

- Hayden,D.L.,Schoenfeld,D.A.,& Goff,D.C.(2001). Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *American Journal of Psychiatry*, 157, 975-981.
- Holden,J.M.,& Holden,U.P.(1970).Weight changes with schizophrenia psychosis and psychotropic drug therapy. *Psychosomatics*, 11, 551-561.
- John,J.P.,Chengappa,K.N.A.,Baker,R.W.,Gupta,B.,& Mortimer,M.T.(1995). Assessment of changes in both weight and frequency of use of medications for treatment of gastrointestinal symptoms among clozapine-treated patients. *Annual Clinical Psychiatry*, 7, 119-125.
- Leadbetter,R.,Shutty,M.,Pavalonis,D.,Vieweg,V.,Higgins,P.,& Downs,M. (1992). Clozapine-induced weight gain: Prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry*, 149, 68-72.
- Lieberman,J.A.,Saltz,B.L.,Johns,C.A.,Pollack,S., Borenstein,M., & Kane,J.(1991). The effects of clozapine in tardive dyskinesia. *British Journal of Psychiatry*,158, 503-510.
- Mukherjee,S.,Decina,P.,Bocola,V.,Saraceni,F., & Scapicchio,P.L.(1996). Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 37, 68-73.
- Pijl,H.,& Meinders,A.E.(1996). Body weight change as an adverse effect of drug treatment. *Drug Safety*, 14, 329-342.
- Tabata,H.,Kikuoka,M.,Kikuoka,H.,Bessho,H., Hirayama,J.,& Hanabusa,J.(1987). Characteristics of diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Journal of Medical Association of Thailand*,70, (suppl 2), 90-93.
- پژوهش نهایت همکاری را داشته‌اند قدردانی می‌شود.
- 
- دریافت مقاله: ۱۳۸۲/۴/۸؛ دریافت نسخه‌ی نهایی: ۱۳۸۲/۸/۱۸؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۲/۹/۱
- 
- Cavazoni,P.,Baker,R.W.,Kwongk,K.,Hornbuckle,K., Hutchins,D.,Jovanovic,L.,Kotsanos,J.,Breier,A., & Buse,J. (2000). *A pharmacoepidemiological study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the US*. Presented at the 41st annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit. Phoenix, Arizona. May 28-31.
- Dixon,L.,Weiden,P.,& Delahanty,J.(2000).Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia sample. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 903-912.
- Doss,F.W.(1979).The effect of antipsychotic drug on body weight: A retrospective review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 40, 528-530.
- Gianfrancesco,F.,Grogg,A.,& Mahmoud,R.,(2000). *Association of newly reported diabetes and antipsychotics in psychosis patients: Findings from a large health plan database*. Presented at the 39th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Porto Rico. Dec. 10-14.
- Hagg,S.,Joelsson,L.,Mjorndal,T.,Spigset,O.,Oja,G., & Dahlqvist,R.(1998). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 294-299.
- Henderson,D.C.,Cagliero,E.,Gray,C.,Nasrallah,R.A.,