

UDK 615.214.2
613.25:616.895.8-052
COBISS.SR-ID 221162252

ISSN 0350-2899. - God. 40, br. 4 (2015), str. 243-247.

UTICAJ NAČINA PRIMJENE NEUROLEPTIKA ORALNO ILI PARENTERALNO, NA INDEKS TJELESNE MASE KOD OBOLJELIH OD SHIZOFRENIJE

THE INFLUENCE OF APPLICATION OF NEUROLEPTICS ORALLY OR PARENTERALLY ON BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Ivana Simić Medojević (1), Marija Burgić Radmanović (2)

(1) CENTAR ZA MENTALNO ZDRAVLJE JZU „DOM ZDRAVLJA“ GRADIŠKA, (2) KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU, KLINIČKI CENTAR BANJA LUKA

Sažetak: Uvod: U liječenju shizofrenije neuroleptici igraju značajnu ulogu. Njihova upotreba u dužem vremenskom periodu može dovesti do gojaznosti. Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio da se uporedi indeks tjelesne mase (BMI) kod dve grupe shizofrenih pacijenata; grupa liječena depo preparatima neuroleptika i grupa na peroralnim neurolepticima. Ispitanici i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 64 pacijenta starosti od 18 do 65 god. koji su podijeljeni u dvije grupe: grupu pacijenata liječenih depo preparatima neuroleptika (flufenazin, haloperidol, risperidon), i kontrolnu grupu, pacijenti koji su uzimali *per os* terapiju (flufenazin, haloperidol, risperidon). Analizirani su: anamnestički podaci, sociodemografski podaci, arterijski krvni pritisak, tjelesna težina, tjelesna visina, i BMI. Rezultati: Prosječna starost svih ispitanika je bila $44,19 \pm 7,785$ godina (eksperimentalna grupa: $43,31 \pm 6,879$ i kontrolna $45,06 \pm 8,617$ godina). T-testom nezavisnih uzoraka upoređeni su rezultati tjelesne težine (kg), tjelesne visine (cm) ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe i uočeno je da nema statistički značajne razlike. Nije bilo statistički značajne razlike u BMI između ispitivanih grupa, $H_i=0000$, $p>0,05$. Zaključak: Na osnovu sprovedenog istraživanja, može se zaključiti da nema statistički značajne razlike u BMI kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, bez obzira da li se liječe depo preparatima neuroleptika ili neuroleptike uzimaju *per os*.

Ključne riječi: shizofrenija, neuroleptici, BMI, gojaznost.

Summary: Introduction: In the treatment of schizophrenia, neuroleptics play a significant role. Their use in a long period of time can lead to obesity. Aim: The objective was to compare the body mass index (BMI) in two groups of schizophrenic patients; a group treated with depot preparations neuroleptics and a group on oral neuroleptics. Patients and Methods: The study included 64 patients 18 to 65 years of age, who were divided into two groups: a group of patients treated with depot neuroleptics (fluphenazine, haloperidol, risperidone), and the control group, patients on depot neuroleptics, as *per os* therapy (fluphenazine, haloperidol, risperidone). The following was analyzed: medical history, socio-demographic data, blood pressure, body weight, body height, BMI. Results: The average age of the respondents was 44.19 ± 7.785 (experimental group: 43.31 ± 6.879 and $45.06 \pm$ control 8617). T-test for independent samples were compared to the results of body weight (kg), body height (cm), the experimental and control groups, and it was observed that there were no statistically significant disparities. There were no statistically significant differences of BMI between the groups $H_i = 0000$, $p < 0.05$. Conclusion: On the basis of the research it can be concluded that there is no statistically significant difference in BMI in patients suffering from schizophrenia, regardless of whether they are treated with depot neuroleptics or *per os* neuroleptic therapy.

Keywords: schizophrenia, neuroleptics, BMI, obesity

UVOD

Shizofrenija je hronično mentalno oboljenje, za koje je karakteristično izmjenjeno mišljenje po formi i sadržaju [1].

U komorbiditetu sa shizofrenijom se javljaju razne somatske bolesti, među kojima je i gojaznost koja doprinosi većoj smrtnosti

Adresa autora: Ivana Simić Medojević, Vrbaski put 16; 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina.

E-mail: cmzgradiska@gmail.com

Rad primljen: 24. 6. 2015. Rad prihvaćen: 28. 9. 2015. Elektronska verzija objavljena: 29. 2. 2016.

shizofrenih bolesnika u poređenju sa opštom populacijom [2–4].

Osnovnu terapiju u liječenju shizofrenije predstavlja farmakoterapija, u kojoj neuroleptici, igraju značajnu ulogu [5–7]. Neuroleptici sa prolongiranim dejstvom predstavljaju značajan napredak u produženom liječenju bolesnika iz shizofrenog kruga. Oni doprinose boljem socijalnom funkcionisanju i integralnijem profesionalnom prilagođavanju [8–10].

Tokom apliciranja depo preparata (moditen, haloperidol, risperidon) dolazi do pozitivnog dejstva na inaktivnost, inhibiciju, nezainteresovanost i apragmatizam. Pacijenti obično postaju kooperativniji, samopouzdaniji, bolje se integrišu u aktuelne situacije, dok su im emocionalna ispoljavanja usklađenija [11–13].

Za redukciju pozitivnih simptoma shizofrenije koriste se lijekovi iz grupe neuroleptika, tipični, npr. klorpromazin, haloperidol, flufenazin i noviji, npr. klopazapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol [17–18].

Noviji neuroleptici, osim djelovanja na D2 receptore, djeluju i na blokadu 5HT_{2A} receptora, te imaju dobar učinak na redukciju negativnih simptoma [19].

Primjena neuroleptika kroz duži vremenski period može dovesti do porasta tjelesne težine – gojaznosti [20]. Gojaznost je hronično stanje u kojem se u ljudskom tijelu talože masne ćelije u količinama koje negativno utiču na zdravlje [21]. Svako povećanje za 10% više od idealne težine smatra se gojaznošću. Javlja se u svakoj životnoj dobi, i to više u žena nego u muškaraca. Kada je BMI 25,0–29,9 govorimo o prekomjernoj tjelesnoj masi, a kada je 30 i veći, govorimo o gojaznosti [22].

CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se uporedi indeks tjelesne mase (BMI) shizofrenih pacijenata na depo preparatu neuroleptika i onih na peroralnoj terapiji istim neurolepticima.

ISPITANICI I METODE

Studijom su obuhvaćeni bolesnici koji su liječeni u periodu od decembra 2011. do septembra 2012 god. u Centru za mentalno zdravlje JZU, Dom zdravlja Gradiška. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre kliničke prakse. Uzorak čini 64 bolesnika, uzrasta od 18 do 65 godina, 36

ispitanika ženskog pola (56%) i 28 ispitanika muškog pola (44%). Eksperimentalnu grupu su činili bolesnici oboljeli od shizofrenije na depo preparatu neuroleptika (flufenazin, haloperidol, risperidon), sa ili bez dodatke oralne terapije (n=32). Od toga je 23 bolesnika koristilo flufenazin depo, 6 bolesnika haloperidol depo i 3 bolesnika risperidon sa produženim djelovanjem. Kontrolnu grupu su činili bolesnici oboljeli od shizofrenije koji uzimaju isključivo oralnu terapiju (flufenazin, haloperidol, risperidon, n=32). Od toga 11 bolesnika flufenazin tablete, 9 bolesnika haloperidol tablete, 12 bolesnika risperidon tablete. Ispitanici su prethodno dali saglasnost za uključivanje u studiju. Na osnovu anamnestičkih, socio-demografskih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju, dobijeni su podaci o dobi, bračnom i radnom statusu, stepenu stručne sprema i prisustvu somatskih oboljenja kod ispitanika. Određivanje tjelesne težine vršeno je kalibrisanom vagom, a vrijednosti su izražene u kg; tjelesna visina je određivana visinometrom i izražena u cm. Prethodno su se svi ispitanici oslobodili viška odjeće, obuće i čarapa, te bosim nogama stali na platformu za mjerenje. Određivanje BMI za procjenu i praćenje stanja uhranjenosti vršeno je prema Queteletovoj formuli:

$$\text{BMI} = \frac{\text{tjelesna težina u kg}}{\text{tjelesna visina u m}^2} \quad (\text{kg/m}^2).$$

Pri statističkoj obradi podataka korišćen je analitičko-statistički alat SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), verzija 20. Za prikazivanje rezultata istraživanja korišćena je deskriptivna statistika. Pri istraživanju veza između dvije kategorijske promjenljive korišćen je χ^2 -test nezavisnosti.

REZULTATI

Analizom sprovedenog istraživanja utvrđeno je da je prosječna starost svih ispitanika bila 44,19±7,785 (eksperimentalna grupa: 43,31±6,879 i kontrolna 45,06±8,617 godina). Najmlađi ispitanik u obe grupe je imao 28 godina, dok je najstariji ispitanik u eksperimentalnoj grupi imao 52, a u kontrolnoj grupi 60 godina. U istraživanju je učestvovalo 36 ispitanika ženskog pola (56%) i 28 ispitanika muškog pola (44%).

Rezultati ispitivanja tjelesne težine (kg), tjelesne visine (cm), ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe, prikazani su u tabelama 1, 2.

Tabela 1. Tjelesna težina (kg).

Table 1. Body weight (kg).

| Grupa ispitanika | N | Min. | Max. | Range | Median | Mean | Std. Dev. | CV (%) |
|-----------------------|----|------|-------|-------|--------|--------|-----------|--------|
| eksperimentalna grupa | 32 | 56,0 | 134,0 | 78,0 | 80,500 | 84,609 | 20,8933 | 24,69 |
| kontrolna grupa | 32 | 56,0 | 117,0 | 61,0 | 85,000 | 85,281 | 14,1859 | 16,63 |
| ukupno | 64 | 56,0 | 134,0 | 78,0 | 84,000 | 84,945 | 17,7183 | 20,86 |

Tabela 2. Tjelesna visina (cm).

Table 2. Body height (cm).

| Grupa ispitanika Examinees group | N | Min. | Max. | Range | Median | Mean | Std. Dev. | CV (%) |
|---|----|------|------|-------|--------|--------|-----------|--------|
| eksperimentalna grupa experimental group | 32 | 149 | 193 | 44 | 170,00 | 169,19 | 5,98 | 3,534 |
| kontrolna grupa control group | 32 | 157 | 187 | 30 | 174,00 | 172,19 | 4,96 | 2,881 |
| ukupno total | 64 | 149 | 193 | 44 | 171,50 | 170,69 | 5,51 | 3,228 |

N – broj ispitanika, Min – godine starosti najmlađeg ispitanika, Max – godine starosti najstarijeg ispitanika, Range – prosječna starost ispitanika, Median – mediana, Mean – aritmetička sredina, Std. Dev. – standardna devijacija, CV (%) – koeficijent varijacije.

T-testom nezavisnih uzoraka upoređeni su rezultati ispitivanja tjelesne težine (kg), tjelesne visine (cm) ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe. Uočeno je da nije bilo značajne razlike u tjelesnoj težini (kg) kod eksperimentalne ($M=84,609$; $SD=24,69$) i kontrolne grupe ($M=85,281$, $SD=16,63$); $t(62)=-0,150$, $p=0,881$ (obostrano). Razlika između srednjih vrijednosti obilježja po grupama (prosječna razlika $=-0,6719$; 95%; CI: $-9,5960$ do $8,2522$) bila je vrlo mala (η^2 kvadrat $=0,0004$). Nije bilo značajne razlike u tjelesnoj visini (cm) kod eksperimentalne ($M=169,16$; $SD=5,98$) i kontrolne grupe ($M=172,19$; $SD=4,96$); $t(62)=-1,281$, $p=0,205$ (obostrano). Razlika između srednjih vrijednosti obilježja po grupama (prosječna razlika $=-3,0000$; 95%; CI: $-7,680$ do $1,680$) bila je vrlo mala (η^2 kvadrat $=0,0258$).

Poznato je da se gojaznost dovodi u vezu sa nizom somatskih oboljenja, čiji je odnos u našem istraživanju prikazan u tabeli broj 3.

Poređenjem BMI uočava se da je šest pacijenata u eksperimentalnoj grupi imalo treći

stepen gojaznosti u odnosu na kontrolnu grupu gdje su bila svega dva pacijenta.

DISKUSIJA

Porast tjelesne težine češće se uočava pri tretmanu neurolepticima druge i treće generacije (klozapin, olanzapin, sertindol, risperidon i kvetiapin) u odnosu na neuroleptike prve generacije, što se objašnjava afinitetom neuroleptika druge i treće generacije prema histaminskim H1 receptorima [23–27]. Studija u trajanju 12 sedmica bolničkog liječenja, na uzorku od 33 bolesnika tretirana haloperidolom i 23 pacijenta tretirana olanzapinom, pokazala je da se BMI povećao u obe skupine, kao i obim struka, kukova, potkožnog masnog tkiva, holesterola, triglicerida i prolaktina, što naglašava značaj redovnog praćenja metaboličkih parametara u bolesnika sa shizofrenijom koji se liječe tipičnim i atipičnim neurolepticima [28].

Tabela 3. χ^2 -test i nivo statističke značajnosti razlika kod BMI i pojave somatskih oboljenja između eksperimentalne i kontrolne grupe.

Table 3. χ^2 - test and the level of statistical significance of differences in BMI and the occurrence of somatic diseases between the experimental and control groups.

| Obilježje/ Characteristic | | Eksperimentalna grupa/ Experimental group | | Kontrolna grupa/ Control group | | Ukupno Total | | Vrijednost χ^2 -testa/ χ^2 values | SS | NSZ |
|---|---|--|------|---|------|-----------------|------|---|----|-------|
| | | f | % | f | % | f | % | | | |
| BMI | Normalan/ Normal | 7 | 21,9 | 4 | 12,5 | 11 | 17,2 | 5,103 | 3 | 0,164 |
| | I stepen ugojenosti/ I the degree of obesity | 14 | 43,8 | 15 | 46,9 | 29 | 45,3 | | | |
| | II stepen ugojenosti/ II the degree of obesity | 5 | 15,6 | 11 | 34,4 | 16 | 25,0 | | | |
| | III stepen ugojenosti/ III the degree of obesity | 6 | 18,8 | 2 | 6,2 | 8 | 12,5 | | | |
| Broj somatskih oboljenja/ The number of somatic diseases | 0 | 26 | 81,2 | 25 | 78,1 | 51 | 79,7 | 3,420 | 2 | 0,181 |
| | 1 | 6 | 18,8 | 4 | 12,5 | 10 | 15,6 | | | |
| | 2 | 0 | 0,0 | 3 | 9,4 | 3 | 4,7 | | | |

f – broj pacijenata u eksperimentalnoj, kontrolnoj grupi i ukupan broj pacijenta, SS – stepen slobode, NSZ – nivo statističke značajnosti razlika (p).

Upoređujući metaboličke učinke olanzapina i risperidona, sa ili bez valproinske kiseline, kod 160 bolesnika sa shizofrenijom, shizoafektivnim i bipolarnom poremećajem uočeno je znatno povećanje BMI [29].

Istraživanje koje je sprovedeno u univerzitetskoj bolnici u Seulu imalo je za cilj procijeniti gojaznost i njegove potencijalne rizike kod pacijenata koji boluju od shizofrenije, a liječeni su različitim neurolepticima druge generacije. Praćene su promjene BMI. Kod pacijenata liječenih olanzapinom, pokazalo se znatno povećanje težine i BMI u odnosu na druge neuroleptike. Ženski pol je imao veći BMI u odnosu na muški pol, kao i pacijenti mlađi od 45 godina [30].

Takođe, istraživanje koje je trajalo 5 mjeseci, a koje je uključivalo 23 pacijenta liječena olanzapinom i 23 pacijenta liječena risperidonom, sprovodilo se tako da je tjelesna težina praćena jedanput mjesečno, a struk i

ostale mjere su bile uzimane na početku i na kraju istraživanja. Uočeno je da je većina pacijenata imala prekomjernu tjelesnu težinu na početku liječenja, tako da je BMI bio 29, i nije uočena razlika uticaja lijeka na promjenu tjelesne težine na petomjesečnom praćenju [31]. Ovi nalazi se djelimično slažu sa našim istraživanjem u kome je uočeno da nije bilo razlike u BMI shizofrenih pacijenata na depo preparatu i onih na oralnoj terapiji.

ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog istraživanja može se zaključiti da su naši rezultati u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja. Uočeno je da BMI indeks kod pacijenta koji boluju od shizofrenije nije pokazao statistički značajnu razliku između eksperimentalne i kontrolne grupe. Takođe, nije bilo statistički značajne razlike između BMI i pojave somatskih oboljenja.

LITERATURA

1. Milovanović D. Milovanović S. Klinička psihofarmakologija. Beograd, 2005; 173–211.
2. Kaličanin P. Psihijatrija. Beograd, 2002; 583–618.
3. The ICD Classification of Mental and Behavioral Disorders, World Health Organization, Geneva, 1992; 78–92.
4. Hewitt J. Critical evaluation of the of research tools in evaluating quality of life for people with shizofrenia. *Int J Ment Health Nurs* 2007; 16 (1): 2–14.
5. Martin CR, Allan R. Factor structure of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revisin 4 (SMLS-R4). *Psychol Health Med* 2007; 12 (2): 126–34.
6. Sartorius N. Latrogenis stigmus of mental illness. *BMO*, 2002; 324, 1470–1471.
7. Prince JD. Ethnicit and life quality of recently dischargen in-patients with shizoprenia. *Am J Orthopsychiatry* 2006; 76 (2): 202–5.
8. Marić J. Psihijatrija. Beograd, 2004; 122–191.
9. Kecmanović D, Beograd- Zagreb, 1987; 813–911.
10. Bengtsson Top A, Hansson L. Quantitative and qualitative aspects of the social aspects of the social network in shizophrenic patients livinh in community. Relationship to socio-demographic and clinical factors and subjektive quality of life. *Int J Soc Psychiatry* 2001; 47 (3): 67–77.
11. Opalić P. The Patients theory of illness treatment and medicament. In Čović B, editor. *The man and the medicament Belgrade:institute for mental Health*; 2004; p. 23–34 (Serbian).
12. Scott, J, Dixon, L. Psychologic interventions for shizofrenia. *Schizofrenia Bulletin*, 1995; 21, 621–630.
13. Kučukalić A, Dzibur-Kulenović A, Bravo- Mehmedbašić A. Vodič za liječenje shizofrenijem, Sarajevo, 2006; 67–78.
14. Eack SM, Newhill CE, Anderson CM, Rotondi AJ. Quality of life for persons living with shizofrenia:more than just symptoms. *Psychiatr Rehabil J* 2007; 30 (3): 219–22.
15. Lehman AF. Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1996; 31 (2): 78–88.
16. Trompenars F.J, Masthoff E.D, Van heck G.I, Hodiamont P.P, De vries J. Relationships between demographic variables and quality of life in a population of Dutch adult psychiatric outpatientets. *Soc psychiatric Psychiatr Epidemiol*. 2005; 40 (7) 588–94.
17. Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Bodymass index waist circumference and quality of life in individuals with shizofrenia. *Shizophr Res* 2007; 90 (1–3): 174–8.
18. Evans S, Huxley P, Priebe S.A comparison of the quality of life of severely mentaly ill people in UK and German samples. *Int J Soc Psychiatry*, 2000; 46 (1): 47–56.
19. Pušičić V, Mihajlović G, Popović-Deušić S, Đukić-Dejanović S, Ignjatović-Ristić D. Kvalitet života pacijenata sa psihotičnim poremećajima:klinički značaj i skale procjene. *Engrami* 2005; 27 (1–2): 7–14.
20. Miljković S, Vukić D, Trajanović Lj. Kvalitet života kod mentalnih poremećaja. Niš: društvo bihevioralne teorije i prakse, 2004; 52–63.
21. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*, 1998; 46 (12): 1569–85.
22. Lauer G. Results og quality of life research in chronic psychiatric patients. *Psychiatr Prax*, 1993; 20 (3): 88–90 (German).
23. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nus pojave psihofarmaka, 2005; (25, 34, 40, 45).
24. Kirson N.Y, Weiden P.J, Yermacov S. et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizofrenia: synthesizing results across different resarch designs. *J clin Psychiatry* 2013; 74 (6): 568–575.
25. Barnes T.R. Evidence-based guidelines for the phrmacological treatment of schizofrena: recommendations from the british Association for Psyghopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (5): 567–620.
26. Hasan A, Falkai P, Worbock T. et al. World Federation of Societes of Biological Psychiatry(WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of schizofrenia and the menagement of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (5): 318–378.
27. Leucht S, Tardy M, Komossa K. et al. Antipsychosis drugs versus placebo for relapse prevention in schizofrena: a systematic review and meta-anlysis. *Lancet* 2012; 379 (9831): 2063–2071.
28. Hu S, Yao M, Peterson B.S, Xu D, Hu J, Tang J. et al. A randomized, 12-week study of the effects of extended-release pyliperidone (paliperidone ER) and olanzapine on metabolic profile, weight, insulin resistance and β -cell function in schizoprenic patients. *Psychopharmacolog* 2013; 2 (1): 3–13.
29. Lee S.Y, Park M.H, Patkar A.A, Pae C.U. A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizoprenic inpatients treated with aripipraz 2010; (2): 490–6.
30. Lin J, Wong B, Offord S, Mirski D. Healthcare cost reductions associated with the use of LAI formulations of antipsychotics medications versus oral among patients with schizofrenia. *J Behav Healt Serv Res* 2013; 40 (3): 355–366.
31. Bera R, Offord S, Zubek D, et al. Impact on healthcare resource usage and cost among Medicaid- insured schizofrenia patients after initiation of treatment with long-acting injectable antipsychotics. *J Med Econ* 2013; 16 (4): 522–528.