

# Investigate the Effect of Betahistine on Preventing Weight Gain Following the Use of Olanzapine in Patients with Psychosis

Samira Foji<sup>1</sup>, Milad Maleki<sup>2</sup>, Elham Navipour<sup>3</sup>, Hosein Fahimi<sup>\*4</sup>

1. Assistant Professor Of Nursing, School Of Nursing, Sabzevar University Of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
2. Medical Student, School Of Medicine, Sabzevar University Of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
3. Phd Student In Medical Education, Department Of Medical Education, Faculty Of Medicine, Shiraz University Of Medical Sciences, Iran
4. Assistant Professor Of Psychiatry, Department Of Internal Medicine, School Of Medicine, Vasei Hospital, Sabzevar University Of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

Received: 2023/09/23

Accepted: 2024/01/05

## Abstract

**Introduction:** Olanzapine is one of the first-line antipsychotic drugs for schizophrenia and other mental illnesses. This study aims to determine the effect of Betahistine in preventing weight gain through the use of olanzapine in patients with psychosis.

**Materials and Methods:** This study was a clinical trial on 120 patients with psychotic disease under standard treatment with olanzapine, after random allocation, 60 people were placed in the intervention and control group. The study data was analyzed using SPSS 24 software and using Wilcoxon and Spearman correlation statistical methods.

**Results:** The average weight before intervention (control) was  $66.3 \pm 10.88$  kg and after the intervention  $69.67 \pm 13.03$ . In the intervention group before the start of the study, it was  $66.45 \pm 9.95$  kg, and after the intervention,  $68.16 \pm 11.20$ . The average waist circumference before intervention in the control group was  $70.06 \pm 12.63$  cm and after the intervention  $71.55 \pm 13.13$  cm. In the intervention group, the average waist circumference before the study was  $68.26 \pm 11.80$  cm, and after the intervention, it was obtained to be  $69.4 \pm 12.70$ . The results showed that in the inter-group comparison, the amount of weight and waist circumference in the two groups were not statistically significant. In the intra-group comparison, an increase in weight and waist circumference in the two groups was observed after the intervention, which was statistically significant.

**Conclusion:** The simultaneous use of Betahistine in the intervention group was not effective in weight loss caused by the use of olanzapine. It is recommended to check other methods of weight control in patients taking olanzapine.

**\*Corresponding Author:** Hosein Fahimi

**Address:** Assistant Professor Of Psychiatry, Department Of Internal Medicine, School Of Medicine, Vasei Hospital, Sabzevar University Of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

**Tel:** 09155710050

**E-mail:** hossein1fahimi@gmail.com

**Keywords:** Betahistine, Olanzapine, Psychosis

**How to cite this article:** Foji S., Maleki M., Navipour E., Fahimi H. Investigate the Effect of Betahistine on Preventing Weight Gain Following the Use of Olanzapine in Patients with Psychosis, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(2):184-194.

## Introduction

Second-generation antipsychotic drugs have surpassed first-generation drugs as the first line of treatment for schizophrenia. Taking antipsychotic drugs, especially second-generation antipsychotics, can lead to serious metabolic side effects, including weight gain, insulin resistance, and glucose intolerance. These side effects significantly increase the risk of stroke and coronary artery disease and increase the possibility of drug discontinuation due to weight gain in patients by 13 times more.

It has been thought that a dual-action antagonist on histamine H1 receptors is the main reason people who take antipsychotic drugs gain weight as a side effect. Therefore, controlling the side effects of weight gain due to antipsychotics is the main concern.

Since the antagonism of antipsychotics to H1 receptors is the leading cause of weight gain, it makes sense to combat this side effect with an H1 receptor agonist. Therefore, an agent with H1 receptor agonist and H3 receptor antagonist properties could be a suitable drug candidate to reduce weight gain caused by antipsychotics. Betahistine is a histamine structural analog with H1 agonist and H3 antagonist activity in the brain. In addition, betahistine, an H1 and H2 histaminergic receptor antagonist, has been widely used to treat vertigo symptoms in Meniere's disease. Interestingly, one study has shown that histaminergic H1 and H3 receptors are essential for the potential mechanism of antipsychotic-induced weight gain. In addition, previous studies showed that the simultaneous use of olanzapine and betahistine significantly reduced weight gain in people with schizophrenia. And therefore, it has the potential for weight management. In addition, the histamine H3 receptor can act as an autoreceptor of histamine and control food intake by regulating histamine release. Therefore, considering that weight gain caused by antipsychotics is one of the most common side effects of antipsychotic treatment, there is still no established intervention to control weight gain caused by these drugs. In this study, the aim is to investigate the effectiveness of betahistine in reducing weight and waist circumference after taking olanzapine.

## Methodology

This double-blind clinical trial study was conducted to determine the effect of betahistine on olanzapine-induced weight gain in patients with

psychosis at Vasei Sabzevar Hospital. After receiving the necessary permits and code of ethics (IR.MESAB.REC.1398.117) and obtaining informed consent, patients who were diagnosed with psychosis based on DSM5 criteria and were treated with olanzapine were selected and randomly assigned to the control group and 60 people to the intervention group. The conditions for inclusion in the study include all people who were suffering from psychosis and were treated with olanzapine, did not use effective drugs on histamine receptors (antihistamines, etc.), were obese, and patients who used other weight-increasing drugs (such as clozapine) were treated with olanzapine alone for the control group. Betahistine tablets were started for the intervention group in addition to the olanzapine drug. Patients in both groups took 5 to 10 mg of olanzapine daily for 73 days. In the intervention group, 8 mg of betahistine was used twice a day (for a total of 16 mg daily) along with olanzapine. Along with the start of treatment, both in the intervention group and in the control group, weight was measured with a specific scale, and waist circumference was measured with a meter before and after the intervention; the participant in the project and the person implementing the project (the researcher) were kept blind. Sampling was done with an easy method, and then the allocation of people into two groups was done using the permutation block method. In this method, A represents the person who received the intervention, and B means the person in the control group, considering the block of four. We assigned code 0 to the AABB permutation, code 1 to the ABAB permutation, code 2 to ABBA, code 3 to BAAB, code 4 to BBAA, and code 5 to BABA. We considered those 22 numbers as rows or columns. Assuming the order of the numbers in the table, we used to place the permutation corresponding to each number we came across; for example, if the first three numbers of the table of random numbers are 2, 0, and 1, respectively, the order of receiving treatment by the first 12 people in two groups is in the order of left to right and was ABBAABBABAB. So, finally, by selecting 22 numbers from the table, it was determined how to allocate 120 people into two groups. Based on a similar study conducted in this field, the sample size was calculated using G\*Power software, and by calculating the drop of samples, 120 people were finally included in the study. After collecting the

data, non-parametric Mann-Whitney and Wilcoxon tests were performed using SPSS version 24 software.

## Results

In this study, 45% of patients in the intervention group and 41.7% in the control group were male. In

comparing the weight before and after the intervention using the non-parametric Mann-Whitney test, no significant difference was observed in both the intervention and control groups with a p-value < 0.05. Also, in the examination of the waist circumference before and after the intervention, there was a statistical difference between the groups. No significance was observed (Table 1).

**Table 1. Comparison of mean age, weight, and waist circumference in two intervention and control groups.**

	Group	Mean	Standard deviation	Number	p-value
Age	control	43.41	13.56	60	0.30
	intervention	41.45	14.36	60	
weight before	control	66.3	10.88	60	0.98
	intervention	66.45	9.95	60	
weight after	control	67.50	13.03	60	0.54
	intervention	68.16	11.20	60	
Waist circumference before	control	70	12.63	60	0.40
	intervention	68.28	11.80	60	
Waist circumference after	control	71.55	13.13	60	0.27
	intervention	69.4	12.70	60	

There were no significant differences in terms of gender in the two groups (Table 2).

**Table 2. Intra-group comparison of weight and waist circumference before and after the intervention using the Wilcoxon test**

group		M±SD	p-value
Weight in control group	before intervention	10.88 ± 66.3	<0.001
	after the intervention	13.03 ± 69.67	
Weight in Intervention group	before intervention	9.95 ± 66.45	<0.001
	after the intervention	11.20 ± 68.16	
waist circumference in control group	before intervention	12.63 ± 70.06	<0.001
	after the intervention	13.13 ± 71.55	
waist circumference in Intervention group	before intervention	11.80 ± 68.26	<0.001
	after the intervention	12.70 ± 69.4	

## Discussion

This study investigated the effect of betahistine on preventing weight gain and waist circumference in people with psychosis treated with olanzapine. The results of the inter-group comparison show that in the comparison of weight and waist circumference before and after the intervention in both the intervention and control groups, no significant difference was observed.

This means that in the intervention group, similar to the control group, weight gain was shown due to the beta-histidine drug, which could not prevent weight gain from the olanzapine drug.

In a study by Nir Barak et al. (2016) entitled "Betahistine reduces weight gain and somnolence induced by olanzapine in humans." They found that betahistine caused a 37% decrease in mean weight gain and a 60% decrease in mean

sleepiness scores during the day. The present study shows that the simultaneous use of betahistine-olanzapine in healthy women has an acceptable safety profile with decreased weight gain and drowsiness. The results of this study were not consistent with our investigation. In our research, betahistine was ineffective in reducing patients' weight. In the intervention group, similar to the control group, weight gain occurred, which could be related to the drug dose or the number of days of betahistine use.

Chao Deng et al. (2012), in the study entitled "Reducing Olanzapine-Induced Weight Gain Side Effects Using Betahistine: A Mouse Model Study," investigated whether betahistine combination therapy (H1 receptor agonist and H3 receptor antagonist) can reduce weight gain and lessen the body induced by olanzapine. Co-treatment of olanzapine with betahistine significantly prevented weight gain (-45%). This study was different from our research.

In Yaffa Beck et al.'s (2016) study titled "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Betahistine to Counter Olanzapine-Associated Weight Gain," the outcomes of the

study were a change in body weight from baseline. The effect was due to the antipsychotic effect of olanzapine. Patients in the betahistine group had less weight gain than the placebo group. In this study, although betahistine group patients had less weight gain than the betahistine group, this difference was not statistically significant. According to the inconsistent results, further studies are recommended.

### Conclusion

At the same time as weight gain, olanzapine is prevented in the intervention group and there was no method to prevent weight gain caused by olanzapine.

### Acknowledgment

The researchers express their appreciation and thanks to the participants in this project.

**Conflict of Interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.

# بررسی تأثیر بتاهيستين در جلوگیری از افزایش وزن به دنبال مصرف اولانزاپين در بیماران مبتلا به روان پريشي

سمیرا فوجی<sup>۱</sup>، میلاد ملکی<sup>۲\*</sup>، الهام ناوی پور<sup>۳</sup>، حسین فهیمی<sup>۴</sup>

۱. استادیار پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
۲. دانشجوی پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
۳. دانشجوی دکترای تخصصی آموزش پزشکی، گروه آموزش پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. استادیار روانپزشکی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان واسعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۲۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** اولانزاپين یکی از داروهای آنتی‌سایکوتیک خط اول برای اسکیزوفرنی و سایر بیماری‌های روانی است. هدف از این مطالعه، تعیین تأثیر بتاهيستين در جلوگیری از افزایش وزن به دنبال مصرف اولانزاپين در بیماران مبتلا به روان پريشي است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۰ بیمار با بیماری روان پريشي تحت درمان استاندارد با اولانزاپين انجام شد که پس از تخصیص تصادفی ۶۰ نفر در گروه مداخله و گروه کنترل قرار گرفتند. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۲۴ و با استفاده از روش‌های آماری ویلکاکسون و همبستگی اسپیرمن تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** میانگین وزن قبل از مداخله (شاهد)  $۶۶/۳ \pm ۱۰/۸۸$  کیلوگرم و بعد از مداخله  $۶۹/۶۷ \pm ۱۳/۰۳$  و در گروه مداخله قبل از شروع مطالعه  $۶۶/۴۵ \pm ۹/۹۵$  کیلوگرم و بعد از مداخله  $۶۸/۱۶ \pm ۱۱/۲۰$  و میانگین دور کمر قبل از مداخله در گروه شاهد  $۷۰/۰۶ \pm ۱۲/۶۳$  سانتی‌متر و بعد از مداخله  $۷۱/۵۵ \pm ۱۳/۱۳$  سانتی‌متر و در گروه مداخله میانگین دور کمر قبل از شروع مطالعه  $۶۸/۲۶ \pm ۱۱/۸۰$  سانتی‌متر و پس از پایان مداخله  $۶۹/۴ \pm ۱۲/۷۰$  به‌دست آمد. نتایج نشان داد در مقایسه بین گروهی، میزان وزن و دور کمر در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود و در مقایسه درون گروهی، افزایش وزن و دور کمر در دو گروه، پس از مداخله مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار بود.

**نتیجه‌گیری:** مصرف همزمان بتاهيستين در گروه مداخله در کاهش وزن ناشی از مصرف داروی اولانزاپين مؤثر نبوده است. توصیه می‌گردد روش‌های دیگر کنترل وزن در بیماران با مصرف اولانزاپين بررسی شود.

\* نویسنده مسئول: حسین فهیمی

نشانی: استادیار روانپزشکی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان واسعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران  
تلفن: ۰۹۱۵۵۷۱۰۰۵۰  
رایانامه:

[hossein1fahimi@gmail.com](mailto:hossein1fahimi@gmail.com)  
شناسه ORCID: 0000-0001-7519-8048

شناسه ORCID نویسنده اول:  
0000-0002-9187-5675

## کلیدواژه‌ها:

اولانزاپين، بتاهيستين، روان پريشي

## مقدمه

دوم می‌توانند منجر به عوارض جانبی متابولیکی جدی از جمله افزایش وزن، مقاومت به انسولین و تحمل نکردن گلوکز شوند (۲، ۳). این عوارض جانبی به‌طور قابل‌توجهی خطر سکتة مغزی و بیماری عروق کرونر را افزایش می‌دهد (۴) و احتمال قطع دارو به دلیل افزایش وزن را در بیماران ۱۳ برابر بیشتر

داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم به‌عنوان اولین خط درمان اسکیزوفرنی از داروهای نسل اول پیشی گرفته‌اند (۱). مصرف داروهای ضد روان پريشي به‌ویژه آنتی‌سایکوتیک‌های نسل

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۱، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۳، ص ۱۹۴-۱۸۴  
آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)  
شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

می‌کند (۵).

هیستامین، مؤثر واقع گردد (۱۷) (۱۸). بنابراین با توجه به اینکه افزایش وزن ناشی از آنتی سایکوتیک یکی از رایج‌ترین عوارض جانبی درمان ضدروان-پریشی است و با این حال هنوز هیچ مداخله تثبیت‌شده‌ای برای کنترل افزایش وزن ناشی از مصرف این داروها وجود ندارد؛ در این مطالعه، هدف بررسی اثربخشی داروی بتاهیسیتین در کاهش وزن و دور کمر به دنبال مصرف اولانزاپین می‌باشد.

## ۲. مواد و روش

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور با هدف تعیین تأثیر بتاهیسیتین بر افزایش وزن ناشی از الانزاپین در بیماران مبتلا به روان‌پریشی است. پس از دریافت مجوزهای لازم و کد اخلاق (IR.MESAB.REC.1398.117) با اخذ رضایت آگاهانه، بیمارانی که بر اساس معیارهای DSM5<sup>1</sup>، روان‌پریشی در آنها تشخیص داده شده است و تحت درمان با داروی الانزاپین بودند انتخاب و با تخصیص تصادفی ۶۰ نفر در گروه کنترل و ۶۰ نفر در گروه مداخله قرار گرفتند. شرایط ورود به مطالعه شامل تمامی افرادی که به روان‌پریشی مبتلا بودند و تحت درمان با الانزاپین بودند و داروهای مؤثر بر گیرنده‌های هیستامینی (آنتی‌هیستامین‌ها و ...) استفاده نمی‌کردند. شرایط ورودنیافتن به مطالعه شامل بیمارانی که هم‌زمان به بیماری‌های متابولیک چاقی مبتلا بودند و بیمارانی که هم‌زمان سایر داروهای افزایش‌دهنده وزن (مانند کلوزاپین) را استفاده می‌کردند. برای گروه کنترل درمان معمول، الانزاپین به‌تنهایی و برای گروه مداخله علاوه بر داروی معمول اولانزاپین قرص بتاهیسیتین شروع شد. بیماران در هر دو گروه روزانه ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم الانزاپین به مدت ۷۳ روز مصرف کردند و در این ۷۳ روز در گروه مداخله داروی بتاهیسیتین به میزان ۸ میلی‌گرم دو بار در روز (در مجموع ۱۶ میلی‌گرم روزانه) به همراه الانزاپین استفاده شد. به همراه شروع درمان هم در گروه مداخله و هم در گروه کنترل وزن با ترازوی مشخص و دور کمر با متر قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد. نمونه‌گیری با روش آسان انجام گرفت سپس تخصیص افراد به دو گروه با استفاده از روش بلوک جایگشتی انجام گرفت. در این روش A نمایانگر فردی است که مداخله را دریافت کرده بود و B نماینده فردی است که در گروه کنترل قرار گرفته بود. با در نظر گرفتن بلوک چهارتایی؛ به جایگشت AABB کد ۰، به جایگشت ABAB کد ۱، به ABBA کد ۲، به BAAB کد ۳، به BBAA کد ۴ و

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که به‌طور کلی ۲۳/۵ درصد از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی دارای سندرم متابولیک هستند (۶) و ۷۸/۸ درصد از بیماران دریافت‌کننده داروهای ضدروان‌پریشی بیش از ۷ درصد افزایش وزن بدن را در مقایسه با سطح پایه نشان داده‌اند (۷) بنابراین افزایش وزن ناشی از آنتی سایکوتیک‌ها یک مشکل مدیریتی عمده برای پزشکان در درمان اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی ایجاد می‌کند (۸). اولانزاپین یک داروی آنتی سایکوتیک نسل دوم دارای تأییدیه FDA ایالات متحده برای درمان اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی نوع ۱ است که به‌عنوان تک‌درمان یا به‌عنوان درمان مکمل با لیتیوم یا والپروات استفاده می‌شود و یکی از مؤثرترین داروهای ضدروان‌پریشی در درمان اسکیزوفرنی است که باعث افزایش وزن به میزان ۴/۲ تا ۵/۶ کیلوگرم می‌شود (۹).

عامل اصلی عوارض جانبی افزایش وزن در بیماران با مصرف داروی روان‌پریشی، میل ترکیبی آنتاگونیستی داروی ضدروان‌پریشی به گیرنده‌های هیستامین H1 است (۱۰، ۱۱). بنابراین مسئله کلیدی این است که چگونه عوارض جانبی افزایش وزن ناشی از آنتی-سایکوتیک‌ها را کنترل کنیم. از آنجایی که تمایل آنتاگونیستی داروهای ضدروان‌پریشی به گیرنده‌های H1 عامل اصلی افزایش وزن است، مبارزه با این عارضه جانبی با استفاده از آگونیست گیرنده H1 منطقی است؛ بنابراین یک عامل با خواص آگونیست گیرنده H1 و آنتاگونیست گیرنده H3 می‌تواند یک داروی کاندید مناسب برای کاهش، افزایش وزن ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌ها باشد. بتاهیسیتین یک آنالوگ ساختاری هیستامین است و دارای فعالیت آگونیستی H1 و آنتاگونیستی H3 در مغز است (۱۲) (۱۳). به علاوه بتاهیسیتین آنتاگونیست گیرنده‌های هیستامینرژیک H1 و H2 به‌طور گسترده‌ای برای درمان علائم سرگیجه در بیماری منیر استفاده شده است. جالب توجه است یک مطالعه نشان داده است که گیرنده‌های H1 و H3 هیستامینرژیک برای مکانیسم بالقوه افزایش وزن ناشی از ضدروان‌پریشی، بسیار مهم هستند (۱۴). علاوه بر این مطالعات قبلی نشان داد که مصرف همزمان اولانزاپین و بتاهیسیتین به‌طور قابل‌توجهی افزایش وزن را در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی کاهش می‌دهد (۱۵، ۱۶) بنابراین، پتانسیلی برای مدیریت وزن دارد. علاوه بر این، گیرنده هیستامین H3 می‌تواند به‌عنوان یک گیرنده خودکار هیستامین عمل کند و در کنترل مصرف غذا از طریق تنظیم آزادسازی

آزمون‌های ناپارامتری من ویتنی و ویلکاکسون و نرم‌افزار spss ورژن ۲۱ تحلیل گردید.

### ۳. یافته‌ها

در این مطالعه در گروه مداخله ۴۵ درصد و در گروه شاهد ۴۱/۷ درصد از بیماران آقا بود. در مقایسه وزن قبل و بعد از مداخله با استفاده از آزمون ناپارامتری من ویتنی در دو گروه مداخله و شاهد با  $p \text{ value} < 0/05$  با وجود کاهش میانگین در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل، اختلاف معناداری مشاهده نشد. در بررسی دور کمر قبل و بعد از مداخله در مقایسه بین گروهی نیز کاهش میانگین در گروه مداخله مشاهده گردید اما اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

به BABA کد ۵ را اختصاص دادیم سپس با استفاده از جدول اعداد تصادفی، نقطه شروعی به صورت تصادفی انتخاب گردید و به دنبال آن ۲۲ عدد به صورت سطری یا ستونی در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن ترتیب اعداد جدول، به هر عددی که برخورد می‌کردیم جای‌گشت مربوط به آن را جای‌گذاری می‌کردیم؛ برای مثال اگر سه عدد اول جدول اعداد تصادفی به ترتیب ۲، ۰ و ۱ باشد ترتیب دریافت درمان توسط ۱۲ نفر اول در دو گروه به ترتیب از چپ به راست ABBAABBABAB بود؛ بنابراین در نهایت با انتخاب ۲۲ عدد از جدول نحوه تخصیص کل ۱۲۰ نفر به دو گروه مشخص شد. بر اساس مطالعه‌ای مشابه که در این زمینه انجام شد حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G\*Power محاسبه گردید با محاسبه ریزش نمونه‌ها در نهایت ۱۲۰ نفر وارد مطالعه شدند. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از

جدول ۱. مقایسه میانگین سن و وزن در دو گروه مداخله و شاهد

سن	گروه	میانگین	انحراف معیار	تعداد	P-value
شاهد	شاهد	۴۳/۴۱۶۷	۱۳/۵۶۸۷۷	۶۰	۰/۳۰۹
	مداخله	۴۱/۴۵	۱۴/۳۶۳۸۳	۶۰	
وزن قبل از مداخله	شاهد	۶۶/۳	۱۰/۸۸۳۵۱	۶۰	۰/۹۸۷
	مداخله	۶۶/۴۵	۹/۹۵۴۸۶	۶۰	
وزن بعد از مداخله	شاهد	۶۹/۶۷۵۰	۱۳/۰۳۱۸۵	۶۰	۰/۵۴۲
	مداخله	۶۸/۱۶۶۷	۱۱/۲۰۲۱۷	۶۰	
دور کمر قبل از مداخله	شاهد	۷۰/۰۶۶۷	۱۲/۶۳۲۸۴	۶۰	۰/۴۰۲
	مداخله	۶۸/۲۶۶۷	۱۱/۸۰۳۲۸	۶۰	
دور کمر بعد از مداخله	شاهد	۷۱/۵۵	۱۳/۱۳۸۶۷	۶۰	۰/۲۷۳
	مداخله	۶۹/۴	۱۲/۷۰۹۵۳	۶۰	

در بررسی جنسیت در دو گروه مداخله و کنترل، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه جنسیت در دو گروه مداخله و شاهد

جنسیت	شاهد	مداخله	مجموع	p-value
زن	۲۵	۲۷	۵۲	۰/۴۲۷
	٪۴۱/۷	٪۴۵	٪۴۳/۳	
مرد	۳۵	۳۳	۶۸	۰/۴۲۷
	٪۵۸/۳	٪۵۵	٪۵۶/۷	

مقایسه درون گروهی وزن قبل و بعد از مداخله با استفاده از آزمون ناپارامتری ویلکاکسون در هر دو گروه مداخله و شاهد با

مقایسه درون گروهی وزن قبل و بعد از مداخله با استفاده از آزمون ناپارامتری ویلکاکسون در هر دو گروه مداخله و شاهد با

مطالعه مقایسه دور کمر قبل و بعد از مداخله با استفاده از آزمون ناپارامتری ویلکاکسون در هر دو گروه مداخله و شاهد با  $p < 0.05$  و تفاوت معنی‌داری داشتند و مانند وزن داروی بتاهیستین بر روی افزایش دور کمر نیز مؤثر نبوده است (جدول ۳).

در نتیجه داروی بتاهیستین نتوانسته است از افزایش وزن داروی الانزاپین جلوگیری کند. همچنین در مقایسه درون‌گروهی میانگین دور کمر قبل از مداخله در گروه شاهد  $70/0667$  سانتی‌متر و بعد از مداخله  $71/55$  سانتی‌متر و در گروه مداخله میانگین دور کمر قبل از شروع مطالعه  $68/2667$  سانتی‌متر و پس از پایان مداخله  $69/4$  سانتی‌متر به دست آمد که در این

جدول ۳. مقایسه درون‌گروهی وزن و دور کمر قبل و بعد از مداخله در گروه شاهد و مداخله با استفاده از آزمون ویلکاکسون

گروه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	P Value
شاهد	وزن قبل از مداخله	$66/3 \pm 10/88351$
	وزن بعد از مداخله	$69/6750 \pm 13/03185$
مداخله	وزن قبل از مداخله	$66/45 \pm 9/95486$
	وزن بعد از مداخله	$68/1667 \pm 11/20217$
شاهد	دور کمر قبل از مداخله	$70/0667 \pm 12/63284$
	دور کمر بعد از مداخله	$71/55 \pm 13/13867$
مداخله	دور کمر قبل از مداخله	$68/2667 \pm 11/80328$
	دور کمر بعد از مداخله	$69/4 \pm 12/70953$

کارآزمایی نشان داد ترکیب اولانزاپین با بتاهیستین از تأثیر اولانزاپین نمی‌کاهد بلکه از افزایش وزن ناشی از اولانزاپین نیز جلوگیری می‌کند. بیماران در گروه بتاهیستین به میزان متوسط  $1/95$  کیلوگرم کمتر از گروه پلاسبو وزن اضافه کردند (۱۲) که با نتایج مطالعه ما همسو نبود. ممکن است این اختلاف با افزایش حجم نمونه برطرف گردد.

در مطالعه پیوروفسکی و همکاران (۲۰۰۵)، به مصرف همزمان بتاهیستین و اولانزاپین بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به مدت ۶ هفته پرداختند. نتایج نشان‌دهنده افزایش وزن در طول ۲ هفته اولیه مطالعه کارآزمایی بود ولی در ادامه مطالعه شاهد افزایش نیافتن وزن و کاهش جزئی وزن بدن بیماران بودند (۱۹). نتیجه این مطالعه نیز با مطالعه ما همسو نبود. ممکن است طول مدت مصرف بتاهیستین بر عملکرد آن در کاهش وزن مؤثر باشد.

در مطالعه اسمیت و همکاران (۲۰۱۸)، نتایج ارزیابی تأثیر بتاهیستین بر وزن بیماران تحت درمان با آنتی‌سایکوتیک نسل

#### ۴. بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه به بررسی تأثیر بتاهیستین بر جلوگیری از افزایش وزن و دور کمر در افراد مبتلا به روان‌پریشی تحت درمان با اولانزاپین پرداخته است. نتایج مقایسه بین‌گروهی نشان داد در مقایسه وزن و دور کمر قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه مداخله و شاهد، اختلاف معناداری مشاهده نشد. در مقایسه درون‌گروهی میزان وزن و دور کمر قبل و بعد از مداخله در هر گروه مداخله و شاهد، اختلاف معنی‌داری را نشان داد؛ بدین معنی که در گروه مداخله مشابه گروه شاهد، افزایش وزن نشان داده شده در نتیجه داروی بتاهیستین نتوانسته است از افزایش وزن داروی الانزاپین جلوگیری کند.

در مطالعه باراک و همکاران (۲۰۱۶) که یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور، کنترل‌شده با دارونما در خصوص تأثیر بتاهیستین در مقابله با افزایش وزن مرتبط با اولانزاپین بود، بیماران مبتلا به اسکیزوافکتیو یا اختلال اسکیزوفرنیفرم یا یک اختلال روانی طبق معیارهای DSM4 انتخاب شدند. نتایج

اولانزاپین را کاهش دهد. درمان همزمان اولانزاپین با بتاهیستین به طور قابل توجهی از افزایش وزن (۴۵٪) جلوگیری کرد (۱۴). این مطالعه با مطالعه ما همخوان نبود.

### تشکر و قدردانی

محققان مراتب تشکر خود را از بیماران شرکت کننده در این طرح اعلام می دارند.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با کد اخلاق IR.MEDSAB.REC.1398.117 به تصویب رسیده است.

### سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان، امور مربوط به مقاله و پیگیری های آن را بر عهده داشته اند.

### حمایت مالی

این مطالعه مورد حمایت معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی سبزوار قرار گرفته است.

### تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

اول یا دوم در زیرگروه مصرف کننده اولانزاپین و کلوزاپین نشان داد که بتاهیستین به طرز چشم گیری نسبت به پلاسبو در افزایش وزن ناشی از درمان با این دو دارو مؤثر بوده است. این بیماران به صورت میانگین ۳/۱ کیلوگرم وزن کمتری نسبت به گروه پلاسبو اضافه کردند (۲۰). نتایج این مطالعه با مطالعه ما همسو نبود.

در مطالعه Barak و همکاران (۲۰۱۰) با عنوان «بتاهیستین افزایش وزن و خواب آلودگی ناشی از اولانزاپین را در انسان کاهش می دهد» بتاهیستین باعث کاهش ۳۷ درصدی در میانگین افزایش وزن و کاهش ۶۰ درصدی در میانگین نمرات خواب آلودگی در طول روز شد. مطالعه حاضر نشان می دهد که مصرف همزمان بتاهیستین-الانزاپین، در افراد زن سالم، پروفایل ایمنی قابل قبولی را با کم شدن افزایش وزن و خواب آلودگی به همراه دارد (۱۵). نتایج این مطالعه با مطالعه ما همسو نبود. در مطالعه ما بتاهیستین بر میزان وزن بیماران مؤثر نبوده است و در گروه مداخله مشابه گروه شاهد، افزایش وزن رخ داده است که می تواند مربوط به میزان دوز دارو یا تعداد روزهای مصرفی بتاهیستین باشد.

Chao Deng و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه ای با عنوان «کاهش عوارض جانبی افزایش وزن ناشی از اولانزاپین با استفاده از بتاهیستین: مطالعه ای با مدل موش» بررسی کردند که آیا درمان ترکیبی بتاهیستین (آگونیسست گیرنده H1 و آنتاگونیسست گیرنده H3) می تواند افزایش وزن بدن ناشی از

## References

- [1]. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(3). doi: 10.1002/14651858.CD006654.pub2.
- [2]. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Pringsheim T. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. *Drug safety*. 2017;40:771-81. DOI: 10.1007/s40264-017-0543-0
- [3]. Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(4):e94112. DOI: 10.1371/journal.pone.0094112
- [4]. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry*. 2015;14(1):56-63. DOI: 10.1002/wps.20187
- [5]. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophrenia research*. 2004;66(1):51-7. DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00498-x
- [6]. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(2):295-305. DOI: 10.1093/schbul/sbs082
- [7]. Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Vazquez-Barquero JL, Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Perez-Pardal T, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(8):1253-60. DOI: 10.4088/jcp.v67n0812
- [8]. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World psychiatry*. 2009;8(1):15. doi: 10.1002/j.2051-5545.2009.tb00199.x
- [9]. Ali AH, Yanoff LB, Stern EA, Akomeah A, Courville A, Kozlosky M, et al. Acute effects of betahistine hydrochloride on food intake and appetite in obese women: a randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(6):1290-7. doi: 10.3945/ajcn.110.001586. Epub 2010 Sep 29.
- [10]. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;2231-41. doi: 10.2147/NDT.S113099

- [11]. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Yang X-H, Ungvari GS, Ng CH, et al. Combination of metformin and lifestyle intervention for antipsychotic-related weight gain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(01):24-31. DOI: 10.1055/s-0044-101466
- [12]. Barak N, Beck Y, Albeck JH. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of betahistine to counteract olanzapine-associated weight gain. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016;36(3):253-6. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000489
- [13]. Lee CK, Choi YJ, Park SY, Kim JY, Won KC, Kim YW. Intracerebroventricular injection of metformin induces anorexia in rats. *Diabetes & metabolism journal*. 2012;36(4):293-9. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.293
- [14]. Deng C, Lian J, Pai N, Huang X-F. Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model. *Journal of psychopharmacology*. 2012;26(9):1271-9. DOI: 10.1177/0269881112449396
- [15]. Barak N, Beck Y, editors. Betahistine safely mitigates olanzapine induced weight gain and sleepiness. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 2010: cambridge univ press 32 avenue of the americas, new york, ny 10013-2473 usa. DOI: 10.1177/0269881115626349
- [16]. Lian J, Huang X-F, Pai N, Deng C. Preventing olanzapine-induced weight gain using betahistine: a study in a rat model with chronic olanzapine treatment. *PLoS One*. 2014;9(8):e104160. DOI: 10.1371/journal.pone.0104160
- [17]. Potvin S, Zornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2015;60(3 Suppl 2):S26. doi: PMC4418620
- [18]. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: a comparative meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(10):1767-74. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.011
- [19]. Poyurovsky M, Pashinian A, Levi A, Weizman R, Weizman A. The effect of betahistine, a histamine H1 receptor agonist/H3 antagonist, on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients. *International clinical psychopharmacology*. 2005;20(2):101-3. DOI: 10.1097/00004850-200503000-00007
- [20]. Smith RC, Maayan L, Wu R, Youssef M, Jing Z, Sershen H, et al. Betahistine effects on weight-related measures in patients treated with antipsychotic medications: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology*. 2018;235:3545-58. DOI: 10.1002/14651858.CD006654.pub2