

Extreme Weight Gain due to Short-term Use of Low-dose Propranolol

Mahin Eslami Shahrabaki¹,
Mansoureh Nasirian^{2*},
Parvin Eslami Shahrabaki³

1. Assistant Professor, Department of Psychiatry, Neurosciences Research Center, Afzalipour Medicine School, Shahid Beheshti Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Assistant Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Imam Jafar Sadegh Hospital, Meybod, Iran
3. Nutritionist, in Nutritional Sciences, Food Laboratory, Ministry of Health, Tehran, Iran

(Received January 4, 2014 ; Accepted January 4, 2014)

Abstract

Several cases have been reported to gain weight due to long-term treatment with propranolol. According to FDA, no case has been previously reported of sharp increase in gaining weight due to short-term treatment with low-dose propranolol. A 34-year-old woman with a diagnosis of generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder was treated with sertraline (100 mg) which was taken twice daily (morning and evening). She was also given trazodone (50 mg) and haloperidol (0.5 mg) once daily. Four months after starting the treatment, she was also treated with propranolol (20 mg) twice daily due to akathisia and tremor. After a short period (two weeks), she was not willing to continue taking propranolol anymore and stopped using it because of uncontrollable overeating and weight gain (3kg). Restarting the drug again led to increased appetite. Despite the drug's effect on reducing total energy consumption and body's thermogenic response to food, it is believed that individual and unique properties may also affect the metabolism.

Keywords: Weight gain, propranolol, akathisia, tremor.

J Mazandaran Univ Med Sci 2015;24(120):278-282(Persian).

افزایش وزن شدید ناشی از مصرف کوتاه مدت و مقدار کم پروپرانولول

مهین اسلامی شهرابکی^۱

منصوره نصیریان^{۲*}

پروین اسلامی شهرابکی^۳

چکیده

سابقه و هدف: مواردی از افزایش وزن ناشی از درمان طولانی مدت با پروپرانولول گزارش شده است. طبق گزارش FDA افزایش شدید وزن ناشی از درمان کوتاه مدت و دوز مختصر با این دارو تاکنون گزارش نشده است.

گزارش مورد: خانم ۳۴ ساله ای که با تشخیص اختلال اضطراب فراگیر و اختلال وسواسی جبری تحت درمان با داروهای سرتالین ۱۰۰ میلی گرم صبح و عصر و ترازودون ۵۰ میلی گرم و هالوپریدول نیم میلی گرم شبانه قرار گرفت. بعد از چهار ماه از شروع درمان، به علت بی قراری و لرزش دست ها تحت درمان پروپرانولول ۲۰ میلی گرم صبح و عصر قرار گرفت. بعد از مدت کوتاهی (دو هفته) به علت پر خوری غیر قابل کنترل و افزایش وزن سه کیلوگرم، حاضر به ادامه مصرف پروپرانولول نشد و دارو را قطع کرد که دو مرتبه بعد از شروع مجدد دارو دچار افزایش اشتها شد.

استنتاج: به نظر می رسد، در بروز عارضه چاقی ناشی از مصرف پروپرانول، علاوه بر تأثیر دارو بر کاهش مصرف انرژی توتال و کاهش در پاسخ ترموژنیک بدن به غذا، ویژگی های فردی و منحصر به فرد در متابولیسم هم مؤثر هستند.

واژه های کلیدی: افزایش وزن، پروپرانولول، ناآرامی، لرزش.

مقدمه

داروهای روان گردان که در درمان اختلالات روان پزشکی به کار می روند، می توانند اختلالات حرکتی ایجاد کنند. ناآرامی (آکاتیژیا) و لرزش اندام، نوعی اختلال حرکتی و تظاهر شایع همراه با مصرف داروهای ضد روان پریشی، ضدافسردگی و مقلدهای

مؤلف مسئول: منصوره نصیریان - فوق تخصص روان پزشکی کودک و نوجوان، مرکز تحقیقات بیماری های مغز و اعصاب، استادیار گروه روان پزشکی بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران. E-mail: nasirian90@gmail.com

۱. فوق تخصص روان پزشکی کودک و نوجوان، مرکز تحقیقات بیماری های مغز و اعصاب، استادیار گروه روان پزشکی بیمارستان شهید بهشتی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران.

۲. روان پزشک، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، بیمارستان امام جعفر صادق (ع) میبد، یزد، ایران.

۳. کارشناس تغذیه، وزارت بهداشت، آزمایشگاه مواد غذایی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۱۴

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۲/۱۲/۶

تاریخ تصویب: ۹۳/۱۰/۱۴

روان‌پزشکی افتراق داده شود. ناآرامی ناشی از درمان معمولاً طی چهار هفته از شروع یا افزایش دوز داروی مورد استفاده یا ناشی از قطع و کاهش دوز دارو است (۴).

لرزش وضعیتی عارضه شایع دیگری ناشی از مصرف داروهای روان‌گردان است و حرکات منظم غیرارادی در گروهی از عضلات آنتاگونیست است که می‌تواند در سر، صورت، فک، صدا، زبان، تنه یا اندام ظاهر شود (۵، ۶). برای درمان ناآرامی و ترمور وضعیتی در کنار اقداماتی از قبیل تجویز حداقل مقدار ممکن داروی روان‌گردان، انتخاب داروی مناسب‌تر و پرهیز از مصرف کافئین، استفاده از پروپرانولول، انتخاب دارویی بسیار مناسبی است (۳).

پروپرانولول عوارضی از قبیل کاهش ضربان قلب، کاهش فشار خون، نارسایی احتقانی قلب در افرادی که کارکرد قلبی مختل دارند، تشدید کاهش قند خون در بیماران دیابتی و دیگر عوارضی از قبیل سستی، خستگی، ملال، کابوس و افسردگی دارد (۳).

طبق تحقیقات نویسنده، در موارد گزارش شده توسط FDA، در مطالعه‌ای روی ۲۱۹۱ فردی که پروپرانولول مصرف می‌کردند، شش مورد افزایش اشتها دیده شده (۷)، ولی به افزایش وزن سه کیلوگرم طی دو هفته اشاره‌ای نشده است و این گزارش به معرفی موردی می‌پردازد که دچار چنین عارضه‌ای شده بود.

گزارش مورد

بیمار خانم ۴۲ ساله‌ای است که بر اساس مصاحبه بالینی بر اساس معیارهای تشخیصی چهارمین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی با تشخیص اختلال اضطراب فراگیر و اختلال وسواسی جبری تحت درمان با داروهای سرتالین ۱۰۰ میلی‌گرم صبح و عصر و ترازودون ۵۰ میلی‌گرم و هالوپریدول نیم میلی‌گرم شبانه قرار گرفت. چهار ماه بعد از شروع درمان و بهبود نسبی، بیمار از لرزش دست‌ها و احساس بی‌قراری شکایت داشت. علاوه بر بررسی آزمایش‌های تیروئیدی

و معاینات نورولوژیک لازم با تشخیص ناآرامی و لرزش ناشی از مصرف دارو تحت درمان پروپرانولول صبح و عصر قرار گرفت و میزان دارو تدریجاً به ۲۰ میلی‌گرم صبح و عصر افزایش یافت. وزن بیمار قبل از شروع پروپرانول ۶۵ کیلوگرم و شاخص توده بدنی وی ۲۳/۹ کیلوگرم بر مترمربع بود. در شرح حال قبلی سابقه‌ای از افزایش اشتها وجود نداشت. بیمار بعد از دو هفته در حالی که عوارض لرزش دست‌ها و بی‌قراری مقداری کمتر شده بود، از افزایش شدید اشتها و افزایش وزن (سه کیلوگرم در طی دو هفته) شکای کرد و خودش بعد از دو هفته پروپرانولول را قطع و مراجعه کرده بود. مجدداً با رضایت خودش دارو شروع شد و بعد از یک هفته با شکایت از افزایش غیرقابل کنترل اشتها و پرخوری میزان قبل از شروع پروپرانولول بازگشت.

بحث

شواهدی بیان می‌کند، افراد با بیماری روان‌پزشکی جدی در معرض خطر ابتلا به افزایش وزن و چاقی قرار دارند و افزایش وزن نه تنها از نظر ظاهری برای بسیاری از افراد ناخوشایند است، بلکه فرد را در معرض ابتلا به دیابت نوع دو، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی قرار می‌دهد (۸، ۹). این مسئله می‌تواند ناشی از سبک زندگی ناسالم، فعالیت کمتر، عوارض مصرف دارو و تأثیر متفاوت داروها بر گیرنده‌ها باشد. سه زیرگروه مشخص گیرنده بتا وجود دارد: گیرنده نوع یک بتا گیرنده قلبی و هدف داروی بتا بلوکر است؛ گیرنده نوع دو بتا در ماهیچه‌های اسکلتی و رحم و هدف آگونیست‌های بتای پرونکودیلاتورها است و گیرنده نوع سه بتا که در بافت چربی وجود دارد، به‌خصوص در پاسخ به نور اپی نفرین سوخت‌وساز انرژی بدن را تأمین می‌کند (۱۰) و شواهدی وجود دارد که تفاوت ژنتیکی این گیرنده در شروع چاقی مؤثر است (۱۱). پروپرانولول نیز که آنتاگونیست چربی‌دوست گیرنده بتا است و اثرات جانبی متابولیک روی الگوی لیپید یا

حساسیت به انسولین دارد (۱۲)، از مؤثرترین درمان‌ها در بهبود لرزش وضعیتی و ناآرامی حاد ناشی از مصرف داروهای روان گردان است (۱۳، ۱).

مصرف این دارو نیز با عوارضی همراه است ولی عارضه افزایش وزن ناشی از مصرف آن، چندان مورد توجه قرار نگرفته است. هرچند در بعضی مطالعات به عارضه افزایش وزن ناشی از مصرف درازمدت پروپرانولول اشاره شده است (۱۴، ۱۵). FDA نیز گزارش می‌کند، در مطالعه‌ای روی ۲۱۹۱ فردی که پروپرانولول مصرف می‌کردند، شش مورد افزایش اشتها دیده شده است (۷). در یک بررسی مورد-شاهدی بر روی ۳۸۳۷ زن و مردی که ۲۱ روز بعد از سکت قلبی تحت درمان پروپرانولول و دارونما قرار گرفتند، دیده شد که گروه مورد آزمایش طی چهار ماه پیگیری دچار یک میانگین افزایش وزن ۲/۳ کیلوگرم نسبت به گروه شاهد بودند (۱۶). همچنین در یک مطالعه بعد از مصرف بتا بلوکر در مقایسه با دیگر داروهای ضد فشارخون طی ۶ تا ۱۲ ماه، افزایش وزن ۰/۵ تا ۳/۵ کیلوگرمی گزارش شد (۱۷). علت این افزایش وزن می‌تواند ناشی از تأثیر بتابلوکر بر متابولیسم انرژی باشد؛ به طوری که نتایج چند تحقیق نشان می‌دهد، در اثر مصرف بتابلوکر، مصرف انرژی توتال بدن ۴ تا ۹ درصد و میزان متابولیسم پایه در بیماران چاق با فشارخون بالا تا ۱۲ درصد کاهش می‌یابد و همچنین یک کاهش ۲۵ درصدی در پاسخ ترموزنیک بدن به غذا ایجاد می‌شود که این کاهش می‌تواند یک افزایش وزن ۱ تا ۳/۵ کیلوگرم را ایجاد کند (۱۸، ۱۹)؛ ولی تاکنون طبق گزارش FDA به ایجاد افزایش اشتها و افزایش سه کیلوگرمی وزن طی دو هفته از مصرف پروپرانولول اشاره‌ای نشده است. در این

گزارش خانمی که برای درمان بی‌قراری حاد و لرزش وضعیتی ناشی از دارو تحت درمان پروپرانولول ۴۰ میلی گرم روزانه قرار گرفت، طی دو هفته از مصرف دارو دچار افزایش اشتهای شدید و به دنبال آن افزایش وزن سه کیلوگرمی شد که با قطع دارو عارضه رفع شد. این عارضه افزایش اشتها با مصرف داروی سرتالین و ترازودون و مقدار پایین هالوپریدول از سوی بیمار قابل توجه نبود، زیرا بیمار از چهار ماه قبل تحت درمان این داروها بود و طی این مدت هیچ گونه تغییر وزنی در ملاقات پیگیری توسط پزشک نداشت. عارضه افزایش اشتها بعد از شروع پروپرانولول ایجاد شده بود.

علت بروز این افزایش وزن شدید در این بیمار، جدا از اثرات مستقیم پروپرانولول بر متابولیسم بدن و کاهش مصرف انرژی توتال، می‌تواند با حساسیت فردی و فرد ویژه این شخص تا حدودی توجیه شود. همچنان که مطالعه‌ای افزایش وزن ناشی از پروپرانولول را با مطالعه پاسخ کلی فارماکودینامیک فرد و تأثیر فاکتورهای دیگری از قبیل گسترش تشکیل متابولیت فعال ۴- هیدروکسی پروپرانولول مربوط دانسته است (۲۰). همچنین اشاره شده است، گیرنده‌های نوع ۱، ۲ و ۳ بتا که در بافت چربی قرار دارند، از طریق آدنوزین مونو فسفات حلقوی باعث افزایش سوخت و ساز چربی می‌شوند، ولی در اثر مصرف داروهای مسدودکننده این گیرنده‌ها، سوخت و ساز چربی دچار تأخیر می‌شود و این زمینه افزایش وزن فرد را فراهم می‌کند (۲۱، ۲۲) که شدت آن در افراد مختلف متفاوت است و لازم است که این تغییرات فرد ویژه در احتمال بروز افزایش اشتهای ناشی از مصرف پروپرانولول در تحقیقات آینده مدنظر قرار گیرد.

References

1. Lambert MT, Trutia C, Petty F. Extrapyramidal adverse effects associated with sertraline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(5):741-748.
2. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *The Lancet Neurology*. 2005;4(12):866-876.
3. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry, behavioral science and clinical

- psychiatry. 8thed. New York: Lippincott Willa and Wilkins; 2010.
4. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale—revisited. *J Psychopharmacol.* 2003;17(4):365–370.
 5. Sandroni P, Young RR. Tremor: classification, diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 1994;50(7):1505–1512.
 6. Hallet M. Classification and treatment of tremor. *JAMA.* 1991;266(8):1115–7.
 7. Review: could Propranolol cause Increased appetite?. *eHealthMe*; 2014. Available from: <http://www.ehealthme.com/ds/propranolol+hydrochloride/appetite+increased>
 8. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999; 282(16):1523–1529,.
 9. Li F, Fisher KJ, Harmer P. Prevalence of overweight and obesity in older U.S. adults: estimates from the 2003 Behavioral Risk Factor Surveillance System survey. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005; 53(4):737–739.
 10. Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the beta₃-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci.* 1996;17(10):373–381.
 11. Strosberg AD. Association of beta₃-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;18(12): 449-455.
 12. Gjesing AP, Andersen G, Burgdorf KS, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Hansen T, et al. Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7808 white subjects. *Diabetologia.* 2007; 50(3): 563–568.
 13. Rössner S, Taylor CL, Byington RP, et al. Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J.* 1991;121(2Pt 2):707–715.
 14. Sharma, AM. Pischon T. Hardt S, et al. Hypothesis: β -Adrenergic Receptor Blockers and Weight Gain. A Systematic Analysis. *Hypertention.* 2001; 37(2): 250-254.
 15. Buemann B, Astrup A, Madsen J, Christensen NJ. A 24-h energy expenditure study on reduced-obese and nonobese women: effect of beta-blockade. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(4):662–670.
 16. Rossner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ.* 1990;300:902–903.
 17. Kaplan NM. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. *Hypertension.* 1992;19(suppl I):I-116–I-118.
 18. Acheson K, Jequier E, Wahren J. Influence of beta-adrenergic blockade on glucose-induced thermogenesis in man. *J Clin Invest.* 1983;72:981–986.
 19. Davis BR, Oberman A, Blafox MD, Wassertheil Smoller S, Hawkins CM, Cutler JA, Zimbaldi N, Langford HG. Effect of antihypertensive therapy on weight loss: the Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension.* 1992;19(4):393–399.
 20. Bowman SL, Hudson SA, Simpson G, Munro JF, Clements JA. A comparison of the pharmacokinetics of propranolol in obese and normal volunteers. 1986; 21(5): 529-532.
 21. Bradford B. Lowell and Eric S. Bachman. β -Adrenergic Receptors, Diet-induced Thermogenesis, and Obesity. *J Biol Chem.* 2003; 278:29385-29388.
 22. Lowell BB, Flier JS. Brown Adipose Tissue, β 3-Adrenergic Receptors, and Obesity. *Annu Rev Med.* 1997; 48:307–16.