

Agnieszka Permoda-Osip, Jan Jaracz, Janusz Rybakowski

Wystąpienie ostrych objawów przerostu gruczołu krokowego w przebiegu leczenia wenlafaksyną

The onset of acute symptoms of prostatic hyperplasia in the course of venlafaxine treatment

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

W pracy opisano przypadek 55 letniego mężczyzny leczonego z powodu epizodu depresji, u którego po zastosowaniu 150 mg wenlafaksyny wystąpiły trudności w oddawaniu moczu, zwężenie strumienia moczu i uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza. Przeprowadzona diagnostyka urologiczna potwierdziła obecność łagodnego przerostu gruczołu krokowego o bezobjawowym przebiegu do czasu zastosowania wenlafaksyny. Po zmianie leku na selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) działania niepożądane ustąpiły. Omówiono mechanizmy receptorowe, które mogą powodować zaburzenia oddawania moczu w przebiegu leczenia wenlafaksyną. Wystąpienie zaburzeń w oddawaniu moczu u mężczyzn leczonych lekami o działaniu noradrenergicznym powoduje konieczność diagnostyki w kierunku chorób prostaty.

Summary

In this paper a case of 55-years male patient who suffered from urinary hesitancy, weak urinary stream, and a filling of incomplete emptying after administration of 150 mg of venlafaxine due to depressive episode was reported. The careful urologic examination confirmed the diagnosis of benign prostatic hyperplasia with asymptomatic course before the onset of treatment with venlafaxine. These symptoms disappeared after switching an antidepressant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor. The possible mechanisms responsible for urinary hesitancy in the course of treatment with venlafaxine were discussed. The appearance of urinary hesitancy in male patients treated with noradrenergic antidepressive drugs is the indication for careful urologic evaluation to rule out or confirm the prostatic disease.

Słowa kluczowe: łagodny przerost prostaty, wenlafaksyna, zaburzenia oddawania moczu
Key words: benign prostatic hyperplasia, venlafaxine, urinary hesitancy

Wstęp

Zaburzenia ze strony układu moczowego, głównie zatrzymanie moczu lub trudności w jego oddawaniu, są stosunkowo częstym działaniem niepożądanym podczas stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Efekt ten związany jest z powinowactwem tej grupy leków do receptorów muskarynowych.

Z tego powodu zastosowanie TLPD w leczeniu depresji u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego jest przeciwwskazane. Wprowadzenie leków nowej generacji o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (NA) (reboksetyna) oraz serotoniny (5HT) i noradrenaliny (wenlafaksyna, milnacipran), które nie wykazują istotnego klinicznie powinowactwa do receptorów muskarynowych zmniejszyło działania niepożądane związane z efektem cholinolitycznym. Niektóre z leków o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (milnacipran) oraz noradrenaliny (reboksetyna) u kilku procent leczonych chorych powodować mogą trudności w oddawaniu moczu (Massana i in. 1998, Montgomery i in. 1996, Mucci i in. 1997).

Wenlafaksyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny. Mimo, iż nie wykazuje wpływu na receptory muskarynowe (Moyer i in. 1984, Horst i Preskorn 1998, Muth i in. 1991) to podawana w dawce 150 mg na dobę, u 15% leczonych chorych spowodowała antycholinergiczne działania niepożądane takie jak: suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia akomodacji oraz trudności w oddawaniu moczu (Dierick, 1996).

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ŁRGK) polega na zwiększeniu liczby komórek zrębu i trakcji gruczołowej. W przebiegu naturalnym schorzenia można odróżnić dwie fazy: patologiczną i kliniczną. Na pierwszą składa się etap mikro- i makroskopowy, przy czym rozrost mikroskopowy rozwija się u większości mężczyzn, zaś ok. 50% osiąga etap makroskopowy, który przejawia się powiększeniem gruczołu i związanym z tym wystąpieniem fazy klinicznej. Najczęściej objawia się ona częstomoczem, koniecznością oddawania moczu w nocy, zwiększeniem strumienia moczu, gwałtownym parciem na mocz, wydłużeniem czasu mikcji. Skurcz włókien mięśniowych gładkich zrębu stercza, sterczowego odcinka cewki i okolic ujścia wewnętrznego cewki regulowany jest poprzez unerwienie współczulne i związany z wydzielaniem noradrenaliny oraz jej wpływem na receptory noradrenergiczne alfa 1A (2). Spowodowany tym zwiększony napływ jonów wapnia wywołuje wzrost napięcia w obrębie cewki gruczołu krokowego, co przyczynia się do utrudniania odpływu moczu (13).

W pracy przedstawiono opis przypadku mężczyzny, u którego po zastosowaniu wenlafaksyny wystąpiły zaburzenia oddawania moczu, będące przejawem wcześniej bezobjawowego BPH.

Opis przypadku

Pacjent lat 55, leczony psychiatrycznie od 2 lat z powodu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu drugiego. Podczas pierwszego epizodu depresji leczony w Klinice Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (paroksetyna w dawce 20 mg/d). W trakcie leczenia ambulatoryjnego wystąpił epizod hipomanii i z tego powodu zastosowano walproinian sodu w dawce 1000 mg oraz olanzapinę 5 mg na dobę. Po wyrównaniu stanu psychicznego kontynuowano kurację profilak-

tyczną pochodnymi kwasu walproinowego. Po półrocznym okresie pełnej remisji pacjent został ponownie hospitalizowany z powodu epizodu depresji ciężkiej. Rozpoczęto podawanie wenlafaksyny w dawce 75 mg na dobę, którą po kilku dniach zwiększono do 150 mg. W następnych dniach pacjent zgłosił skargi na częstsze oddawanie moczu, także w nocy, gwałtowne parcie na mocz, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza, wydłużenie czasu mikcji i zwięźnienie strumienia moczu. Dane z wywiadu nie potwierdziły występowania podobnych dolegliwości wcześniej, chory nie był też diagnozowany w kierunku łagodnego przerostu stercza. Po wykonaniu badań laboratoryjnych, badania ogólnego i posiewu moczu wykluczono infekcję układu moczowego. Wykonane usg jamy brzusznej nie wykazało zmian narządów jamy brzusznej, stwierdzono natomiast powiększenie gruczołu krokowego (wymiary $3,5 \times 4$ cm), który wyraźnie uwypuklał się do pęcherza moczowego o prawidłowej echogenności. Zalecono konsultację urologiczną, podczas której w badaniu per rectum stwierdzono powiększony stercz, o gładkich ścianach, symetryczny. W badaniu usg: stercz wielkości ok. 60 ml. Dg.: Cechy przerostu gruczołowego I stopnia. Zalecono Tadenan 2×1 na dobę, Odstawiono wenlafaksynę i rozpoczęto podawanie leku z grupy selektywnych inhibitorów serotoniny. Dolegliwości ze strony układu moczowego ustąpiły w drugiej dobie od odstawienia leku.

Omówienie

W opisanym przypadku istnieje wyraźny związek między rozpoczęciem podawania wenlafaksyny i ujawnieniem się objawów BPH oraz zaprzestaniem jej podawania i ustąpieniem objawów.

Zaburzenia w oddawaniu moczu podczas stosowania wenlafaksyny opisywano rzadko. W metaanalizach badań skuteczności i tolerancji leku w różnych populacjach chorych na depresję nie opisywano działań niepożądanych ze strony układu moczowego (Entsuach, 1995). Jedynie Dierick i in. (1996) wymieniają zatrzymanie moczu oraz trudności w jego oddawaniu jako jeden z cholinolitycznych objawów niepożądanych, które obserwowano u 15% chorych w grupie 153 chorych leczonych ambulatoryjnie wenlafaksyną w dawce 75–150 mg na dobę. Opublikowano także pojedyncze opisy przypadków zatrzymania moczu podczas łącznego stosowania wenlafaksyny i fluoksetyny (Benazzi, 1998).

Występowanie objawów cholinolitycznych w przebiegu leczenia wenlafaksyną wynikać może z bezpośredniego oddziaływania leku na receptory muskarynowe. Z uwagi na bardzo słabe powinowactwo leku do receptorów muskarynowych ten mechanizm wydaje się mało prawdopodobny. Bardziej prawdopodobny wydaje się pośredni wpływ układu noradrenergicznego na układ cholinergiczny. Wenlafaksyna podawana w dawce 75 do 150 mg poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) i zwiększenie przekaźnictwa noradrenergicznego wywiera wpływ na układ autonomiczny powodując zwiększenie ciśnienia tętniczego, skurcz naczyń żylnych oraz zwiększenie średnicy źrenicy (Horst i Preskorn, 1998).

Neurony wywodzące się z jąder noradrenergicznych hamują jądra cholinergiczne w pniu mózgu, co powoduje obwodowe objawy antycholinergiczne, na przykład zahamowanie wydzielania śliny (Szabadi i in. 1998).

Pęcherz moczowy unerwiony jest poprzez włókna sympatyczne i parasympatyczne. Największa ilość receptorów muskarynowych znajduje się w trzonie pęcherza i jego podstawie oraz bliższej części cewki. Receptory alfa adrenergiczne znajdują się głównie w podstawie i szyi pęcherza oraz w torebce i zrębie stercza, a także w bliższej części cewki. Aktywacja receptorów alfa_{1A}-adrenergicznych, powoduje skurcz zwieracza oraz rozkurcz mięśnia wypieracza, co hamuje opróżnienie pęcherza. Natomiast aktywacja receptora muskarynowego wywołuje efekt odwrotny, umożliwiając opróżnienie pęcherza. Istotny jest także fakt, że receptory alfa_{1A}-adrenergiczne hamują uwalnianie acetylocholin, co prowadzi do utrudnienia oddania moczu. Stosowane w leczeniu zaburzeń mikcji w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego leki blokujące receptory adrenergiczne alfa_{1A} (prazosyna), poza zahamowaniem rozkurczu zwieracza, powodują także zwiększenie wydzielania acetylocholin, co powoduje stymulowanie mięśnia wypieracza. Wynika z tego, że leki przeciwdepresyjne o działaniu antycholinergicznym (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) oraz leki o działaniu noradrenergicznym (reboksetyna, wenlafaksyna, milnacipran) powodować mogą utrudnienia w oddawaniu moczu. Zastosowanie tamsulozyny, obwodowego antagonisty receptora adrenergicznego alfa_{1A} spowodowało ustąpienie zaburzeń oddawania moczu będących działaniem niepożądanym u dwóch chorych leczonych reboksetyną. Potwierdza to udział nadmiernej stymulacji receptora alfa_{1A}-adrenergicznego w powstawaniu zaburzeń oddawania moczu podczas stosowania leku hamującego wychwyty zwrotny noradrenaliny (Demyttenaere i Huygens, 2002).

Z przedstawionego opisu przypadku wynika, że u mężczyzn, u których podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych o działaniu noradrenergicznym wystąpiły objawy niepożądane ze strony układu moczowego konieczna jest diagnostyka w kierunku łagodnego rozrostu prostaty.

Piśmiennictwo

1. Benazzi F.: Urinary retention with venlafaxine-fluoxetine combination. *Hum. Psychopharmacol.* 1998, 13, 139–140.
2. Borówka A.: Łagodny rozrost stercza. *Postępy medycyny. Farm Pol.* 1996, 52, (12) 531–46.
3. Chłosta P., Antoniewicz A., Borówka A.: Możliwości farmakologicznego leczenia łagodnego przerostu stercza. *Przewodnik Menedżera Zdrowia* 2001, 1(8): 66–75.
4. Darda-Ledzion L., Członkowska A.: Zaburzenia dolnych dróg moczowych w schorzeniach neurologicznych. *Terapia*, 2002, 3 (4) 121.
5. Demyttenaere K., Huygens R.: Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002 12, 337–41.
6. Dierick M., Ravizza L., Realini R., Martin A.: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat.* 1996, 20, 57–71.

7. Entshuah A.R., Rudolph R.L., Chitra R.: Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: A meta-analysis. *Psychopharmacol. Bull.* 1995, 31, 759–766.
8. Horst W.D., Preskorn S.H.: The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1998, 9, 293–302.
9. Kirby R., McConnell J.: Łagodny rozrost gruczołu krokowego. *Via Medica*, Gdańsk. 2003.
10. Klamerusm K.J., Maloney K., Rudolph R.L.: Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethylmetabolite. *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32, 141–144.
11. Massana J.: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficiency and tolerability. *J. Clin. Psychiatry*. 1998, 59, (suppl.14), 8–10.
12. Montgomery S.A., Prost J.F., Solles A., Briley M.: Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11, (suppl. 4), 47–51.
13. Moyer J., Muth E., Haskins J., Lappe R., Sigg E.: In vivo antidepressant profile of the novel bicyclic compounds W-45, 030 and Wy-45, 881. *Society for Neuroscience Abstract* 1984, 10, 261.
14. Mucci M.: Reboxetine a review of antidepressant tolerability. *J. Psychopharmacol.* 1997, 11, suppl. S33–S37.
15. Muth E., Haskins J., Moyer J., Husbands G., Nilsen S., Sigg E.: Antidepressants biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45, 030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol.* 1986, 35, 4493–4479.
16. Rudziszewski P. i in.: Leczenie farmakologiczne nietrzymania moczu. *Terapia.* 2004, IV, 4.
17. Rybakowski J., Jaracz J.: Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego; *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2000, 1, 3–16.
18. Shapiro E, Lepor H: Patophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22 (2): 285–90.
19. Szabadi E., Bradshaw C.M., Boston P.F., Langley R.W.: The human pharmacology of reboxetine. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, (suppl. 1) 3–12.