

## Milnasipran Tedavisine Bağlı Ani Gelişen Prostatizm: Bir Olgu Sunumu

Dr. Abdullah AKPINAR<sup>1</sup>

### Özet / Abstract

Milnasipran; serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alınımını iki yönlü bloke ederek etki gösteren, major depresyon tedavisinde kullanılan, ağız yoluyla uygulanan, güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır.

Prostatizm; üretraya baskı veya üretradaki tıkanma sebebiyle ortaya çıkan bulgular topluluğudur. İdrar kalınlığında azalma, zorlu idrar yapımı, idrarın ileri atımında bozukluk, idrara başlarken bekleme, idrar sonunda damlama, idrarı tam boşaltamama hissi ve nadiren idrar retansiyonu belli başlı bulgulardır.

Otuz sekiz yaşında, erkek hastaya major depresyon tanısı ile günlük iki doz 25 mg'lık milnasipran tedavisi düzenlendi. İlacın ikinci 25 mg'lık dozu ardından hastada idrara başlarken bekleme, kesik kesik idrar yapma, idrar sonunda damlama, idrarın ileri atımında bozukluk, idrar kalınlığında azalma ve idrarı tam boşaltamama hissi gelişti. Geçmiş hastalık ve aile öyküsü saptanmadı. Eşlik eden bir hastalığın veya ilaç tedavisinin olmaması, fizik muayene, biyokimyasal ve radyolojik incelemelerde bu durumu açıklayacak bir patoloji tespit edilmemesi sebebiyle ani gelişen prostatizmin milnasipran tedavisine bağlı olarak geliştiği değerlendirildi.

Bu yazıda milnasiprana bağlı ani gelişen prostatizm olgusu incelenmiştir. Hekimler bu muhtemel yan etki konusunda dikkatli olmalıdır. Hastalar bu yan etki açısından değerlendirilmelidir. Milnasipranın bu yan etkileri dolayısıyla idrar kaçırma bozukluklarının tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Milnasipran; prostatizm; yan etki

### **SUMMARY: Acute Prostatism Associated With Milnacipran Therapy: A Case Report**

*Milnacipran is a dual serotonin (5-HT) and noradrenaline (NA) reuptake inhibitor. Milnacipran is an orally administered drug and indicated for the treatment of major depressive disorder. It is a safe and well tolerated drug for use in daily clinical practice.*

*Prostatism; a symptom complex resulting from compression or obstruction of the urethra symptoms include diminution in the calibre and force of the urinary stream, hesitancy in initiating voiding, inability to terminate micturition abruptly, sensation of incomplete bladder emptying and rarely urinary retention.*

*A 38 year old male patient with major depression was prescribed milnacipran 25 mg bid. Within 24 hours after with the second dose the patient developed hesitancy in initiating voiding, intermittency, terminal dribbling, projection disability, calibration disability and incomplete emptying. Due to these side effects patient has discontinued the drug. These side effects regress and disappeared within 24 hours. He had no past and familial history of any illness. Since there was neither a concomitant medication nor a medical illness, in addition to the absence of physical, laboratory and radiological evidence of a possible cause for acute prostatism an association between milnacipran was suggested.*

*In this report, we identify clinical characteristics of milnacipran induced acute prostatism. Physicians should be aware of this possible adverse effect. Patients should be informed about these signs and symptoms. Although milnacipran may cause on urinary complaints, this side effect may be useful for patients urine incontinency.*

**Key Words:** Milnacipran; prostatism; side effect.

Geliş Tarihi: 18.01.2009 – Kabul Tarihi: 12.05.2009

<sup>1</sup>Uzm., Sarıkamış Askeri Hastanesi Psikiyatri Bl., Kars.  
Dr. Abdullah Akpınar, e-posta: [abdakpinar@hotmail.com](mailto:abdakpinar@hotmail.com)

## GİRİŞ

Milnasipran serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alınımını iki yönlü bloke eder. Serotonin ve noradrenaline eşit olarak etki eder (Puozzo ve Leonard 1996). Kolinerjik (muskarinik),  $\alpha$  adrenerjik veya H<sub>1</sub> histaminerjik reseptörlere afinitesi yoktur. D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörler, benzodiazepin ve opioid reseptörlerine de afinitesi yoktur (Puozzo ve ark. 2002). Serotonin ve noradrenalin reseptörlerine etkisinden dolayı tedavideki etkileri trisiklik antidepresanlara benzerdir. Buna karşın diğer reseptörlere etki etmemesi ile belirgin düşük yan etki profili bulunmaktadır (Kasper ve ark. 1996, Milan ve ark. 2000, Stahl ve ark. 2005). Major depresyonda etkindir (Lopez ve ark. 1996, Puech ve ark. 1997, Sechter ve ark. 2004). Hızla emilir ve yarı ömrü 8 saattir, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşınca dek günde iki defa kullanımı önerilir (Puozzo ve ark. 1996). Sitokrom P 450 enzimleri ile etkileşimi bulunmamaktadır (Sawada ve Ohtomi 2001, Stahl ve ark. 2005). En sık yan etkileri; bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu, insomnia, baş dönmesi ve terlemedir (Lopez ve ark. 1996).

Prostatizm, üretraya baskı veya üretradaki tıkanma sebebiyle ortaya çıkan bulgular topluluğudur. En yaygın sebebi prostatın büyümesidir. İdrar kalınlığında azalma, zorlu idrar yapımı, idrarın ileri atımında bozukluk, idrara başlarken bekleme, idrar sonunda damlama, idrarı tam boşaltamama hissi ve nadiren idrar retansiyonu belli başlı bulgulardır (McConnell ve ark. 1991, Ruiz Cerda 2006). Bu bulgular şiddetli olmadıkça genellikle tolere edilebilmektedir. Prostatizm yaşam kalitesini bozucu etkilerinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur (Irwin ve ark. 2006). Farmakolojik ajanlardan; opiatlar, antihistaminikler,  $\alpha$ -adrenerjik agonistler, ganglion blokerleri, fenotiazinler, monoamin oksidaz inhibitörlerinin hem birincil hem de tetikleyici etkisi ile prostatizm belirtileri ortaya çıkabilmektedir (Cardoza 1997).

İlaç prospektüsünde milnasipran kullanan hastalarda plasebo alan hastalara göre dizürinin daha sık görüldüğü, prostat hipertrofisi ve diğer mesane boşaltılmasını engelleyen durumlarda işeme güçlükleri yönünden yakından takibinin gerekli olduğu bildirilmiştir.

Milnasipran ile ilişkili ani başlangıçlı prostatizm bulguları herhangi bir klinik çalışmada daha önceden tanımlanmamıştır. Bu olgu sunumunda, milnasipran kullanımından sonra ortaya çıkan ani başlangıçlı prostatizm olgusu bildirilmektedir.

## Olgu

38 yaşında erkek hasta, depresyon tedavisi için uygulanan günlük 2x25 mg milnasipran tedavisinin ardından idrara başlarken bekleme, kesik kesik idrar yapma, idrar sonunda damlama, idrarın ileri atımında bozukluk, idrar kalınlığında azalma ve idrarı tam boşaltamama hissi ile başvurdu. Bulguların milnasipranın ikinci 25 mg'lık dozunu aldıktan sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıktığı saptandı. Hasta tarafından bu yan etkilerin gelişmesine bağlı olarak günlük devam dozu kullanılmamış ve ilacın kesilmesinin ardından 24 saat sonra bulgular gerileyerek kaybolmuştur.

Hastanın öyküsünde batın veya ürolojik operasyonu, ek ilaç kullanımı, geçmiş hastalık ve aile hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Hastanın vital bulguları ve laboratuvar sonuçları normal sınırlarda saptanmıştır. Fizik muayenesinde belirgin bir bulguya rastlanmamıştır. Batın ultrasonografi ve batın grafisinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Klinik, labaratuvar ve radyolojik bulguların yokluğunda ani gelişen prostatizmin milnasipran kullanımı ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.

## TARTIŞMA

Milnasipranın serotonin ve noradrenalin reseptörüne etkisinden dolayı tedavideki etkileri trisiklik antidepresanlara benzemekte, diğer reseptörlere etki etmemesi ile belirgin düşük yan etki profili bulunmaktadır (Kasper ve ark. 1996, Milan ve ark. 2000, Stahl ve ark. 2005). En sık yan etkileri; bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu, insomnia, baş dönmesi ve terlemedir. Bu etkiler genellikle hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir (Lopez ve ark. 1996). Milnasipran tolere edilebilirliği ve yan etkiler yönünden majör depresyon ve fibromiyalji sendromu tedavisinde iyi bir seçenektir (Spencer ve Wilde 1998, Owen 2008, Mease ve ark. 2008). Milnasipran major depresyon endikasyonu ile Avrupa ve Japonya da pazarlanmaktadır. Milnasipran ile ilgili yan etki çalışmaları az sayıdadır. Milnasipran ile ilişkili bildirilen olgu bildirimli yan etkiler; parkinsonizm (Muraoka ve ark. 2008), hipertansiyon (De Toledo Ferraz Alves ve ark. 2007), defekasyon sonrası ejekülasyon (Yoshida ve ark. 2004) ve akut hepatittir (de Widerspach-Thor ve ark. 2004). Milnasipran ile ilişkili ani başlangıçlı prostatizm bulguları herhangi bir klinik çalışmada daha önceden tanımlanmamıştır. Ürün bilgisinde ürolojik sistem ile ilgili olası yan etkileri; dizürü ve nadiren üriner retansiyon olarak bildirilmiştir. Prostat hipertrofisi ve diğer mesane boşaltılmasını engelleyen durumlarda miksiyon bozuklukları yönünden yakından takibinin gerekli olduğu bildirilmiştir.

Prostatizm bulguları; opiatlar, antihistaminikler,  $\alpha$ -adrenerjik agonistler, ganglion blokerleri, fenotiazinler, monoamin oksidaz inhibitörlerinin hem birincil hem de tetikleyici etkisi ile ortaya çıkabilmektedir. Bu bulgular; antikolinergik uyarımın etkisi ile mesane kasının gevşemesi ve adrenerjik uyarımın etkisi ile üretral sfinkter kasının kasılması ile ilişkilendirilmektedir (Cardoza 1997). Prostatizm, bir serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin (Thor ve Katofiasc 1995) ve bir selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olan reboksetinde de bildirilmiştir (Holm ve Spencer 1999). Bununla birlikte serotonin geri alım inhibitörlerinde prostatizm yan etkisi bildirilmemiştir. Bu bilgiler eşliğinde milnasipranın prostatizm yan etkisinin, noradrenalin geri alımını inhibe etmesi sonucu oluşan adrenerjik uyarım ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu vakada olduğu gibi bu yan etkiler şiddetli düzeyde olabilir ve tedaviyi sürdürmede engel teşkil edebilir. Bu yan etkisine karşın nörolojik bozukluğu olan hastalarda günlük idrar yapım

sıklığını azaltarak ve mesane kapasitesini artırarak yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir (Sakakibara ve ark. 2008). Milnasipranın prostatizm etkisi ve mesane kapasitesini artırıcı etkisi göz önüne alındığında idrar kaçırma ve idrar tutma güçlüğüne eşlik ettiği bozuklukların tedavisinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

## SONUÇ

Milnasipran depresyon tedavisinde kullanılan güvenilir ve etkili bir antidepresandır. Bugüne kadar farklı sistemlerle ilişkili yan etkiler bildirilmesine karşın prostatizm yan etkisi daha evvel bildirilmemiştir. Bu yan etki sebebiyle tedavinin devamlılığı bozulabilmektedir. Özellikle beraberinde prostat hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Henüz doğruluğu ispatlanmasa da bu yan etki dolayısıyla milnasipran idrar kaçırma sorunu olan hastalarda olumlu sonuçlar verebilir. Bu önerinin doğruluğu için ileri çalışmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

- Cardozo L (1997) Voiding Difficulties and Retention. *Urogynecology*, 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 305–320.
- De Toledo Ferraz Alves TC, Guerra de Andrade A (2007) Hypertension induced by regular doses of milnacipran: a case report. *Pharmacopsychiatry*, 40:41-42.
- De Widerspach-Thor A, Dubois F, Bacq Y ve ark. (2004) Acute hepatitis associated with milnacipran treatment. *Gasroenterol Clin Biol*, 28:191-192.
- Holm KJ, Spencer CM (1999) Reboxetine: a review of its use in depression. *CNS Drugs*, 12:65–83.
- Kasper S, Pletan Y, Solles A ve ark. (1996) Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results. *Int Clin Psychopharmacol*, 11 (suppl 4): 35–39.
- Lopez IJ, Guelfi JD, Pletan Y ve ark. (1996) Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 11(Suppl 4):41-46.
- McConnell JD (1991) The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl*, 12:356-363.
- Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM ve ark. (2008) The Efficacy and Safety of Milnacipran for Treatment of Fibromyalgia. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Rheumatol*, Dec 15.
- Millan MJ, Lejeune F, Gobert A ve ark. (2000) Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol*, 14:114-138.
- Muraoka T, Oku E, Sugataka K ve ark. (2008) A case of severe parkinsonism associated with short-term treatment with milnacipran. *Clin Neuropharmacol*, 31:299-300.
- Owen RT (2008) Milnacipran hydrochloride: its efficacy, safety and tolerability profile in fibromyalgia syndrome. *Drugs Today (Barc)*, 44:653-660.
- Puech A, Montgomery SA, Prost JF ve ark. (1997) Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:99-108.
- Puozzo C, Leonard BE (1996) Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*, 11(Suppl 4):15-27.
- Puozzo C, Panconi E, Deprez D ve ark. (2002) Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*, 17 (Suppl 1):25-35.
- Ruiz Cerda JL (2006) Use of antimuscarinics in patients with lower urinary tract symptoms for BPH and overactive bladder. *Actas Urol Esp*, 30:849-855.
- Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T ve ark. (2008) Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases: a urodynamic assessment. *Urol Int*, 81:335-339.
- Sawada Y, Ohtani H (2001) Pharmacokinetics and drug interactions of antidepressant agents. *Nippon Rinsho*, 59:1539-1545.
- Sechter D, Vandel P, Weiller E ve ark. (2004) A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord*, 83:233-236.
- Spencer CM, Wilde MI (1998) Milnacipran: a review of its use in depression. *Drugs*, 56:405–427.
- Stahl SM, Grady MM, Moret C ve ark. (2005) SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spects*, 10:732-747.
- Thor KB, Katofiasc MA (1995) Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther*, 274:1014–1024.
- Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H ve ark. (2004) Ejaculation after defecation without orgasm induced by milnacipran. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16:544.