

Wpływ finasterydu na czynność prostaty i jakość nasienia u psów

RAFAŁ STRZEŻEK, TOMASZ JANOWSKI, WOJCIECH BARAŃSKI

Katedra Położnictwa i Patologii Rozrodu Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. Oczapowskiego 14, 10-957 Olsztyn

Strzeżek R., Janowski T., Barański W.

Effect of finasteride on the functioning of the prostate gland and semen quality

Summary

The study was undertaken with the aim of determining the effect of the long-term administration of finasteride, a 5α -reductase inhibitor, on the functioning of the prostate gland, prostatic secretion and semen characteristics of adult male dogs. A significant reduction in the size of the prostate gland (approximately 50%) and volume of prostatic secretion was observed between the 7th and 12th week of finasteride treatment. Beside increased sperm concentration, no significant changes in semen quality were observed during finasteride administration. The effect of finasteride on the volume of prostatic secretion was fully reversible following cessation of treatment. Moreover, the recovery period of the prostatic size and sperm concentration was evident 5 weeks after treatment. The animal involved in the experiment did not suffer from abnormal sexual behavior.

Finasteride treatment appears to be an alternative method of benign prostatic hyperplasia therapy for breeding dogs.

Keywords: dog, benign prostatic hyperplasia, finasteride

Schorzenia gruczołu krokowego u psów samców są główną przyczyną zaburzeń układu rozrodczego, przy czym najczęściej spotykane to: łagodny rozrost, torbiele, bakteryjne zapalenia oraz nowotwory (9). Łagodny rozrost prostaty (BPH – benign prostatic hypertrophy), czyli nienowotworowe powiększenie gruczołu, występuje powszechnie u psów samców w średnim i starszym wieku (6). Prawdopodobną przyczyną powstawania tego schorzenia są zaburzenia przemian androgenów, zaś za główny mediator hyperplazji uważany jest dihydrotestosteron (1, 4-6). Leczenie łagodnego rozrostu prostaty polega generalnie na blokowaniu negatywnego wpływu androgenów na ten organ (2).

Finasteryd, pochodna 4-azasteroidu, jest wykorzystywany w leczeniu łagodnego rozrostu prostaty u mężczyzn (1, 3, 7, 10). Mechanizm działania finasterydu polega na blokowaniu enzymu 5α -reduktazy, odpowiedzialnego za konwersję testosteronu w jego formę aktywną – dihydrotestosteron (1, 3, 5, 6). Nieliczne dane piśmiennictwa wskazują na możliwość wykorzystywania tej substancji w leczeniu schorzeń prostaty u psów reproduktorów także w medycynie weterynaryjnej (6, 9, 10). W Polsce brak jest dotychczas porównywalnych badań.

Celem badań była ocena wpływu długotrwałego podawania finasterydu na wielkość gruczołu krokowego, skład i objętość wydzieliny prostaty, a także jakość nasienia oraz zachowanie płciowe psów samców.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na 14 psach mieszańcach w wieku od 2 do 10 lat, cechujących się stanem fizjologicznym lub niewielkiego stopnia rozrostem gruczołu krokowego. Zwierzęta były utrzymywane w boksach znajdujących się na terenie Katedry oraz raz dziennie karmione komercyjną suchą karmą (Friskies®). Miały zapewniony dostęp do wody *ad libitum*. Psy były stale pod pełną opieką weterynaryjną. Sześć samców otrzymujących finasteryd (MK-906; N-(2-methyl-2-propyl)3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide; Proscar®; Merck Sharp and Dohme) stanowiło grupę doświadczalną, natomiast 8 nieleczonej tworzyło grupę kontrolną. Zwierzęta do poszczególnych grup były przeznaczane losowo. Zwierzętom grupy doświadczalnej preparat w formie tabletek podawano *per os* w dawce 1 mg/kg m.c./dzień. Tabletki były wprowadzane do gardła za pomocą medycznego aplikatora. Masa ciała psów była kontrolowana raz w tygodniu. Preparat podawano przez 12 tygodni. Po tym okresie doświadczenie nadal kontynuowano, prowadząc obserwacje i badania kliniczne oraz laboratoryjne. Eksperyment przerywano dopiero po upływie dalszych 6 tygodni, kiedy gruczoł krokowy i wskaźniki nasienia wracały do stanu przed podawaniem preparatu. Łączny okres trwania doświadczenia, wliczając w to 3-tygodniowy okres poprzedzający aplikację leku, wynosił 22 tygodnie.

W obu grupach zwierząt co 7 dni wykonywano badanie kliniczne gruczołu krokowego, makro- i mikroskopową ocenę jakości nasienia oraz określano zachowanie płciowe psów.

Badanie kliniczne gruczołu krokowego. Obejmowało ono badanie rektalne prostaty za pomocą palca wskazującego wprowadzonego do prostnicy psa oraz badanie ultrasonograficzne mające na celu określenie zmian rozmiarów prostaty, prowadzone przy użyciu sondy endorektalnej „MERA” 5/7.5 MHz (aparat Pie Medical typ Scanner 260). Objętość prostaty obliczano używając formuły opisanej przez Juniewicza i wsp. (7), wg której objętość gruczołu krokowego ($V \text{ cm}^3$) = poprzeczna szerokość ($W \text{ cm}$) × strzałkowa długość ($L \text{ cm}$) × strzałkowa głębokość ($D \text{ cm}$).

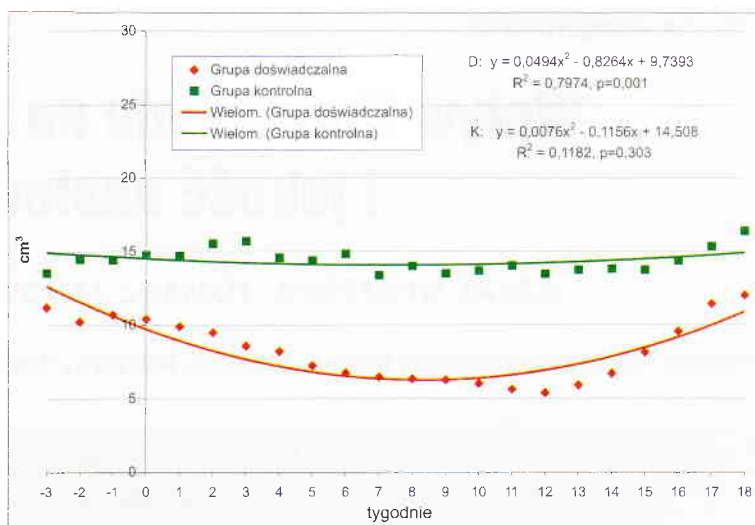
Makro- i mikroskopowa ocena jakości nasienia. Ejakulatory pobierano metodą masturbacji w obecności suki w cieczce. W trakcie ich uzyskiwania dokonywany był podział na dwie części – zawierającą frakcję I i II ejakulatu oraz zawierającą frakcję III, tzw. prostatową ejakulatu. Ocena części ejakulatu, zawierającej frakcję I + II, polegała na określeniu ich objętości, barwy, ruchliwości i koncentracji plemników. Natomiast wstępna ocena frakcji prostatowej dotyczyła określenia jej objętości i barwy. W sporadycznych przypadkach pobieranie ejakulatu nie było możliwe ze względu na brak suki w cieczce.

Ocena zachowania płciowych psów. Wykonywano ją poprzez prezentowanie suk w cieczce i ocenę odruchów płciowych poszczególnych samców. Szczególną uwagę zwracano na czas upływający od rozpoczęcia masturbacji do osiągnięcia pełnej erekcji.

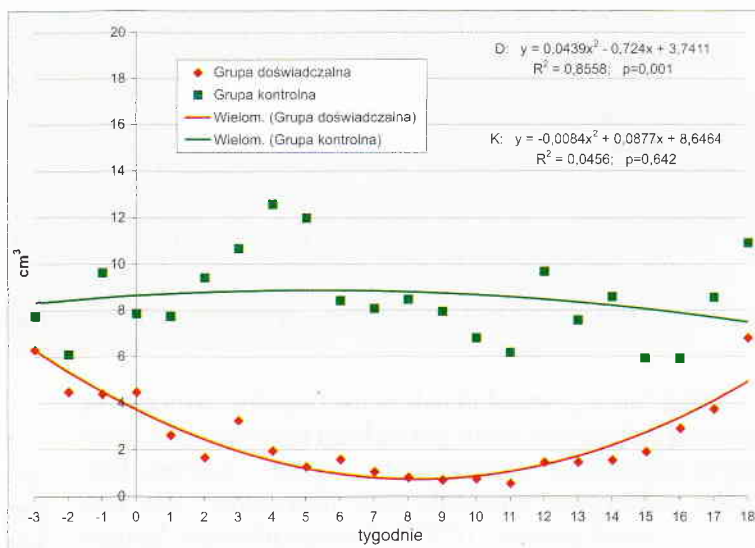
Analizy statystyczne wyników. Do statystycznego opracowania wyników badań zastosowano metodę analizy korelacji i regresji. Przyjęto model krzywoliniowy (wielomian 2. stopnia). Dla grupy doświadczalnej i kontrolnej określono istnienie istotnej zależności (korelacje) lub jej brak pomiędzy badanymi cechami a długością okresu stosowania finasterydu. Wyznaczono także równania regresji opisujące te zależności. Przy pomocy testu F zweryfikowano hipotezę o podobnym przebiegu zmian w okresie doświadczenia w grupie doświadczalnej i kontrolnej. Z uwagi na dużą zmienność osobniczą badanych zwierząt do wnioskowania statystycznego przyjęto poziom istotności $p = 0,1$. Obliczenia wykonano przy użyciu programów komputerowych Excel oraz Statistica PL.

Wyniki i omówienie

Ocena zmian wielkości gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem badań obserwowano osobnicze zróżnicowanie wielkości prostaty u poszczególnych zwierząt. W trakcie podawania preparatu miał miejsce stopniowy spadek rozmiarów tego narządu u psów w grupie doświadczalnej (ryc. 1). W 12. tygodniu doświadczenia objętość prostaty wynosiła średnio 52% wartości przed leczeniem. Obserwowano przy tym duże różnice indywidualne w reakcji zwierząt na podawany preparat, polegające głównie na różnego stopnia zmniejszaniu się narządu (39% do 55%) oraz osobniczej dynamice tego procesu. Po zaprzestaniu podawania preparatu następował stopniowy wzrost objętości prostaty, która w 17. tygodniu (5. tydzień po zakończeniu leczenia) osiągała wartości wyjściowe. Przeprowadzona analiza korelacji i regresji wykazała istot-



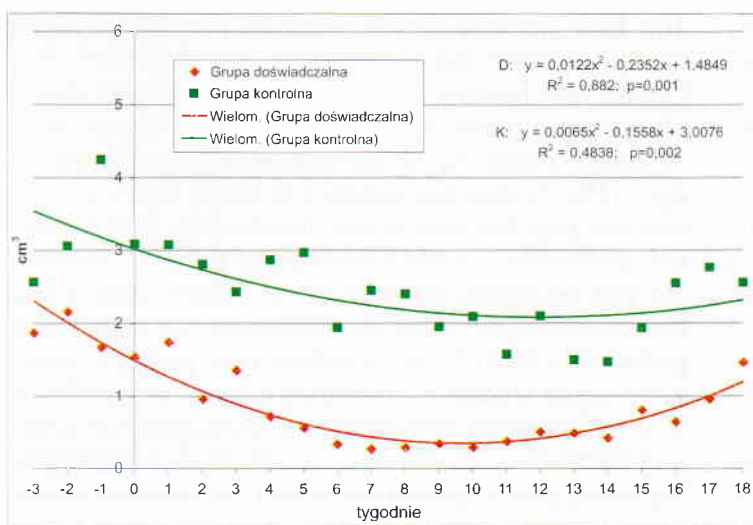
Ryc. 1. Wpływ czasu podawania finasterydu na objętość prostaty u psów



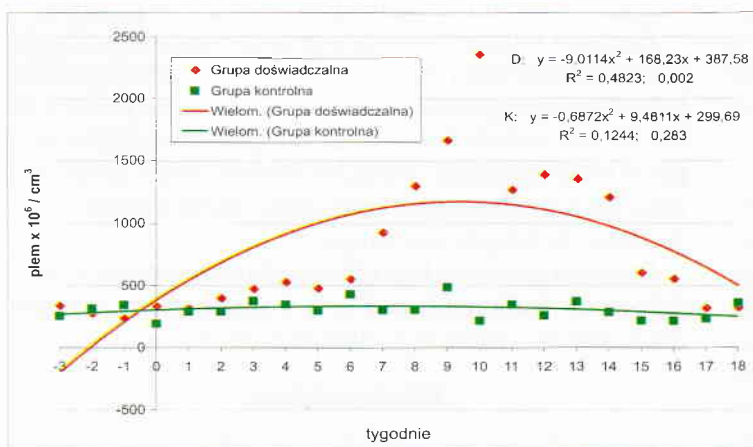
Ryc. 2. Wpływ czasu podawania finasterydu na objętość wydzieliny prostaty u psów

ną zależność pomiędzy długością okresu stosowania finasterydu a wartościami objętości prostaty ($R^2 = 0,7974$; $p = 0,001$). W kontrolnej grupie psów objętość prostaty nie zmieniała się znacząco podczas całego okresu doświadczenia, nie obserwowano bowiem istotnych zależności między czasem podawania preparatu a objętością gruczołu krokowego ($R^2 = 0,1182$; $p = 0,303$). Stwierdzono ponadto, że w przebiegu doświadczenia występuje istotna różnica między grupą doświadczalną a kontrolną ($F_{\text{równ.}} = 16,81$; $p = 0,001$).

Makroskopowa i mikroskopowa ocena jakości nasienia. W pierwszej fazie doświadczenia nie stwierdzono różnic w objętości wydzieliny prostaty pomiędzy grupami badawczymi. Począwszy od 5. tygodnia podawania preparatu objętość wydzieliny prostaty obniżała się znacznie w grupie doświadczalnej, zaś w przypadku dwóch psów pobranie III frakcji ejakulatu stało się niemożliwe w okresie 6.-8. tygodnia trwania eksperymentu (ryc. 2). U tych osobników uzyskanie wydzieliny prostaty było ponownie możliwe do-



Ryc. 3. Wpływ czasu podawania finasterydu na objętość I + II frakcji ejakulatu u psów



Ryc. 4. Wpływ czasu podawania finasterydu na koncentrację plemników u psów

piero w 4. tygodniu od zaprzestania podawania preparatu, tj. w 16. tygodniu doświadczenia. Objętość wydzieliny prostaty osiągnęła wartości sprzed rozpoczęcia eksperymentu w jego 18. tygodniu trwania (6 tygodni od zakończenia podawania preparatu).

W grupie doświadczalnej stwierdzono istotną zależność pomiędzy czasem badań a wartościami objętości wydzieliny prostaty ($R^2 = 0,8558; p = 0,001$). W grupie kontrolnej natomiast nie stwierdzono istotnych zmian objętości wydzieliny prostaty z wpływem czasu trwania eksperymentu ($R^2 = 0,0456; p = 0,642$). Wykazano dodatkowo, że istnieją statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą doświadczalną a kontrolną ($F_{\text{równ}} = 9,37; p = 0,001$).

Objętość nasienia zaczęła obniżać się w 5.-6. tygodniu terapii i tendencja taka utrzymywała się do 12. tygodnia doświadczenia (ryc. 3). Później zaś obserwowano powrót do wartości wyjściowych. Analiza współczynników korelacji wykazała istotną zależność pomiędzy czasem trwania eksperymentu a wartościami objętości I + II frakcji ejakulatu w grupie doświadczalnej ($R^2 = 0,882; p = 0,001$). W grupie kontrolnej także stwierdzono istotny wpływ czasu trwania do-

wiadczenia na objętość nasienia ($R^2 = 0,4838; p = 0,002$). Porównanie przebiegów funkcji regresji (test F) wykazało, że grupy doświadczalna i kontrolna nie różnią się istotnie. Krzywe regresji są równoległe ($F_{\text{równ}} = 1,652; p = 0,204$) aczkolwiek nie pokrywają się ($F_{\text{pokr}} = 185; p = 0,001$).

Koncentracja plemników w grupie doświadczalnej wzrastała począwszy od 7. tygodnia, przy czym najwyższą wartość osiągnęła w 10. tygodniu podawania preparatu (2350×10^6 plemników/ cm^3) (ryc. 4). Po zakończeniu terapii, począwszy od 14. tygodnia (2 tygodnie po zaprzestaniu podawania preparatu), koncentracja plemników stopniowo obniżała się, osiągając w 18. tygodniu doświadczenia wartości wyjściowe. Wykazano istotną zależność pomiędzy czasem trwania eksperymentu a wartościami koncentracji ($R^2 = 0,4823; p = 0,002$). Dla grupy kontrolnej nie stwierdzono istotnej zależności wartości koncentracji z upływem czasu trwania eksperymentu ($R^2 = 0,1244; p = 0,283$). Stwierdzono dodatkowo, że istnieją statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą doświadczalną a kontrolną ($F_{\text{równ}} = 7,82; p = 0,002$).

Ruchliwość plemników była odwrotnie skorelowana z ich koncentracją. Przy wysokich koncentracjach (ponad 1000×10^6 plemników/ cm^3), wynikających z obniżenia objętości ejakulatu, plemniki wykazywały jedynie ruch drgający. Jednakże po rozcieńczeniu nasienia płynem fizjologicznym 0,85% NaCl ponownie obserwowano ich ruchliwość o cechach fizjologicznych. Po zakończeniu podawania preparatu ruchliwość plemników, podobnie jak objętość ejakulatów, stawała się zbliżona do wartości fizjologicznych.

Ocena zachowania płciowego. W okresie podawania preparatu oraz po jego zakończeniu nie obserwowano zmian w behawiorze płciowym leczonych psów. Nie stwierdzono zaburzeń erekcji, zaś odruchy płciowe samców obu grup były fizjologiczne.

Uzyskane wyniki wskazują, że długotrwałe podawanie finasterydu wpływa istotnie na rozmiary gruczołu krokowego, objętość wydzieliny prostaty, a także pośrednio na skład i jakość nasienia. Stwierdzono, że objętość prostaty zmniejszyła się znacznie, osiągając średnio 52% wielkości sprzed leczenia. Było to zapewne wynikiem obniżania się poziomu dihydrotestosteronu, co uznawane jest za główny mechanizm oddziaływania finasterydu na prostatę (3, 5, 6, 8). Należy przy tym podkreślić, że u poszczególnych psów grupy doświadczalnej obserwowano różnice w reakcji na stosowany preparat. Wyrażało się to zróżnicowanym zmniejszeniem się wielkości prostaty, a także różną dynamiką tego procesu. Zjawiska takiego nie opisano dotychczas w odniesieniu do psów rasowych, u których obserwowano mniej więcej jednolite zmniejszenie rozmiarów prostaty o 40-50% (5, 10). Istotnemu zmniejszeniu rozmiarów prostaty towarzyszyło także hamowanie jej funkcji wydzielniczej. U części psów

pobieranie ejakulatów, chociaż o znacznie obniżonej objętości, było możliwe przez cały okres doświadczenia, natomiast u innych osobników stawało się to okresowo niewykonalne. Także czas, w jakim psy zaprzestawały produkować prostatową frakcję nasienia, a potem cały ejakulat, był różny i miał miejsce między 6. a 8. tygodniem podawania finasterydu. Wyjaśnienie tego zjawiska jest trudne. Być może było ono wynikiem związanych z wiekiem osobniczych zmian w wielkości prostaty i jej wrażliwości na testosteron i dihydrotestosteron. Inną przyczyną tego zjawiska może być wpływ nie do końca poznanych jeszcze mechanizmów lokalnej regulacji funkcji prostaty, obejmujących szereg czynników enzymatycznych i wzrostowych (5). Wydaje się, że zmienność ta jest także warunkowana genetycznie, co może mieć szczególne znaczenie u psów mieszańców, użytych w powyższym doświadczeniu.

Dotychczasowe badania dotyczące tej problematyki prowadzone były wyłącznie na psach rasowych, głównie rasy beagle (5, 7, 10). Obserwowano u nich mniej więcej podobne, 40-50% zmniejszenie rozmiarów prostaty po 16. tygodniach stosowania finasterydu (5).

Finasteryd podawany w dawce 1 mg/kg przez 12 tygodni wydaje się nie wywierać bezpośredniego wpływu na jakość nasienia. Jedynym skutkiem, jaki ten preparat wywiera na ejakulat, jest obniżenie jego objętości. Dotyczy to głównie frakcji prostatowej, przez co pośrednio mają miejsce zmiany w koncentracji i ruchliwości plemników. Wcześniejsze badania Iguer-Ouady i Verstegen (5) wskazują na taką samą reakcję prostaty oraz brak bezpośredniego negatywnego wpływu finasterydu na jakość nasienia. Badania własne wskazują na odwracalność działania finasterydu, bowiem w kilka tygodni po zakończeniu podawania preparatu miał miejsce powrót objętości gruczołu krokowego i jego wydzieliny do wartości wyjściowych. Stosowanie finasterydu nie zmieniło także zachowań płciowych psów. Generalnie uzyskane wyniki własne korespondują z otrzymanymi przez cytowanych wcześniej autorów (5, 7, 10), jednakże u psów rasowych nie stwierdzili oni tak zróżnicowanych reakcji osobniczych na podawany preparat. Obserwacja ta wydaje się niezwykle cenna w aspekcie stosowania finasterydu w praktykach weterynaryjnych, gdzie pacjentami są osobniki bardzo zróżnicowane.

W Polsce dotychczas brak jest badań nad zastosowaniem finasterydu w leczeniu schorzeń gruczołu krokowego u psów. Substancja ta ma wielkie szanse stać się alternatywną metodą terapii schorzeń prostaty u psów, których właściciele chcą zachować ich zdolności reprodukcyjne. Ponieważ finasteryd wpływa wybiórczo jedynie na obniżenie poziomu dihydrotestosteronu, przy zachowanej fizjologicznej koncentracji testosteronu (8, 10), w przeciwieństwie do innych leków hormonalnych o działaniu antyandrogenowym, nie staje się on przyczyną upośledzenia *libido* (1, 5, 9,

10). Inne sposoby terapii schorzeń prostaty polegają na chirurgicznej lub hormonalnej kastracji (2, 5, 10). Operacyjne leczenie tego narządu u psów jest skomplikowane i niesie ze sobą ryzyko zagrożenia życia związane z narkozą lub samym zabiegiem chirurgicznym (10). Niebezpieczeństwa te mogą być wyeliminowane poprzez stosowanie finasterydu. Należy jednak podkreślić, iż efekt wywierany przez tę substancję jest procesem powolnym, w którym odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się dopiero po 6-8 tygodniach podawania leku (5). W związku z tym, podjęcie takiego leczenia wydaje się możliwe tylko w przypadkach schorzeń gruczołu krokowego nie wymagających szybkiej interwencji. Podkreślić należy, że jego niewątpliwą zaletą jest wspomniane wyżej zachowanie wysokiej wartości biologicznej nasienia oraz *libido* leczonych reproduktorów. Umożliwia to, zwłaszcza w przypadkach bardzo wartościowych psów, wykorzystanie ich płodności mimo istniejących schorzeń prostaty.

Badania własne dowodzą przydatności finasterydu jako alternatywnej metody leczenia schorzeń gruczołu krokowego, głównie łagodnego rozrostu u psów. Lek ten nie jest jednak dotychczas zarejestrowany jako preparat weterynaryjny. Ponadto wysoki koszt preparatu jako leku medycznego oraz długi okres leczenia powodują, że terapia jest droga.

Preparat ten może być także wykorzystywany w modelowych badaniach nad rolą i znaczeniem prostaty dla czynności męskiego układu rozrodczego.

Piśmiennictwo

1. Altman R.: Prostate. Schorzenia i ich leczenie. Książka i Wiedza, Warszawa 1999.
2. Bamberg-Thalen B., Linde-Forsberg C.: The effects of medroxyprogesterone acetate and ethinylestradiol on hemogram, prostate, testes and semen quality in normal dogs. J. Vet. Med. A. 1992, 39, 264-270.
3. Finasteride for benign prostatic hypertrophy. Medical Letter. 1992, 34, 83-84.
4. Galanty M.: Choroby gruczołu krokowego u psów. Życie Wet. 1998, 73, 174-179.
5. Iguer-Ouada M., Verstegen J. P.: Effect of finasteride (Proscar MSD) on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs. J. Reprod. Fertil. 1997, Suppl. 51, 139-149.
6. Johnston S. D., Kamolpatana K., Root-Kustritz M. V., Johnston G. R.: Prostatic disorders in the dog. Anim. Reprod. Sci. 2000, 60-61, 405-415.
7. Juniewicz P. E., Hoekstra S. J., Lemp B. M., Barbolt T. A., Devin J. A., Gauthier E., Frenette G., Dube J. Y., Tremblay R. R.: Effect of combination of treatment with zanoterone (WIN-49596), a steroidal androgen receptor antagonist, and finasteride (MK-906), a steroidal 5 α -reductase inhibitor, on the prostate and testes of beagle dogs. Endocrinology 1993, 133, 904-913.
8. Kamolpatana K., Johnston S. D., Hardy S. K., Castner S.: Effect of finasteride on serum concentrations of dihydrotestosterone and testosterone in three clinically normal sexually intact adult male dogs. Am. J. Vet. Res. 1998, 59, 762-764.
9. Purswell B. J., Parker N. A., Forrester S. D.: Prostatic diseases in dogs: A review. Vet. Med. 2000, 95, 315.
10. Sirinarumitr K., Johnston S. D., Root-Kustritz M. V., Johnston G. R., Sarkar D. K., Memon M. A.: Effects of finasteride on size of the prostate gland and semen quality in dogs with benign prostatic hypertrophy. Am. Vet. Med. Ass. 2001, 218, 1275-1280.