

Canine prostate diseases – when and why we perform medical treatment

Trębacz P., Galanty M. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences-SGGW

The prostate is the only accessory sex gland in male dogs. It requires the presence of testosterone to grow and to maintain its size. Diseases of this gland are common in older, intact male dogs. The primary disorders are benign hypertrophy/hyperplasia, squamous metaplasia, cysts formation, inflammation (prostatitis), abscesses and neoplasms. The inflammatory diseases and benign prostatic hyperplasia (BPH), are most common in dogs. BPH is a natural consequence of aging. Bilateral orchiectomy is the treatment of choice. There is no other therapy as affective as castration in decreasing prostate size and in long-term resolution of clinical signs. In pharmacological treatment of BPH the drug of choice is Flutamide. It has been demonstrated to be effective in reducing gland size within 6 to 9 weeks after oral administration of 2.5 to 5.0 mg/kg body weight per day. The most common inflammatory prostatic diseases are associated with acute or chronic bacterial infection, with or without abscessation. Acute bacterial prostatitis can result in septicemia, which may be responsible for the severity of clinical signs in some patients. It should be treated with antibiotics basing on the bacteriological examination. In chronic prostatitis antibiotic of choice should be able to penetrate the blood-prostate barrier. Squamous metaplasia is induced by increased serum estrogen concentration and it may predispose to prostatitis and prostatic cysts. Prostatic neoplasms occur infrequently in older dogs. Adenocarcinomas may invade locally and metastasize to sublumbar lymph nodes and lumbar vertebrae. There is no effective treatment of dogs with prostatic carcinomas.

Keywords: dog, prostate, diseases, therapy

Stały postęp w farmakoterapii chorób gruczołu krokowego (stercza) u psów sprawia, że lekarz, stosując odpowiednie leki, jest w stanie wyleczyć lub kontrolować większość jego chorób na zadowalającym poziomie. Dzieje się tak dzięki poznaniu fizjologii gruczołu krokowego, odkryciu jego hormonozależności, odkryciu bariery krwi – miąższ gruczołu – płyn sterczowy, a także wprowadzaniu na rynek nowych leków. Dobrym przykładem mogą być chinolony, które dokonały przełomu w farmakoterapii bakteryjnego zapalenia stercza człowieka i psa, znacznie poprawiając wyniki leczenia.

Choroby niezakaźne**Łagodny rozrost gruczołu krokowego**

Proces ten, będący na pograniczu fizjologii i patologii, rozpoczyna się u niekas-

Kiedy i dlaczego leczymy farmakologicznie gruczoł krokowy u psów

Piotr Trębacz, Marek Galanty

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

trowanych samców w wieku dwóch lat. U psów w wieku 7 lat stwierdzany jest u większości osobników (1). Choroba ta związana jest głównie z rozrostem (rozplemem) komórek gruczołowych i komórek podścieliska gruczołu krokowego, a w mniejszym stopniu przerostem komórek. Istnieje kilka teorii tłumaczących jej rozwój. Aktualnie obowiązująca teoria, mówi o postępujących zmianach w stężeniach testosteronu i estradiolu w organizmie psa na korzyść estradiolu. Wzrastające stężenia estradiolu uwrażliwiają gruczołowe receptory dla testosteronu. Ponadto metabolity estradiolu wykazują działanie wolnorodnikowe i uszkadzają komórki nabłonkowe stercza. Łagodny rozrost postępuje wraz z wiekiem pacjentów i u większości

z nich nie daje objawów chorobowych (1). Rozrost zwykle towarzyszy innym procesom chorobowym toczącym się w gruczołach krokowym.

W historycznym ujęciu pierwszymi środkami stosowanymi w leczeniu łagodnego rozrostu stercza były syntetyczne analogi estradiolu. Leki te hamują wydzielanie hormonu luteotropowego (LH), bezpośrednio pobudzającego komórki śródmiąższowe jąder (komórki Leydiga) do syntezy i uwalniania testosteronu. Efektem jest obniżenie stężenia testosteronu we krwi. Z powodu niedoboru testosteronu komórki nabłonka gruczołu krokowego ulegają apoptozie. Estradiol i jego analogi w wysokich stężeniach działają silnie toksycznie. Mogą doprowadzać do zatrzymania

Tabela 1. Leki zaburzające wykorzystanie testosteronu przez gruczoł krokowy

Substancja czynna Nazwa handlowa	Dawkowanie	Efekty uboczne
Flutamid Flutamid tabl. a 0,25	0,0025–0,005/kg m.c./24 h, <i>p.o.</i>	niewielkiego stopnia ginekomastia, bolesność gruczołów sutkowych, podrażnienie wątroby
Finasteryd Proscar tabl. a 0,005	0,0001–0,0005/kg m.c./24 h, <i>p.o.</i>	nieopisane u psów, u ludzi możliwość działania teratogennego
Octan megestrolu Pilkán tabl. a 0,008 i 0,02	0,00055/kg m.c./24 h/ 4–8 tyg., <i>p.o.</i>	ginekomastia, nadmierny apetyt, podrażnienie wątroby, cukrzyca
Octan medroksyprogesteronu Depo-Promone zawiesina do iniekcji 0,04/1,0	0,003–0,004/kg m.c., co kilka tygodni, <i>i.m.</i>	jak wyżej

Tabela 2. Leki przeciwbakteryjne stosowane w leczeniu zakażeń gruczołu krokowego, o dobrej penetracji miąższu

Substancja czynna Nazwa handlowa	Dawkowanie	Efekty uboczne
Trimetoprim Urotrim tabl. a 0,1 i 0,2	0,002–0,004/kg m.c., co 12 h, <i>p.o.</i>	większość opisywanych efektów ubocznych dotyczy sulfonamidów występujących w preparatach złożonych z trimetoprimem, trimetoprim stosowany samodzielnie rzadko wywołuje efekty niepożądane
Enrofloksacyna Baytril, Enroxil i inne w postaci iniekcji i tabletek o różnej gramaturze	0,0025–0,02/kg m.c. co 12–24 h, <i>p.o.</i> lub <i>s.c.</i> wyższe dawki w zakażeniach <i>Pseudomonas</i> spp.	ewentualne uszkodzenie nerek, nie stosować u psów w okresie wzrostu, rzadko wymioty i biegunka
Erytromycyna	0,01–0,02/kg m.c. co 8–12 h, <i>p.o.</i>	dość częste wymioty po podaniu doustnym
Klindamycyna Aniclindan caps. a 0,075	0,005–0,011/kg m.c., co 12 h, <i>p.o.</i>	czasami biegunka, reakcje uczuleniowe

hematopoezy w szpiku kostnym, a w późniejszym okresie nawet do jego aplazji. Wysokie stężenia estrogenów wywołują również metaplastyczną płaskonabłonkową nabłonka gruczołu i nabłonka wyściełającego przewody wyprowadzające gruczołu krokowego.

Obecnie, jeżeli istnieją przesłanki do farmakologicznego leczenia łagodnego rozrostu stercza, wybierane są najczęściej leki blokujące receptory androgenowe gruczołu krokowego lub zaburzające przemianę testosteronu do dihydrotestosteronu, czyli aktywną biologicznie postać testosteronu (tab. 1). Dostępnym i niedrogim lekiem wytwarzanym w naszym kraju jest Flutamid. Hamuje on wpływ testosteronu na komórki nabłonka gruczołowego. Zniesienie wpływu androgenów doprowadza do zauważalnego zmniejszenia się objętości gruczołu krokowego, szczególnie w pierwszych tygodniach stosowania leku. W badaniach doświadczalnych podkreślana jest niska częstość występowania efektów niepożądanych, ograniczających się do ginekomastii i niewielkiej bolesności gruczołów sutkowych. Nie występują zmiany w libido i w jakości nasienia (1). W trakcie stosowania Flutamidu należy pamiętać o okresowym oznaczeniu aktywności enzymów wątrobowych we krwi pacjenta. Polecane jest wykonywanie takich badań co 6 tygodni (1, 2). Rozmiary gruczołu krokowego powracają do stanu sprzed rozpoczęcia terapii po 2 miesiącach od odstawienia preparatu.

Innym lekiem stosowanym w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest finasteryd. W Polsce dostępny jako preparat Proscar, tabl. a 0,005. Finasteryd zaburza działanie 5-alfa-reduktazy, enzymu umożliwiającego powstawanie dihydrotestosteronu. Powoduje to zmniejszenie się objętości gruczołu krokowego i, podobnie jak w przypadku Flutamidu, ustąpienie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Zmian w wielkości gruczołu należy oczekiwać po 4 tygodniach terapii, maksymalny efekt obserwowany jest po 6–9 tygodniach leczenia (1, 2).

Oba preparaty nie są w naszym kraju zarejestrowane do użytku u psów.

Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu, to kolejne substancje wykorzystywane w terapii łagodnego rozrostu prostaty. Leki te mają działanie antyandrogenowe. Hamując uwalnianie gonadotropin, obniżają stężenie testosteronu we krwi. Zmniejszają stężenia dihydrotestosteronu poprzez hamowanie działania 5-alfa-reduktazy, a także zmniejszają liczbę receptorów androgenowych w gruczole krokowym. Dodatkowo wpływają hamująco na proces wiązania się dihydrotestosteronu z receptorami (1).

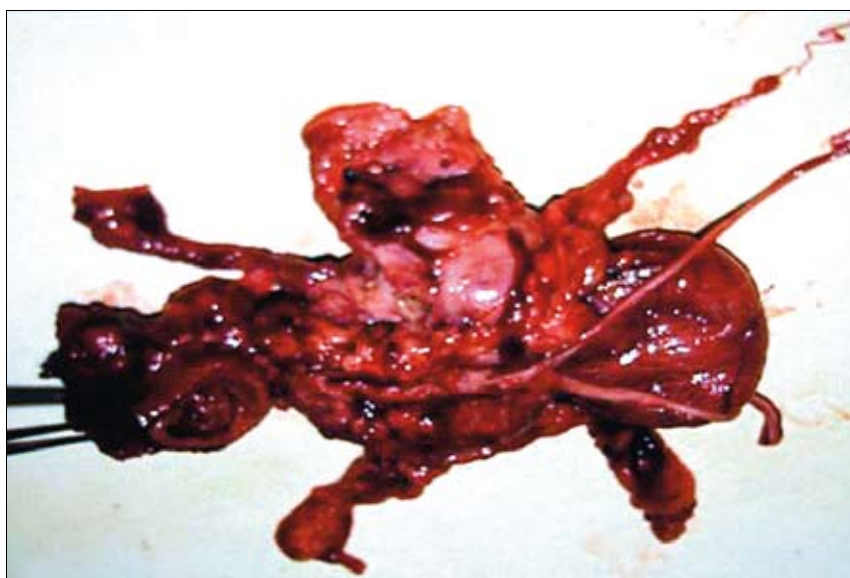
Stosując wymienione leki, należy pamiętać, że po krótszym lub dłuższym czasie



Ryc. 1. Obraz ultrasonograficzny wielokomorowej torbieli stercza



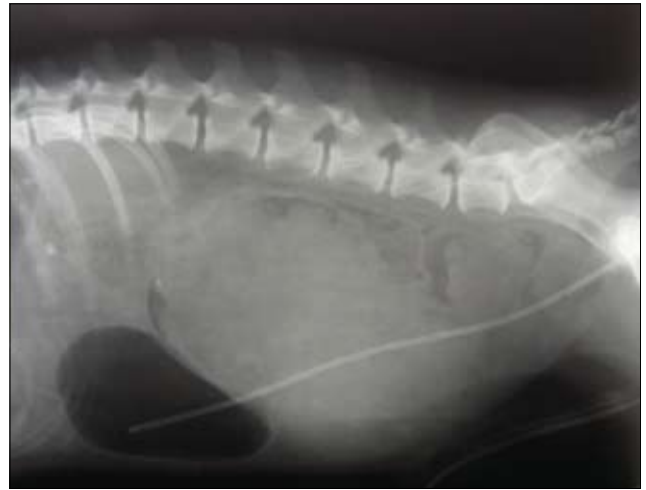
Ryc. 2. Nowotwór jądra (guz z komórek Sertolego), drugie jądro w zaniku



Ryc. 3. Obraz wypreparowanego pośmiertnie nowotworu (gruczolakoraka) gruczołu krokowego z naciekiem na pęcherz moczowy



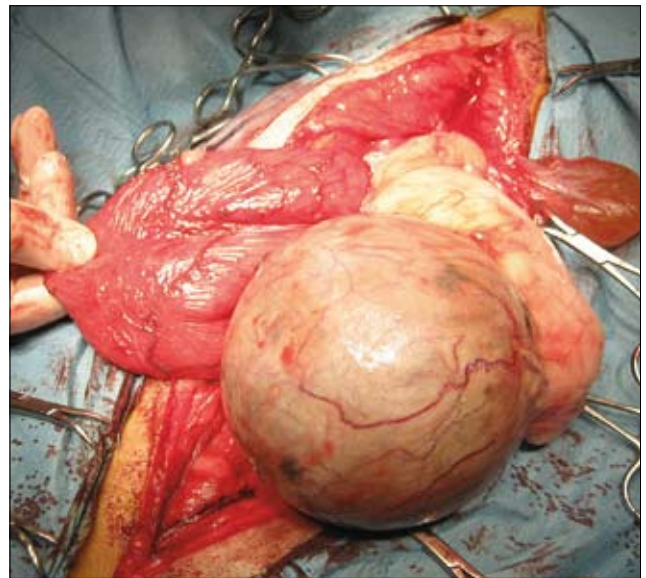
Ryc. 4. Obraz ultrasonograficzny nowotworu gruczołu krokowego u psa



Ryc. 6. Pneumocystografia. Widoczna torbiel stercza modelująca ścianę pęcherza moczowego



Ryc. 5. Obraz radiologiczny jamy brzusznej psa z rozpoznaniem rakiem stercza. Widoczne znaczne powiększenie cienia gruczołu krokowego z ogniskami mineralizacji



Ryc. 7. Śródoperacyjny obraz torbieli stercza

od ich odstawienia, objawy chorobowe powrócą (tab. 1)

Metaplasja płaskonabłonkowa

Jest wynikiem toksycznego wpływu wysokich stężeń estrogenów na nabłonek gruczołowy, nabłonek przewodów wyprowadzających stercza i nabłonek sterczowej części cewki moczowej. Zachodzące zmiany w komórkach nabłonka doprowadzają do ich rogowacenia, nadmiernego złuszczenia się i w konsekwencji do zapychania drobnych przewodów wyprowadzających stercza kruszywem komórkowym. Takie zmiany predysponują do powstawania torbieli wewnątrznarządowych i torbieli wywodzących się ze stercza (ryc. 1). Wysokie stężenia estrogenów dodatkowo zaburzają działanie immunologicznych mechanizmów obronnych gruczołu krokowego, znacznie zwiększając

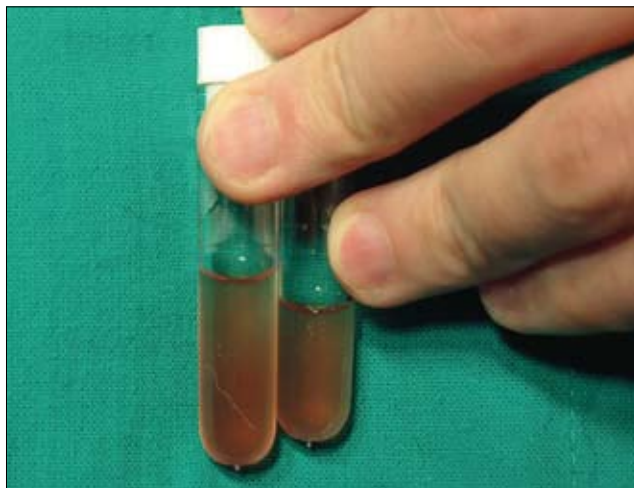
możliwość występowania zakażeń bakteryjnych.

Możliwości farmakoterapii tego zaburzenia wydają się ograniczone. Po rozpoznaniu metaplasji płaskonabłonkowej należy zidentyfikować przyczyny wysokiego stężenia estrogenów w organizmie samca. Jeżeli są one pochodzenia egzogennego, trzeba przerwać ich podawanie. Bardzo ważną i częstą przyczyną hiperestrogenizmu jest obecność aktywnego hormonalnie guza jądra (ryc. 2). W większości przypadków mamy do czynienia z guzem z komórek Sertolego, chociaż nie można zapominać, że również inne guzy jądra mogą produkować duże ilości estrogenów (3). W przypadku stwierdzenia obecności guza nowotworowego jednego lub obydwu jąder leczeniem z wyboru jest kastracja chirurgiczna.

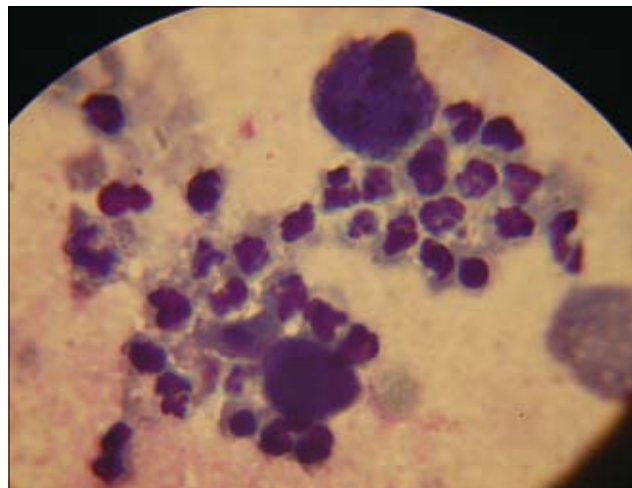
Możliwości produkcji estrogenów mają także nadnercza. W przypadku stwierdzenia zaburzeń nadnerczy należy prowadzić odpowiednią terapię.

Nowotwory

Najczęściej występującym nowotworem w gruczole krokowym jest gruczolakorak. Często występuje również rak z nabłonka przejściowego dróg wyprowadzających układu moczowego (ryc. 3, 4, 5). Wyniki leczenia nowotworów stercza, niezależnie od wybranej metody, są złe. Jest to spowodowane agresywnym miejscowym zachowaniem nowotworu i jego dużym potencjałem przerzutowym. Ponadto nowotwory gruczołu krokowego psa są niezależne od androgenów (4). Nie pozwala to po wykonaniu kastracji (w przeciwieństwie do człowieka) ograniczyć i do pewnego stopnia kontrolować progresji nowotworu (5). Możliwe jest wdrożenie leczenia wspomagającego, polegającego na łagodzeniu objawów. Stosowanie antyandrogenów i leków zaburzających wykorzystanie androgenów przez gruczoł krokowy może doprowadzić



Ryc. 8. Zmieniony płyn sterczowy. Widoczne nieznaczne zmętnienie i podbarwienie płynu krwią



Ryc. 9. Obraz mikroskopowy osadu płynu sterczowego w przebiegu zapalenia gruczołu krokowego; widoczne liczne leukocyty; barwienie Hemacolor, pow. 1000x

do zmniejszenia się objętości gruczołu krokowego. W leczeniu wspomagającym warto rozważyć zastosowanie antybiotyków skutecznie penetrujących miąższ gruczołu krokowego. Obecność zmian nowotworowych dość często predysponuje do zakażeń bakteryjnych stercza.

Torbiele

Torbiele wewnątrz- i zewnątrzgruczołowe (ryc. 6, 7), wywodzące się z gruczołu, powstają w wyniku łagodnego rozrostu i metaplazji płaskonabłonkowej. Leczenie farmakologiczne torbieli powinno przebiegać zgodnie z zasadami opisanymi wcześniej.

Choroby tła zakaźnego

Gruczoł krokowy oddzielony jest od reszty organizmu barierą krew – miąższ narządu – płyn sterczowy. Obecność tej bariery narzuca ograniczenia w prowadzeniu antybiotykoterapii. Fakt ten ma szczególne znaczenie w przypadku konieczności podjęcia leczenia przewlekłego bakteryjnego zapalenia stercza. Opisywana bariera jest nieprzepuszczalna dla większości antybiotyków. Możliwość penetracji antybiotyków do gruczołu krokowego warunkowana jest pH ich roztworów, rozpuszczalnością w tłuszczach i stopniem wiązania się z białkami surowicy krwi. Szczególnie interesujący jest mechanizm pompy zależnej od gradientu pH. Dzięki tej pompie lek znajdujący się w miąższu gruczołu krokowego ulega aktywnemu transportowi do światła pęcherzyków gruczołowych, osiągając stężenia kilkukrotnie wyższe niż w surowicy krwi. Odczyn miąższu stercza jest bardzo zbliżony do pH krwi, natomiast odczyn płynu sterczowego zbierającego się w pęcherzykach gruczołowych jest kwaśny. Kwaśny odczyn płynu sterczowego u psa pozostaje niezmienny także

w trakcie trwania zapalenia. Jest to sytuacja inna niż u człowieka, gdzie w przebiegu procesu zapalnego dochodzi do zmiany odczynu płynu sterczowego z kwaśnego na zasadowy. Te uwarunkowania powodują, że lekiem, który w najlepszym stopniu penetruje do gruczołu krokowego psa, jest trimetoprim. Trimetoprim osiąga stężenia od 2 do 10 razy wyższe w płynie pęcherzykowym niż we krwi (1). Innymi lekami osiągającymi terapeutyczne stężenia w gruczole krokowym są: enrofloksacyna, klindamycyna i erytromycyna (tab.2).

Wspomniana we wstępie enrofloksacyna osiąga najwyższe stężenia w płynie pęcherzykowym w porównaniu z innymi chinolonami stosowanymi u psów. Warto na to zwrócić uwagę, gdyż w opracowaniach dotyczących człowieka polecane są takie leki, jak norfloksacyna czy ciprofloksacyna. W gruczole krokowym psa chemioterapeutyki te obecne są w niewielkich stężeniach. Wynika to z różnic, jakie występują w odczynie płynu sterczowego człowieka i psa (1).

Pozostałe antybiotyki koncentrują się w gruczole krokowym psa w niewielkim stopniu lub wcale. Przykładem mogą być antybiotyki β -laktamowe i aminoglikozydy, mające znacznie ograniczone możliwości penetracji gruczołu krokowego z powodu ich nierozpuszczalności w tłuszczach i kwaśnego odczynu ich roztworów.

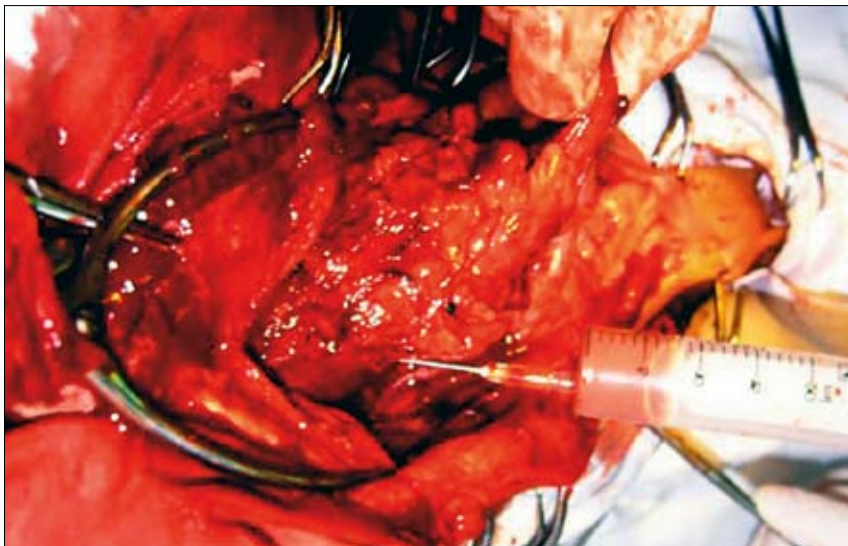
Ostre bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego

W przypadku ostrego zapalenia bariera krew – miąższ gruczołu – płyn sterczowy jest rozszczelniona. Stan ten umożliwia skuteczną penetrację większej ilości antybiotyków. Najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia jest *E. coli*, przenosząca się z układu moczowego. Możliwe są także zakażenia hematogenne i migracja flory bakteryjnej naczyniami chłonnymi z odbytnicy.

W celu skutecznej terapii wybór antybiotyku powinien zostać oparty na wynikach posiewów i antybiogramów bakterii wyizolowanych z moczu i płynu sterczowego (ryc. 8, 9). W przypadku terapii empirycznej, przyjmując, że głównym patogenem jest *E. coli* istnieje możliwość zastosowania trimetoprimu, enrofloksacyny, cefalosporyn, penicylin półsyntetycznych lub aminoglikozydów. Leki te w początkowym okresie powinny być stosowane drogą parenteralną, a następnie doustnie. Podawanie antybiotyków powinno trwać 4 tygodnie. Po tym okresie należy wykonać kontrolne posiewy moczu i płynu sterczowego. Dodatkowo konieczne jest wdrożenie terapii wspomagającej, obejmującej wlewy dożylnie płynów wieloelektrolitowych, podawanie leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych (1).

Przewlekłe bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego

Najczęściej jest skutkiem niedoleczenia ostrego stanu zapalnego. Do wystąpienia przewlekłego zapalenia predysponują hiperestrogenizm i choroba nowotworowa stercza. Skuteczność leczenia zależy od dokładanego określenia rodzaju patogenów wywołujących zakażenie i oznaczenia ich antybiotykowrażliwości. Bariera krew – miąższ narządu – płyn sterczowy jest szczelna i do dyspozycji mamy praktycznie cztery antybiotyki. Celowana antybiotykoterapia powinna trwać przynajmniej 6 tygodni. W trakcie podawania antybiotyku należy regularnie wykonywać posiewy płynu sterczowego. Po tygodniu i po miesiącu od zakończenia antybiotykoterapii powinno się wykonać posiewy kontrolne (1, 6). W przypadku uzyskiwania pozytywnych wyników badań bakteriologicznych należy kontynuować leczenie. Istnieją przypadki, w których nie udaje się doprowadzić do wyleczenia przewlekłego



Ryc. 10. Śródoperacyjne pobieranie zawartości ropnia stercza do badań dodatkowych

zapalenia gruczołu krokowego. Można jedynie ograniczać zakażenie, podając pacjentowi antybiotyki do końca jego życia. Gdy zaistnieje taka sytuacja, można zastosować terapię polegającą na podawaniu leku raz na dobę w wysokiej dawce. W celu przedłużenia obecności antybiotyku w gruczole krokowym i w układzie moczowym wskazane jest podanie go pacjentowi po powrocie z wieczornego spaceru. Dzięki temu aktywnie działający lek przebywa w moczu od 8 do 10 godzin, co nie jest możliwe do osiągnięcia przy podaniu antybiotyku rano.

Ropień

Jest to najpoważniejsze powikłanie przewlekłego zapalenia bakteryjnego i dość często powstaje w wyniku zakażenia torbiebli stercza (7, 8). Obecność ropnia stwarza

realne zagrożenie jego perforacji i rozwoju zapalenia przestrzeni zaotrzewnowej lub zapalenia otrzewnej. Samo postępowanie farmakologiczne zwykle nie prowadzi do wyleczenia ropnia. Dobór antybiotyku zależy od wyników posiewów ropy i ewentualnie biopłatów mięszu stercza. Po chirurgicznym zaopatrzeniu ropnia i pobraniu materiału do badań bakteriologicznych (ryc. 10) należy podać drogą parenteralną jeden z wymienionych leków cechujących się dobrą penetracją gruczołu krokowego, bazując na przesłankach empirycznych. Modyfikacja leczenia możliwa jest po uzyskaniu wyników badań laboratoryjnych. Podobnie jak przy ostrym zapaleniu, w ponad 70% przypadków za zakażenie odpowiedzialna jest *E. coli*. Izolowane są również inne tlenowe pałeczki Gram-ujemne, jak również *Staphylococcus* spp. i *Streptococcus* spp. Opisywane są także zakażenia

Brucella canis. Rola bakterii beztlenowych pozostaje niewyjaśniona (1). W ujęciu ogólnym, przy podejrzeniu infekcji bakteriami Gram-dodatnimi można zastosować klindamycynę, erytromycynę i trimetoprim. W przypadku zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi lekami z wyboru są trimetoprim i enrofloksacyna. Leczenie zakażeń może być wspomagane lekami zaburzającymi wpływ testosteronu.

Podsumowując należy podkreślić, że farmakoterapia jest istotnym elementem leczenia chorób gruczołu krokowego. Ważne jest, by przed podjęciem terapii postawione zostało odpowiednie rozpoznanie, które warunkuje dobór odpowiednich leków.

Piśmiennictwo

1. Barsanti J.A.: Diseases of the prostate gland. W: Osborne C. A., Finco D. R.: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Williams & Wilkins 1995.
2. Root Kustritz M.V., Klausner J.S.: Prostatic diseases. W: Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Saunders 2000.
3. Feldman E.C., Nelson R. W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Elsevier Science, 2000, s. 964-970.
4. Teske E, Naan E.C.: Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. www.elsevier.com
5. Borkowski A., Borówka A.: *Choroby gruczołu krokowego*. PZWL, Warszawa 1997, s. 331.
6. Barsanti J.A.: Genitourinary infections. W: Greene C.E.: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Saunders, 1990.
7. Black G.M., Ling G.V.: Prevalence of prostatic cysts in adult large-breed dogs. www.jaaha.org.
8. Kawakami E., Washizu M., Hirano T: Treatment of prostatic abscesses by aspiration of the purulent matter and injection of tea tree oil into the cavities in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2006, **68**, 1215-1217.