

Wybrane protokoły przerywania niepożądaney ciąży u suk

Piotr Jurka, Marta Słotkovicz

z Katedry Chorób Małych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

W praktyce lekarsko-weterynaryjnej przerywanie niepożądaney ciąży wciąż stanowi istotny problem. Do tego celu stosuje się szeroki wachlarz metod, zarówno farmakologicznych, jak i chirurgicznych (*ovariohisterektomia*). Wybór właściwej metody zależy od wiedzy na temat mechanizmu działania, efektywności i bezpieczeństwa stosowania oraz uwzględnienia działań niepożądanych.

Obecnie dostępne preparaty pozwalają zapobiegać rozwojowi niechcianej ciąży bądź prowadzą do poronienia. Do środków zapobiegających implantacji zarodka można zaliczyć estrogeny (1). W późniejszym okresie ciąży stosuje się prostaglandyny, agonistów dopaminy oraz glikokortykosteroidy (2, 3). Przedstawicielami nowszej grupy preparatów, które mogą być stosowane na każdym etapie ciąży są antygestageny, coraz częściej aplikowane przez lekarzy weterynarii (4). Obecnie trwają badania nad klinicznym wykorzystaniem w tym celu trzeciej generacji antagonistów GnRH (5).

Celem pracy była ocena klinicznej przydatności wybranych protokołów przerywania niepożądaney ciąży z uwzględnieniem działań niepożądanych.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiło 45 suk różnych ras (30 mieszańców, 7 jamników, 4 boksery, 3 owczarki niemieckie i bullterier) w wieku od 1 do 7 lat ($3 \pm 2,4$ lat), o masie ciała od 10 do 35 kg ($18 \pm 9,2$ kg). Wśród nich 42 suki zostały pokryte przypadkowo oraz wydzielono grupę kontrolną złożoną z trzech suk niepokrytych. Zwierzęta do badań zostały podzielone na 5 grup.

W grupach od I do III (odpowiednio I n=7, II n= 9 i III n=6 zwierząt) zastosowano aglepriston w dawce 10 mg/kg m.c. do przerywania niepożądaney ciąży w różnych jej fazach. W grupie I przerywano ciążę we wczesnym etapie (przed jej potwierdzeniem), w II grupie w okresie od 20 do 30 dnia oraz w III od 30 do 45 dnia ciąży.

Selected protocols for termination of unwanted pregnancy in bitches

Jurka P., Słotkovicz M., Department of Small Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Terminating of unwanted pregnancy is still an important problem in veterinary practice. For pregnancy termination in the early stages of gestation prostaglandins are used; in later stages corticosteroids are used. The efficacy of various treatments varies between species. In dogs different protocols are currently in use. Estrogens prevent embryos implantation, so they terminate very early stage of gestation. Prostaglandins, dopamine or corticosteroids are advantageous for termination of mid-gestation. Antigestagens can be administered in every stage of gestation, so they are broadly used by practitioners. Currently, the clinical usage of third generation GnRH antagonists is under testing. The aim of this paper was to estimate the efficacy of selected protocols applied for termination of unwanted pregnancy in bitches. The side-effects of the treatment and its influence on steroid hormones concentration are also discussed.

Keywords: bitch, unwanted pregnancy, aglepristone, dinoprost.

W grupie IV (10 suk) stosowano podskórnice atropinę (*Atropinum sulfuricum* 0,5%, Polfa) w dawce 0,04 mg/kg m.c. i po 10 min domięśniowo dinoprost (Dinolytic,

Upjohn) w dawce 30 µg/kg m.c. Jednocześnie zwierzęta otrzymywały doustnie kabergolinę (Galastop, Vetem) w dawce 5 µg/kg m.c. raz dziennie. Leczenie trwało 7–9 dni (zależnie od skuteczności).

Grupę V stanowiło 10 suk, u których do przerywania niepożądanego ciąży zastosowano benzoosan estradiolu (Mesalin, Intervet) w 3 i 5 dniu od niepożądanego pokrycia, w dawce 20–40 µg/kg m.c.

Wydzielono grupę kontrolną (K, n=3), od której pobierano krew do oznaczeń progesteronu i estragenów.

Pomiary stężeń progesteronu wykonano we wszystkich grupach, a estradiolu w grupie V.

Od zwierząt pobierano krew z żyły odromieniowej. Po skrzepnięciu i odwirowaniu (1,4 × g) oddzielano surowicę, którą przechowywano w temp. –20°C do czasu oznaczenia stężenia progesteronu (P₄). Zastosowano metodę immunofluorescencyjną z wykorzystaniem komercyjnych testów immunoenzymatycznych do ilościowego oznaczania progesteronu (P₄) i estradiolu (E₂) – Pointe Scientific Polska, po uprzedniej ekstrakcji octanem etylu. Pomiar fluorescencji wykonano w aparacie Pointe 2000 standaryzowanym na surowicy psów. Wszystkie analizy wykonano dwukrotnie w każdej serii. Wydajność ekstrakcji dla obu hormonów wahała się od 92 do 99%, a czułość oznaczeń i błędów wewnątrz seryjny wynosiły odpowiednio dla estradiolu 10 pg/ml (37 pmol/l) i 9,6%, a dla progesteronu 0,05 ng/ml (0,8 nmol/l) i 8,0%.

Dokonywano ultrasonograficznej oceny przebiegu ciąży. Do badania użyto aparat Honda 4000 z głowicą sektorową 7,5 MHz.

Miejsce przyłożenia głowicy przed badaniem było ogolone, odkażone i pokryte żelem do badań usg.

Notowano również objawy uboczne oraz czas ich wystąpienia. Wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem testu t-Studenta przy p≤0,05.

Wyniki i omówienie

Przerywanie niepożądanego ciąży: dzień 1–20

Ciążę przedimplantacyjną można przerwać za pomocą antygestagenów (allepriston, mifepriston, aglepriston) oraz estrogenów (benzoosan estradiolu). Aglepriston jest jedynym antygestagenem zarejestrowanym do stosowania u suk. Jego działanie polega na blokowaniu receptorów progesteronu i w efekcie hamowaniu biologicznej funkcji tego hormonu. Nie stwierdzono zmian w funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, ani luteolizy – obwodowe stężenie progesteronu pozostaje na tym samym poziomie (6). Oddziałując na komórkę docelową jako antyhormon, likwiduje blokadę mięśniówki macicy uwarunkowaną przez gestagen. Dochodzi do rozwarcia szyjki macicy, co umożliwia jej opróżnienie pod wpływem naturalnych skurczów. Sam aglepriston nie wywołuje skurczów macicy (4, 6). Innymi zaletami tego środka są: brak wpływu na poziom prostaglandyn, kortyzolu i oksytocyny (6). Można go bezpiecznie i skutecznie użyć na każdym etapie ciąży, zaczynając od 7 dnia do 45 dnia po pokryciu, w dawce 10 mg/kg m.c. dwukrotnie, co 24 h, przy czym należy powtórzyć iniekcję po 7 dniach (4, 6, 7, 8, 9).

Przy przerywaniu ciąży przedimplantacyjnej uzyskano 100% skuteczność (4, 6). Wraz z wydłużaniem czasu trwania ciąży spada efektywność kliniczna aglepristonu, a zwiększa się ryzyko wystąpienia efektów niepożądanych (4, 8).

Nasze badania potwierdzają, że podanie aglepristonu do 20 dnia po pokryciu daje 100% skuteczność w przerywaniu ciąży (tab. 1), przy bardzo niewielkich klinicznych efektach ubocznych (przyspieszenie tętna i oddechów u 57,1% suk, osowiałość 28,6%, brak apetytu 14,3%) lub ich braku (tab. 2). Po podaniu aglepristonu stwierdzono skrócenie okresu międzyruchowego o 1 do 3 miesięcy. W analizie stężenia progesteronu nie stwierdzono istotnych różnic między grupą 1 a grupą kontrolną, do 21 dnia ciąży od podania pierwszej dawki aglepristonu (ryc. 1).

Estrogeny jako środki łatwo dostępne i stosunkowo tanie są najczęściej używane do przerywania ciąży u suk. Podanie ich w końcowym etapie rui powoduje długotrwałe zamknięcie cieśni jajowodu, zakłóca transport embriionów, ma działanie embriotoksyczne, uniemożliwia implantację i w rezultacie zapobiega powstawaniu ciąży (1, 10). Wymagają one jednak przestrzegania określonych terminów podawania.

Do chwili obecnej trwają dyskusje nad klinicznie skuteczną dawką estrogenów, częstotliwością oraz czasem podawania tego leku. W zależności od doboru powyższych parametrów, drogi podania i stanu fizjologicznego suk obserwuje się różne działania niepożądane: ostre zapalenie błony śluzowej macicy (*endometritis*), ropomacicze, ciążę urojoną, pęcherzykowe torbiele jajnikowe, a przy długotrwałym stosowaniu niedokrwiistość aplastyczną. Podanie zarówno niskiej (10 µg/kg m.c.), jak i wysokiej dawki (100 µg/kg m.c.) estrogenów nie ma istotnego wpływu na stan jajników (11), natomiast znacząco wpływa na stan macicy: przy dawce 10 µg/kg m.c. dochodzi do zwiększenia wysokości nabłonka krypt, a w obrazie gruczołów podstawnych – wzrostu całkowitej liczby przekrojów i grubości nabłonka o cechach stymulacji progesteronem, rozszerzenia światła, przerostu, przekrwienia oraz rozplachnienia błony śluzowej macicy. Przypomina to torbielowe zwyrodnienie błony śluzowej macicy. Szczególnie niepokojące jest utrwalenie się tych zmian w 28 dniu od podania. Przy 100 µg/kg m.c. obserwuje się większe zmiany: znaczny przerost, wydłużenie i skręcenie gruczołów podstawnych z wydzieliną wewnątrz (obraz torbieli) oraz zwiększenie grubości błony śluzowej macicy, co stwarza ryzyko wystąpienia ropomacicza (11, 12).

W badaniach własnych analiza klinicznej skuteczności benzoosanu estradiolu

Tabela 1. Skuteczność aglepristonu (Alizine, Virbac) do przerywania niepożądanego ciąży w zależności od terminu zastosowania

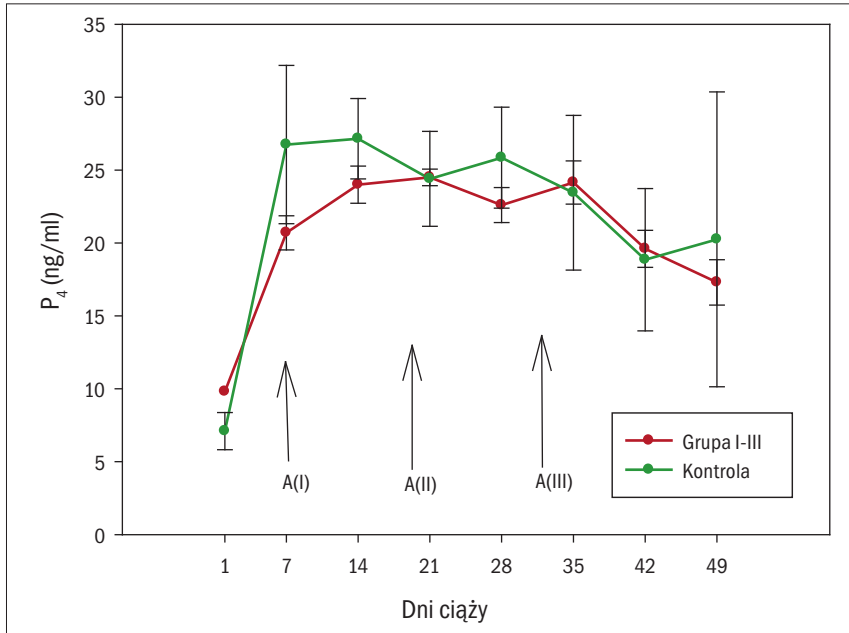
Dzień ciąży/grupa	0–20	20–30	30–45
I (n=7)	100%	0	0
II (n=9)	0	100%	0
III (n=6)	0	0	94,5%

Tabela 2. Występowanie objawów klinicznych/ubocznych w zależności od terminu zastosowania aglepristonu (Alizine, Virbac) do przerywania niepożądanego ciąży

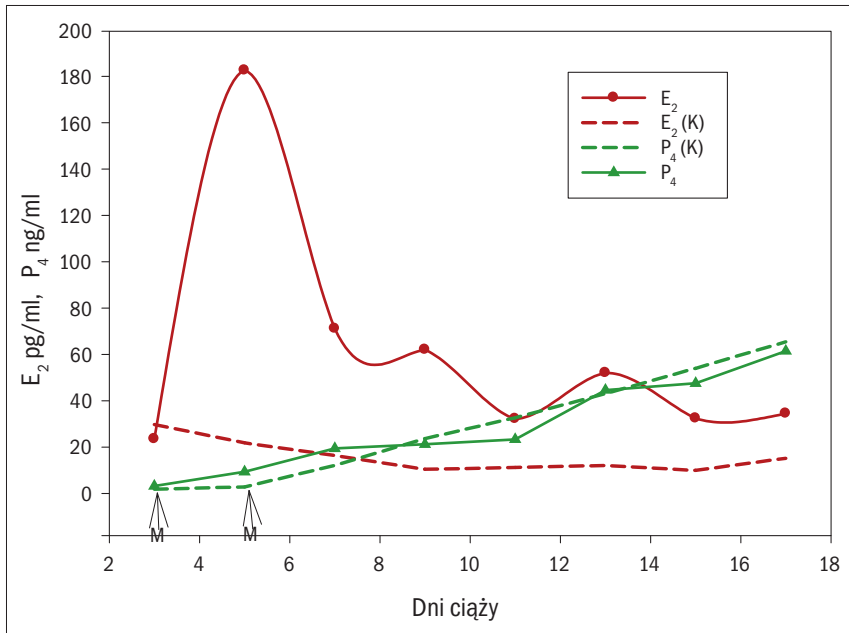
Dzień ciąży/objawy kliniczne	0–20 (n=7)	20–30 (n=9)	30–45 (n=6)
Wpływ z pochwy	brak	4 (44,4%)	6 (100%)
Mleko w sutkach	brak	5 (55,5%)	6 (100%)
Wymioty	brak	brak	2 (33,3%)
Biegunka	brak	brak	1 (16,6%)
Przyspieszenie tętna	4 (57,1%)	6 (66,6%)	5 (83,3%)
Przyspieszenie oddechów	4 (57,1%)	6 (66,6%)	5 (83,3%)
Osowiałość	2 (28,6%)	4 (44,4%)	4 (66,6%)
Brak apetytu	1 (14,3%)	4 (44,4%)	3 (50,0%)
Wydalenie płodów	brak	brak	5 (83,3%)



Alizin[®]
AGLEPRISTON



Ryc. 1. Zmiany stężenia progesteronu (P₄) przy stosowaniu aglepristonu na różnych etapach ciąży (grupy I–III), w porównaniu do grupy kontrolnej



Ryc. 2. Zmiany stężenia progesteronu (P₄) i estradiolu (E₂) przy stosowaniu benzoesu estradiolu do przerywania niepożądanego ciąży (grupa V), w porównaniu z grupą kontrolną

wykazała, iż u jednej z badanych suk nie udało się zupełnie usunąć ciąży, co doprowadziło do narodzin żywego szczenięcia w normalnym terminie porodu (tab. 3).

Analiza zmian stężenia estrogenów i progesteronu we krwi obwodowej, po zastosowaniu benzoesu estradiolu, wykazała znaczący, statystycznie istotny wzrost

stężenia estradiolu w ciągu 2 dni od pierwszej iniekcji benzoesu estradiolu, gwałtowne jego obniżenie w ciągu kolejnych 4 dni (ryc. 2). Obserwacje przeprowadzone w ciągu 14 dni wykazały podwyższenie stężenia estrogenów we krwi obwodowej, a różnice były statystycznie istotne w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany

Tabela 3. Skuteczność stosowania benzoesu estradiolu (Mesalin, Intervet) oraz dinoprostu (Dinolytic, Upjohn) w połączeniu z kabergoliną (Galastop, Vetem) do przerywania niepożądanego ciąży

Dzień ciąży/grupa	0–20	20–30	30–45
IV (n=10)	90%	90%	90%
V (n=10)	0	0	100%

**PRZEŁOM
W ROZRODZIE
PSÓW**

NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY: Podmiot odpowiedzialny i wytwórca: Virbac – 1 bre Avenue – 2065 m – L.I.D. – 06516 Carros Cedex – France. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO: **Alizin 30 mg/ml roztwór do wstrzykiwań**. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ I INNYCH SUBSTANCJI: Każdy 1 ml preparatu zawiera: substancja czynna: Aglepriston 30 mg. WSKAZANIA LECZNICZE: Ciężarne suki: wywołanie poronienia do 45 dni po kryciu. PRZECIWWSKAZANIA: Nie stosować u psów z zaburzeniami funkcji wątroby lub nerek, u zwierząt z cukrzycą oraz u psów w złym stanie ogólnym. Nie stosować u psów z objawami (lub bez objawów – forma utajona) niedoczynności nadnerczy (choroba Addisona) lub u psów z genetyczną predyspozycją do przewlekłej niedoczynności nadnerczy. Nie stosować u psów ze znaną nadwrażliwością na aglepriston lub na inne składniki produktu. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: U suk, którym podaje się preparat po 20-tym dniu ciąży, poronieniu towarzyszą fizjologiczne objawy porodu: wydalenie płodu, upływ z pochwy, spadek apetytu, niepokój, powiększenie gruczołu mlekowego. W badaniach terenowych, u 3,4% zwierząt stwierdzono zakłócenia macicy. Po spowodowanym podaniem preparatu poronieniem, często jest obserwowany wczesny powrót rui (okres międzyruijowy skrócony o 1 do 3 miesięcy). W badaniach terenowych stwierdzono występowanie efektów ubocznych takich jak: brak laktacji (25%), pobudzenie (23%), depresja (21%), wymioty (2%), biegunki (13%). Badania terowe wykazały, że podanie preparatu wywołuje u 17% suk krótkotrwały ból podczas i bezpośrednio po iniekcji, a u 23% zwierząt miejscową reakcję zapalną w miejscu wstrzyknięcia. Rozmiar i stopień natężenia tej reakcji zależy od objętości podanego produktu. Po podaniu leku może dochodzić również do występowania obrzęku, zgrubienia skóry, powiększenia lokalnych węzłów chłonnych i powstania owrzodzeń. Wszystkie miejscowe reakcje lokalne zanikają zazwyczaj w ciągu 28 dni po iniekcji. Badania terowe wykazały, że u 4,5% psów podanie preparatu wywołało zmiany hematologiczne – biochemiczne. Zmiany były zawsze przejściowe i odwracalne. Obserwowano: neutrofilii, neutropenię, trombocytopenię, zmiany w wartości hematokrytu, limfocytozę, limfopenię. Obserwowano też zmniejszenie (podwyższenie) wartości wskaźników biochemicznych, takich jak: mocznik, kreatynina, chlorki, potas, sod, aktywności enzymów ALT, ALP, AST. W rzadkich przypadkach (1:1000 – 1:10000) obserwowano/ może być obserwowana nadwrażliwość. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT: Psy (suki). DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA I SPOSOB PODANIA: Podawać 10 mg aglepristonu (co jest równoważne z podaniem 0,33 ml preparatu) na kg masy ciała, dwukrotnie w odstępie 24 godzin. Waga suki/Objętość preparatu: 3 kg/1 ml; 6 kg/2 ml; 9 kg/3 ml; 12 kg/4 ml; 24 kg/8 ml; 30 kg/10 ml; 42 kg/14 ml. Stosować wyłącznie podskórnie. Poronienie (lub resorpcja płodu) następuje w ciągu 7 dni po zastosowaniu preparatu. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA: Podawanie produktu w fałd skóry na karku pomaga zapobiec występowaniu ostrych reakcji miejscowych. Zaleca się lekkie rozmasowanie miejsca wstrzyknięcia preparatu. U dużych suk, zaleca się podawanie maksymalnie po 5 ml preparatu w jedno miejsce. Produkt nie zawiera żadnych substancji antybakteryjnych. Należy przestrzec gazikiem zatyczkę folii przed pobraniem każdej dawki, stosować suche, sterylne igły i strzykawkę. OKRES KARENJI: Nie dotyczy. SZCZEGÓLNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECIWWYCIĄNIU: Przechowywać folię z preparatem w kartonowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Jeśli pojawią się widoczne zmiany wyglądu produktu, jego odbarwienie, produkt należy usunąć. Nie stosować po upływie daty ważności podanej na etykiecie/kartonie. Okres trwałości po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni. Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. SPECJALNE OSTRZEŻENIA: W ramach monitorowania działań niepożądanych produktu zarejestrowano rzadkie przypadki braku skuteczności produktu (w 0,01 % – 0,1% przypadków). W celu zmniejszenia ryzyka braku skuteczności produktu, nie należy go podawać do końca okresu rujowego ani też nie należy kryć suk do końca tego okresu. W badaniach terenowych przeprowadzonych u suk z potwierdzoną ciążą częściowe poronienia były stwierdzane w 5% przypadków. Dlatego dokładne badanie kliniczne jest zawsze zalecane w celu potwierdzenia całkowitego opróżnienia macicy. Najlepiej aby badanie to było wykonane przy pomocy USG, 10 dni po zastosowaniu preparatu i przynajmniej 3 dni po kryciu. W przypadku stwierdzenia częściowego poronienia lub braku poronienia, zaleca się ponowne zastosowanie preparatu w 10 dni po jego pierwszym zastosowaniu – pomiędzy 30 a 45-tym dniem po kryciu. Należy rozważyć także przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Wobec braku odpowiednich danych produkt należy stosować ostrożnie u psów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i/lub z chorobami układu sercowo-naczyniowego, a w szczególności przy występowaniu bakteryjnego zapalenia wsierdzia. Gdy produkt był stosowany niezgodnie, ułota, u powonnie chorych suk z zakazaniem macicy dochodziło do upadków. Trudno jest określić jednoznaczny związek przyczynowy, ale jest on raczej mało prawdopodobny. Do 50% suk nie dochodzi w ciążę po kryciu. Prawdopodobieństwo nieuzasadnionego zastosowania produktu u suk powinno być brane pod uwagę przy ocenie bilansu ryzyka do korzyści. Nie był badany długoterminowy wpływ stosowania produktu. Właściciel zwierzęcia powinien zostać poinformowany o konieczności konsultacji z lekarzem weterynaryjnym w przypadku wystąpienia po zastosowaniu produktu takich objawów jak: – ropnie lub krwawe upływy z pochwy – długotrwałe upływy z pochwy trwające ponad 3 tygodnie. Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi. Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt: lecznie weterynaryjne zwierzętom: Antyprogestageny są stężone u ludzi do wywołania poronienia. Pr przypadkowe wstrzyknięcie może być niebezpieczne dla kobiet ciężarnych, starających się zajść w ciążę lub kobiet, u których istnieje prawdopodobieństwo ciąży. Zarówno lekarz weterynaryjny, jak i osoba przyszykująca psa, powinni unikać przypadkowego wstrzyknięcia. Kobiety ciężarne powinny zachować szczególną ostrożność przy podawaniu preparatu. Nośnikiem w preparacie jest olej, który może powodować długotrwałe reakcje w miejscu podania. Po przypadkowym wstrzyknięciu preparatu, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną oraz udostępnić lekarzowi to ostrzeżenie. Kobiety w wieku rozrodczym, powinny unikać kontaktu z produktem lub zakładać rękawiczki ochronne przy jego stosowaniu. Nie stosować u suk ciężarnych w innym celu niż przerywanie ciąży. W związku z brakiem odpowiednich danych, występuje ryzyko wystąpienia interakcji aglepristonu z ketonazololem, inakolazolem oraz erytromycyną. Ponieważ aglepriston jest antyglukokortykoidem, może on zmniejszać efekt działania stosowanych glukokortykoidów. Możliwość występowania interakcji z innymi lekami nie była badana. Podawanie sukom produktu w dawce 30 mg/kg, co stanowi 3-krotność dawki zalecanej, nie wywoływało efektów ubocznych, z wyjątkiem miejscowej reakcji zapalnej, która była związana ze wstrzyknięciem zwiększonej objętości preparatu. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY UNIESZKODLIWIENIU NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB ODPADÓW POCHODZĄCYCH Z TEGO PRODUKTU, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE: Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy unieszkodliwić w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI: lipiec 2009 r. INNE INFORMACJE: Opakowania – pudełko zawierające 1 fiołkę po 5ml, 10 ml, 30 ml – pudełko zawierające 10 fiołek po 10 ml. Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie. W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z przedstawicielem Virbac w Polsce: Biuro Handlowo Techniczne ANIMAL TRADE Sp. z o.o., ul. Poleczki 47, 02-822 Warszawa. Centrala: tel.: (22) 332 75 90-91, fax: (22) 332 75 92, e-mail: info@atrade.pl. POZWOLENIE nr: 1627/05.



Tabela 4. Występowanie objawów klinicznych/ubocznych po zastosowaniu benzoesanu estradiolu (Mesalin, Intervet) do przerywania niepożądanego ciąży (w okresie 6 miesięcy od podania)

Objawy kliniczne/uboczne	Grupa IV (n=10)
Wydłużenie czasu trwania cieczi	8 (80,0%)
Ponowne pokrycia	5 (50,0%)
Stany zapalne pochwy	4 (40,0%)
Zespół <i>endometritis - pyometra</i>	4 (40,0%)

Tabela 5. Efekty uboczne stosowania dinoprostu w połączeniu z kabergoliną do przerywania niepożądanego ciąży po 25 dniu

Efekt uboczny	Grupa IV (n=10)
Wymioty	9 (90,0%)
Biegunka	6 (60,0%)
Tachykardia	10 (100%)
Przyspieszony oddech	10 (100%)
Osowiałość	8 (80,0%)
Brak apetytu	8 (80,0%)
Wydalenie płodów	7 (70,0%)

w stężeniach progesteronu w grupie 5, w porównaniu do grupy kontrolnej nie wykazały statystycznie istotnych różnic (ryc. 2).

Zdecydowanie podwyższone stężenie estrogenów we krwi obwodowej, utrzymujące się przez okres obserwacji było przyczyną przedłużania się klinicznych objawów rui, w niektórych przypadkach powtórnego pokrycia, a w dłuższym okresie czasu występowania zapalenia pochwy i wystąpienia klinicznych objawów zespołu EPC – *endometritis-pyometra complex* (tab. 4).

Ostatnio opublikowane badania dowodzą, że u suk podanie pojedynczej dawki 20 µg/kg m.c. 2 dni po kryciu (5 po owulacji) skutecznie i bezpiecznie zapobiega ciąży (10). Wysznięto też tezę, że wystąpienie objawów ubocznych spowodowane jest kilkakrotnym powtarzaniem podawania leku, w 3, 5 i 7 dniu (10). Benzoesan estradiolu jest zatem środkiem, nad którym potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia najniższej skutecznej dawki, by uzyskać lek bezpieczny i w przystępnej dla właściciela cenie.

Przerywanie niepożądanego ciąży: od 21 do 30 dnia

Biorąc pod uwagę fakt, że według różnych autorów u 32–48% suk nie stwierdza się ciąży po przypadkowym pokryciu (2, 8), wydaje się dyskusyjne stosowanie preparatów zapobiegających rozwojowi ciąży przed jej potwierdzeniem. Należałoby poczekać do 21 dnia i przy użyciu ultrasonografu potwierdzić lub wykluczyć ciążę, a od wyniku badania uzależnić dalsze postępowanie (9). Odmienne stanowisko od przedstawionego poglądu zaprezentowano

na kongresie EVSAR (13). Zarekomendowano stosowanie aglepristonu we wczesnym etapie ciąży, gdyż czasami właściciele suk zapominają zgłosić się na rozpoznanie ciąży, aby potem ewentualnie ją usunąć (13).

W okresie między 21 a 30 dniem ciąży można stosować do jej przerywania antygestageny lub prostaglandynę PGF_{2α} z lub bez pochodnych sporyszu. Przeprowadzone przez nas badania sugerują stosowanie aglepristonu tuż po potwierdzeniu ciąży. Jest to leczenie przyczynowe, ma 100% skuteczność i powoduje występowanie spodziewanych niewielkich efektów ubocznych, w postaci wpływów z pochwy i mleka w sutkach. Dodatkowo może pojawić się: przyspieszenie tętna, przyspieszenie oddechów, osowiałość, brak apetytu. Podobne kliniczne działania niepożądane (m.in.: widoczny wpływ ropny z pochwy, ślinienie się, świąd, biegunka, osowiałość, dyszenie itp.) stosowania aglepristonu do 35 dnia po pokryciu opisują różni autorzy (1, 10).

Prostaglandynę PGF_{2α} można stosować po 25 dniu ciąży ze względu na wcześniejszy brak reaktywności ciała żółtego ciążowego. PGF_{2α} wywołuje luteolizę ciała żółtego, zwiększa kurczliwość mięśniówki macicy oraz powoduje relaksację szyjki macicy. W efekcie następuje poronienie. W naszych badaniach w grupie IV stwierdzono spadek stężenia progesteronu między 28 a 30 dniem ciąży, w przeciwieństwie do grupy II, w której odnotowano nieznaczny wzrost stężenia progesteronu. W tym okresie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu progesteronu między tymi grupami (ryc. 3). Zastosowany protokół podawania doprowadził do 100% skuteczności leczenia, lecz

w dwóch przypadkach leczenie należało przedłużyć do 9 dni (tab. 3).

Stosowanie PGF_{2α} wiąże się jednak z występowaniem licznych działań niepożądanych, które obejmują: wzmożone ślinienie się, wymioty, biegunkę, mimowolne wydalanie moczu i kału, pobudzenie, drgawki, przyspieszenie tętna i oddechów, duszność, niezdolność do ruchu, hipotermię i świąd w miejscu iniekcji (8, 14). Obecnie brak na rynku preparatu zarejestrowanego dla małych zwierząt.

Przerywanie niepożądanego ciąży między 31 a 45 dniem

Według naszych badań stosowanie aglepristonu w wysokiej ciąży, nawet po trzykrotnym podaniu (dwukrotnie co 24 h i po 7 dniach), jest skuteczne w 94,5% przypadków (tab. 2). Stosowanie w tym terminie jest obciążone licznymi działaniami niepożądanymi w postaci: wymiotów, biegunki, przyspieszenia tętna i oddechów, osowiałości, braku apetytu, ryzyka niepełnego odklejenia łożysk i niecałkowitego przzerwania ciąży (tab. 2). Objawy te występują obok spodziewanych wpływów z pochwy, mleka w sutkach oraz wydalania płodów. Najbardziej znaczące, z punktu widzenia właścicieli suk, jest wydalanie niedojrzałych, niezdolnych do życia płodów (tab. 2).

Podskórne stosowanie PGF_{2α} od 30 do 35 dnia po pokryciu aż do poronienia w dawce 0,1 mg/kg m.c., co 8 h lub 0,25 mg/kg m.c., co 12 h spowodowało likwidację wszystkich płodów do 9 dnia (14). Alfaprostol (syntetyczna PGF_{2α}) w dawce 20 µg/kg m.c. lub kloprostolol 1–2,5 µg/kg m.c. w kombinacji z kabergoliną 1,65 µg/kg m.c., s.c. też były skuteczne (14). Obie metody były przydatne w ciąży 34–42-dniowej, a w zaawansowanej ciąży (45 dzień) tylko metoda kombinowana. W wysokiej ciąży sama kabergolina nie jest skuteczna. Może dojść do obumarcia płodów. W wyniku poronienia mogą się rodzić płody z niedorozwiniętymi płucami. Istnieje ryzyko pozostania w macicy obumarłych płodów, co może skutkować zapaleniem i niepłodnością (8, 14).

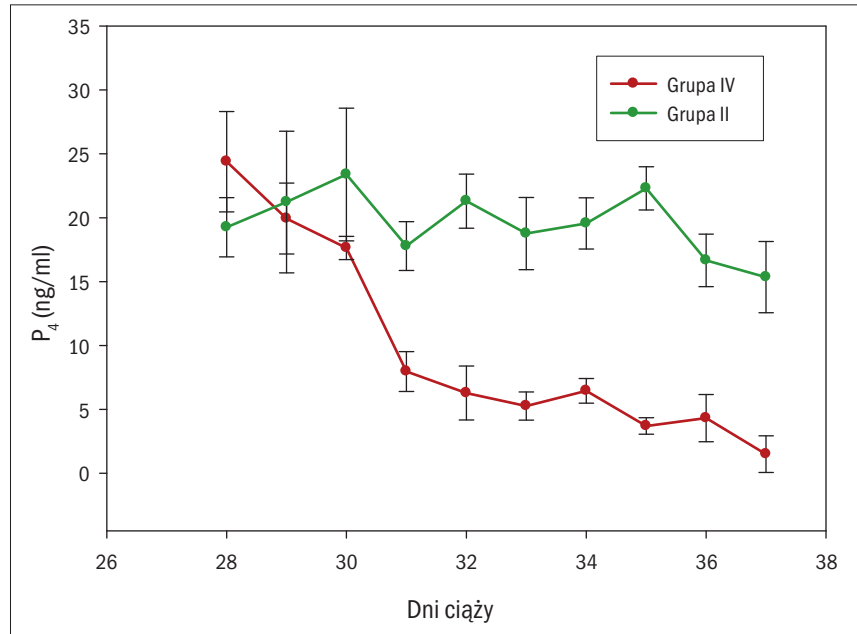
Do obserwowanych przez nas działań niepożądanych w grupie IV należało przyspieszenie tętna i oddechu, wymioty oraz defekacja. Objawy te były najbardziej nasilone w okresie od 1 do 3 dnia leczenia, a wraz z upływem czasu stosowania leków wyraźnie się zmniejszały. Okres niezbędny do całkowitego usunięcia niepożądanego ciąży wahał się od 7 do 9 dni (tab. 5). Ze względu na niepożądane działania powoli odchodzi się od stosowania leków z tej grupy. Z tego samego powodu zaniechano podawania glikokortykosteroidów w celu wywołania poronienia.

Od 30 dnia ciąży obserwowano gwałtowny spadek stężenia progesteronu w obu grupach (II i IV), przy czym spadek stężenia w grupie IV był znaczący, a między grupami stwierdzono statystycznie istotną różnicę przy $p \leq 0,01$. Od tego momentu postępował dalszy spadek stężenia P_4 w grupie IV oraz jego wahania w grupie II, a między nimi występowała istotna statystycznie różnica przy $p \leq 0,01$ – $p \leq 0,001$ (ryc. 3)

Wybór właściwej metody zależy od wielu czynników, do których należą stan wiedzy lekarza na temat mechanizmu działania, efektywności i bezpieczeństwa stosowania leków oraz uwzględnienia działań niepożądanych. Wprowadzanie na rynek nowych produktów oraz pojawianie się w prasie fachowej nowych doniesień na temat ich efektywności wymaga od lekarza weterynarii ciągłego doskonalenia wiedzy. Zbiorcze zestawienie wyników badań autorów odnośnie do dostępnych metod wydają się ten temat przybliżać.

Piśmiennictwo

- Bowen R.A., Olson P.N., Behrendt M.D., Wheeler S.L., Husted W., Nett T.M.: Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 783-788.
- Feldman E.C., Davidson A.P., Nelson R.W., Nyland T.G., Munro C.: Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **202**, 1855-1858.
- Wanke M. M., Romagnoli S., Verstegen J., Concannon P.W.: Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonist, and dexamethasone. W: Concannon P. W., England G., Verstegen J., Linde-Forsberg C. (edit.): *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. Ithaca 2002.
- Bostedt H., Wehrend A., Boryczko Z.: Podstawy i wskazania do stosowania aglepristonu w rozrodzie małych zwierząt. *Życie Wet.* 2006, **81**, 485-487.
- Valiente C., Corrada Y., PE de la Sota, Blanco P., Arias D., Gobello C.: Comparison of two doses of the GnRH antagonist, Acyline, for pregnancy termination in bitches. *International Veterinary Information Service (IVIS)* 2008.
- Hoffmann B, Schuler G.; Receptor blockers - general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim. Reprod. Sci.* 2000, **60-61**, 295-312.
- Giziński S.: Zapobieganie ciąży u suk z użyciem antygestagenu – aglepristonu (Alizine, Virbac). *Życie Wet.* 2006, **81**, 402-404.
- Jurka P.: Porównanie dwóch metod przerwania niepożądanego ciąży u suk. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 580–582.
- Max A., Jurka P.: Zastosowanie antygestagenu aglepristonu (Alizine, Virbac) do wywołania poronienia u suk. *Życie Wet.* 2006, **81**, 196-197.
- Tsutsui T., Mizutani W., Hori T., Oishi K., Sugi Y., Kawakami E.: Estradiol benzoate for preventing pregnancy in mismatched dogs. *Theriogenology* 2006, **66**, 1568-1572.
- Jurka P., Snochowski M., Boryczko Z.: Zmiany morfologiczne jajnika i macicy po antykoncepcji estrogenowej u suk. *Medycyna Wet.* 2007, **63**, 985-989.
- Jurka P., Snochowski M., Boryczko Z.: Zmiany receptorów steroidowych macicy po antykoncepcji estrogenowej u suk. *Medycyna Wet.* 2007, **63**, 1095-1099.
- Rootvelt V., Farstad W.: Misalliance treatment in the bitch; before or after confirmed pregnancy? *VI conference EVSAR, Estoril, Portugal* 2007, 130.
- Fieni E.: Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treatment cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in bitches. *Theriogenology* 2006, **66**, 1550-1556.



Ryc. 3. Zmiany stężenia progesteronu (P_4) przy stosowaniu aglepristonu (grupa II) oraz dinoprostu (grupa IV) do przerywania niepożądanego ciąży od 28 do 38 dnia