

Porównanie dwóch metod przerywania niepożądanego ciąży u suk

PIOTR JURKA

ul. Pawińskiego 29 /18, 02-106 Warszawa

Jurka P.

Termination of unwanted pregnancies in bitches: a comparison of two methods

Summary

The aim of the study was to compare two different methods of terminating unwanted pregnancy in bitches. Seven animals (group I) received a combination of cabergoline (5 µg/kg per day orally) and synthetic PGF2α (dinoprost - 30 µg/kg per day i.m.). The side effects of dinoprost were avoided by using atropine sulfuric (0.04 mg/kg s.c.). The second group consisting of six animals was injected with aglepristone antiprogesterin on 2 consecutive days (10 mg/kg s.c.). The treatment started on the 27th day after mismating and after confirmation of pregnancy. Adverse reactions were noted. Ultrasonic examinations of the uterus were performed every day until the termination of the pregnancy. Complete pregnancy termination occurred in group I within 6 to 9 days after the start of treatment, with side effects such as vomiting, diarrhoea, tachycardia, tachypnoe, salivation, dyspnoe, reduced appetite, milk in mammary glands, vaginal discharge and tiredness. In four cases fetal expulsion was observed. The level of progesterone decreased from day 4 on and was statistically different from group II ($p \leq 0.05$). In group II pregnancies disappeared after 4–6 days of treatment and fewer side effects were observed: tachycardia, tachypnoe, milk in mammary glands, vaginal discharge, reduced appetite, tiredness. No fetal expulsion was noted. The frequency and severity of adverse reactions were lower in group II. The treatment with aglepristone was more efficient, causing fewer side effects, but expensive.

Keywords: bitch, pregnancy termination, aglepristone, dinoprost

Niepożądana ciąża oraz związana z nią eutanazja szczeniąt po porodzie stanowią poważny problem w codziennej praktyce lekarsko-weterynaryjnej. Udoskonalenie metod przerywania ciąży mogłoby, oprócz satysfakcjonowania właściciela, zmniejszyć liczbę zwierząt porzucanych bądź usypianych.

W praktyce do wczesnego zapobiegania niepożądanego ciąży u suk wykorzystuje się estrogeny, które aplikowane w czasie zbliżonym do zapłodnienia upośledzają transport oocytów i zarodków przez jajowód. Należy je podawać w ściśle określonym terminie, a ich stosowanie pociąga za sobą ryzyko wystąpienia zespołu endometritis-pyometra-complex (EPC), zaburzeń czynności szpiku kostnego czy stymulacji nowotworów gruczołu sutkowego. Jednocześnie wiadomo, że przy jednorazowym niepożądanym pokryciu tylko nieco powyżej 60% suk zachodzi w ciążę (3). Wynika stąd, że u dużej części zwierząt podawanie estrogenów jest zbędne. Innymi metodami prowadzącymi do poronienia są: stosowanie inhibitorów prolaktyny, PGF2α i kortykosteroidów oddzielnie lub w kombinacji, co również niesie ze sobą zagrożenie skutkami ubocznymi (3, 9, 15, 18, 21, 22). Nowe możliwości w tym zakresie dają antygestageny (2, 11, 13, 17, 19). Użycie ich nie zostało dotąd w Polsce przedstawione w formie pracy oryginalnej, chociaż niedawno ukazał się artykuł przeglądowy opisujący zastosowanie tych preparatów w ginekologii weterynaryjnej (12).

Celem badań było porównanie dwóch metod przerywania ciąży u suk połączenia dinoprostu i kabergoliny oraz antygestagenu aglepristonu z uwzględnieniem występowania objawów ubocznych.

Materiał i metody

Badaniem objęto łącznie 28 suk w wieku od 2 do 5 lat o masie ciała od 10 do 32 kg, klinicznie zdrowych, u których doszło do nieplanowanego pokrycia. Badaniem ultrasonograficznym przeprowadzonym w 27. dniu po pokryciu wykluczono ciążę u 9 zwierząt. U pozostałych 19 suk stwierdzono ciążę mnogą z prawidłowo ukształtowanymi ampułami płodowymi w liczbie od 3 do 14. Zwierzęta te zakwalifikowano do przerywania ciąży i podzielono na 2 grupy.

W grupie I (10 suk) stosowano podskórnie atropinę (Atropinum sulfuricum 0,5%, Polfa) w dawce 0,04 mg/kg i po 10 minutach domięśniowo dinoprost (Dinolitic, Upjohn) w dawce 30 µg/kg. Jednocześnie zwierzęta otrzymywały doustnie kabergolinę (Galastop, Vetem) w dawce 5 µg/kg 1 raz dziennie. Leczenie trwało 7-9 dni (zależnie od skuteczności).

W grupie II (9 zwierząt) zastosowano aglepriston (Alizine, Virbac) w dawce 10 mg/kg podskórnie, w dniu stwierdzenia ciąży i powtórnie po upływie 24 godzin.

Od wszystkich zwierząt codziennie, przed zastosowaniem leków pobierano krew obwodową z żyły odromieniowej. Po skrzepnięciu i odwirowaniu (1,4 × g), oddzielano surowicę, którą przechowywano w temp. -20°C do czasu oznaczenia stężenia progesteronu (P4). Również codziennie dokonywano ultrasonograficznej oceny wyglądu ampuł płodowych. Do

badania wykorzystano aparat Echoson Desmin VET (Echoson) z głowicą sektorową o zmiennej częstotliwości 5,0/7,5 MHz. Miejsce przyłożenia głowicy przed badaniem było golenie, odkażanie i pokrywanie żelem do badań USG. Za prawidłowe uznawano ampule kształtu okrągłego do owalnego z hipoechogenną zawartością bez obecności wrętów wewnętrznych z widocznym hiperchogennym jednolitym zarodkiem bez cech fragmentacji. Za nieprawidłowe uznawano ampule nieregularnego kształtu z obecnością licznych hiperechogennych struktur wewnętrznych, przy czym zarodek wykazywał cechy rozpadu, był słabo widoczny lub nie stwierdzano w ogóle jego obecności.

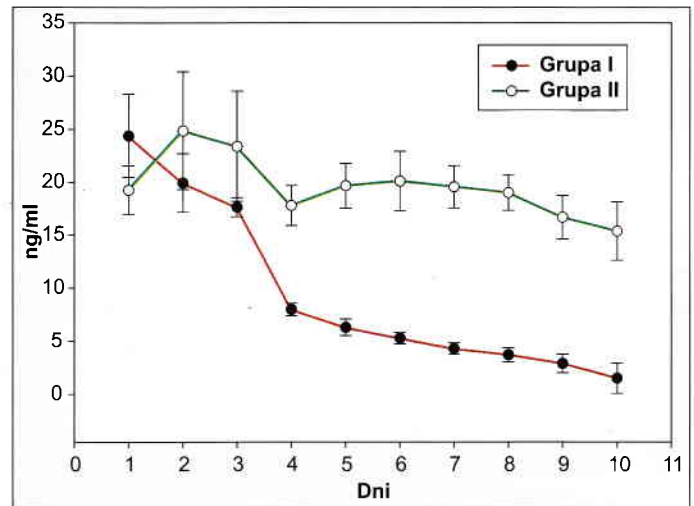
Notowano objawy uboczne oraz czas ich wystąpienia. Stężenie P4 oznaczono metodą immunoenzymatyczną przy użyciu testu firmy DPC, USA (aparat Immulite 2000) standaryzowanego na surowicy psów. Zakres pomiaru 0,2-40 ng/ml. Współczynnik zmienności 7,2-17,4%. Czułość (granica wykrywalności) 0,094 ng/ml. Oznaczenia wykonano w pracowni immunologii Instytutu Pasteura w Warszawie. Wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem testu t-Studenta przy $p \geq 0,05$. Analiza statystyczna oraz opracowanie graficzne doniesienia zostało wykonane na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie.

Wyniki i omówienie

Wstępne badanie pozwoliło na wyeliminowanie dziecieniu spośród 28 (32,1%) zwierząt, u których pomimo pokrycia nie doszło do rozwoju ciąży. Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności pokrycia są zbliżone do podawanych przez innych autorów (3). Odruch tolerancji dla psa samca nie jest dobrze skorelowany z momentem owulacji u suk i waha się od 5 dni przed do 5 dni po owulacji (1), co nie pozostaje bez wpływu na możliwość zapłodnienia. Dane te jednocześnie wskazują, w jak znacznym stopniu stosowanie estrogenów po niepożądanym kryciu może być nieuzasadnione.

W grupie I w czasie pierwszych 2 dni nie stwierdzono zmian w obrazie ultrasonograficznym ampul płodowych. Od 3. dnia obserwacji stwierdzano jednocześnie ampule z cechami nieprawidłowości oraz ampule prawidłowo zbudowane. Miało to związek z postępującym procesem zamierania zarodków. U dwóch suk doszło do likwidacji ciąży w czasie 6 dni. U pozostałych zwierząt całkowita utrata ciąży nastąpiła w czasie 9 dni. W grupie II wyraźne zmiany w obrazie USG ampul płodowych pojawiły się już w drugim dniu badania. U czterech suk ciąża uległa likwidacji w czasie 4 dni, podczas gdy w przypadku dwóch innych ampule o nieprawidłowym wyglądzie były widoczne po raz ostatni w 6. dniu.

Rycina 1 przedstawia średnie stężenia P4 we krwi w obu grupach doświadczalnych. W grupie I obserwowano stopniowy spadek stężenia P4, zdecydowanie zaznaczony od trzeciego dnia obserwacji. W 4. dniu stwierdzono istotne różnice w stężeniu P4 pomiędzy obu grupami ($p \leq 0,05$). Spadek stężenia progesteronu w grupie I należy traktować jako skutek skumulowanego luteolitycznego działania PGF 2α i kabergoliny, zaś czas jego wystąpienia (między 2. a 4. dniem obserwacji) wiąże się z zapoczątkowaniem zmian rejestrowanych ultrasonograficznie.



Ryc. 1. Średnie stężenie progesteronu we krwi suk poddanych farmakologicznemu przerwaniu ciąży

W grupie II w czasie leczenia aglepristonem obserwowano początkowo wzrost stężenia P4, nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic pomiędzy pierwszym a drugim dniem obserwacji głównie z powodu znaczących odchyłeń standardowych (ryc. 1). W badaniach przeprowadzonych przez Galac i wsp. (7) nie stwierdzono zmian stężenia P4 w czasie 2 dni stosowania aglepristonu, zanotowano natomiast spadek stężenia P4 do wartości poniżej 1 ng/ml w czasie od 8 do 34 dni (średnio 19 ± 4 dni).

W badaniach własnych od drugiego dnia obserwacji stężenie P4 ($24,8 \pm 5,54$ ng/ml) spadało, osiągając w dziesiątym dniu obserwacji stężenie $15,3 \pm 2,78$ ng/ml (spadek średnio 9,5 ng/ml w ciągu 8 dni obserwacji). Należy tutaj zaznaczyć, iż wyższe, niż podawane przez innych autorów, stężenia P4 oraz odchylenia standardowe mogą wynikać z braku możliwości precyzyjnego określenia momentu owulacji, a co za tym idzie – dokładnego dnia ciąży (pacjentki pokryte w sposób przypadkowy). Wysokie stężenie P4 w czasie obserwowanej na obrazie USG postępującej śmierci płodów może dowodzić, że przerwanie ciąży nie jest spowodowane spadkiem stężenia P4, lecz innymi czynnikami. Sugerowany jest wpływ aglepristonu na spadek stężenia receptorów progesteronowych (2) albo działanie poronne spowodowane działaniem antyprogesteronowym poprzez zablokowanie swoistych receptorów, bez spadku stężenia P4 (2, 17). Aglepriston, łącząc się z wysokim powinowactwem z receptorem progesteronowym, stabilizuje jego strukturę i może zapobiegać biologicznemu efektowi wywoływanemu przez progesteron (2). Zróżnicowane poglądy sugerują konieczność dodatkowych badań w tym zakresie.

Jednym z ważniejszych problemów farmakologicznego przerywania ciąży u suk są objawy uboczne towarzyszące stosowaniu różnych preparatów. Po podaniu preparatów PGF 2α pochodzenia naturalnego lub ich syntetycznych analogów opisywane są objawy uboczne w postaci wymiotów, biegunki, wzrostu tętna i oddechów (do hiperwentylacji włącznie), bezwolnego oddawania kału i moczu, tachykardii, spadku temperatury

(3, 5, 14, 20). Czas ich wystąpienia oraz nasilenie są ściśle związane z wysokością dawki oraz drogą podania preparatu (3, 5, 20). Zmniejszenie częstotliwości oraz ilości objawów ubocznych

można osiągnąć poprzez jednoczesne podawanie atropiny (6, 16) bądź połączenie niskiej dawki prostaglandyny z pochodnymi sporyszu – antagonistami prolaktyny (8, 18, 21, 22). Na przykład, zastosowanie kloprostenu w dawce 1 µg/kg łącznie z kabergoliną pozwoliło na usunięcie ciąży bez objawów ubocznych (21, 22). Równie obiecujące są wyniki badań dotyczące stosowania dinoprostu w dawce 25 µg/kg, która spowodowała przerwanie ciąży bez skutków ubocznych (8). Wyniki badań własnych nie pozwalają jednak na podzielenie optymizmu autorów cytowanych prac. W grupie I w czasie pierwszych dwóch dni obserwowano bowiem wyraźne objawy uboczne (tab. 1). Wraz z upływem czasu stawały się one mniej nasilone. Jako spodziewany efekt obserwowano wydalanie płodów (70% zwierząt), wypływy z pochwy (60%), pojawienie się mleka w sutkach (60%). W jednym przypadku stwierdzono zmniejszony do minimum apetyt przez okres 2 tygodni po zakończeniu obserwacji. Znaczne efekty uboczne po stosowaniu dinoprostu występowały nawet po wcześniejszym podaniu atropiny u wszystkich obserwowanych zwierząt. Ich nasilenie było zmienne i stopniowo zmniejszało się wraz z podawaniem kolejnych dawek. Zbliżone wyniki uzyskał Lein i wsp. (13). Wystąpienie objawów ubocznych może częściowo wynikać z wysokości zastosowanej dawki (30 µg/kg), ale jednocześnie własne, nie publikowane obserwacje kliniczne skłaniają do przypuszczenia, iż niższa dawka wydłużyłaby czas potrzebny do całkowitego usunięcia niepożądanego ciąży.

Jedynym antygestagenem zarejestrowanym (we Francji) do stosowania u psów jest aglepriston (7, 11). Dane piśmiennictwa sugerują, że stosowanie go w dawce 10 mg/kg charakteryzuje się wysoką skutecznością przy minimalnych efektach ubocznych (5-7, 9, 17, 19). W większości badań nie stwierdzano w ogóle objawów ubocznych lub występowały tylko niewielkie wypływy z pochwy. W badaniach przeprowadzonych przez Szwajcarów stwierdzono po raz pierwszy inne objawy uboczne w postaci przejściowego świądu, spadku apetytu, osowiałości oraz pokładania się, przy czym występowały one pojedynczo lub łącznie (11).

W badaniach własnych w grupie II (aglepriston) u wszystkich zwierząt usunięto ciążę w czasie od 4 do 6 dni. Jako spodziewany efekt obserwowano wypływy z pochwy (66,6% zwierząt), pojawienie się mleka w sutkach (55,5%). Nie obserwowano wydalania płodów. Jednocześnie zaobserwowano objawy uboczne (tab. 1). W jednym przypadku nastąpiła reakcja w postaci biegunki, ślinienia, dyszenia, wzrostu tętna i oddechów. Objawy te wystąpiły po upływie 24 godzin po pierwszym podaniu aglepristonu, a następnie stopniowo ustępowały w czasie następnych 24 godzin pomimo podania następnej dawki.

Tab. 1. Objawy uboczne związane z farmakologicznym przerywaniem ciąży u suk (n = 19)

Grupa	n	Wymioty	Biegunka	Wzrost tętna	Wzrost oddechów	Ślinienie	Dyszenie	Brak apetytu	Apatia
I	10	8	5	10	10	9	8	7	8
II	9	0	1	2	2	1	1	6	4

Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie obu metod pociąga za sobą ryzyko wystąpienia niepożądanych następstw, przy czym, co należy podkreślić, stosowanie aglepristonu pozwala na szybsze usunięcie ciąży przy mniejszych objawach ubocznych.

Piśmiennictwo

1. Concannon P. W., McCann J. P., Temple M.: Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1989, 39, 3-25.
2. Concannon P. W., Yeager A., Frank D., Iyampillai A.: Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs. *J. Reprod. Fert.* 1990, 88, 99-104.
3. 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.
4. Fieni F., Bruyas J. F., Battut I., Tainturier D.: Clinical Use of Anti-Progestins in the Bitch. Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York USA 2001.
5. Fieni F., Dumon C., Tainturier D., Bruyas J. F.: Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F2 alpha. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1997, 51, 245-250.
6. Fieni F., Martal J., Marnet P. G., Siliart B., Bernard F., Riou M., Bruyas J. F., Tainturier D.: Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). *J. Reprod. Fert. Suppl.* 2001, 57, 243-248.
7. Galac S., Kooistra H. S., Butinar J., Bevers M. M., Dieleman S. J., Voorhout G., Okkens A. C.: Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* 2000, 53, 941-950.
8. Heitling P.: Administration of combination therapy with synthetic pgf2alpha analogs and a dopamine agonist for the termination of unwanted pregnancy in pregnant dogs. A study of six cases. *Tierärztl. Praxis (K)* 1998, 26, 37-39.
9. Hoffmann B., Riesenbeck A., Schams D., Steinetz B. G.: Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reprod. Dom. Anim.* 1999, 34, 219-226.
10. 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.
11. Hubler M., Arnold S.: Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alizine). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2000, 142, 381-386.
12. Janowski T., Domoślawska A., Zduńczyk S.: Blokery receptorów progesteronu (antygestageny) oraz ich zastosowanie w rozrodzie małych zwierząt. *Medycyna Wet.* 2003, 59, 1064-1067.
13. Lein D. H., Concannon P. W., Hornbuckle W. E., Gilbert R. O., Glendening J. R., Dunlap H. L.: Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F-2 alpha. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1989, 39, 231-240.
14. Linde-Forsberg C., Kindahl H., Madeja A.: Termination of mid-term pregnancy in the dog with oral RU 486. *J. Small Anim. Pract.* 1992, 33, 331-336.
15. Meier S., Wright P. J.: The induction of parturition in the bitch using sodium cloprostenol. *Theriogenology.* 2000, 54, 457-465.
16. Minoia P., Petazzi F., Lacalandra G. M.: Reduction, by atropine, of symptomatic shock induced by PGF2 alpha in the dog. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1984, 30, 907-912.
17. Nohr B.: Untersuchungen zur endokrinen Kontrolle der Geburt bei der Hündin unter Anwendung eines Antigestagens. *Praca dokt., Justus-Liebig-Universität, Giessen* 1999.
18. Nothling J. O., Gerber D., Gerstenberg C., Kaiser C., Dobeli.: Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology* 2003, 59, 1929-1940.
19. Riesenbeck A., Klein R., Hoffmann B., Hospes R.: Geburts-induktion infolge verlängerter Gravidität bei einer Hündin unter Verwendung eines Antigestagens. *Tierärztl. Praxis (K)* 1999, 27, 186-188.
20. Romagnoli S. E., Camillo F., Cela M., Johnston S. D., Grassi F., Ferdeghini M., Aria G.: Clinical use of prostaglandin F2 alpha to induce early abortion in bitches: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1993, 47, 425-431.
21. Onclin K., Verstegen J. P.: Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 1996, 37, 211-216.
22. Onclin K., Verstegen J. P.: Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet. Rec.* 1999, 144, 416-419.

Adres autora: dr Piotr Jurka ul. Pawińskiego 29/18, 02-106 Warszawa; e-mail: piotrek@weterynariaochota.hg.pl