

# ROZRÓD ZWIERZĄT

ZBIGNIEW ROLINSKI

## Możliwości farmakologicznego sterowania czynnością skurczową macicy

Zakład Farmakologii Instytutu Nauk Fizjologicznych Wydziału Weterynaryjnego AR,  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Stale napięcie (*tonus*) i czynność ruchowa mięśni gładkich, do których należy macica, podlega kontroli poprzez wpływ własnych komórkowych ognisk bodźcotwórczych, hormonów i neuroprzekaźników. Mięsień macicy charakteryzuje się spontaniczną, autorytmiczną (miodenną) aktywnością skurczową, w wyniku powstania potencjałów czynnościowych w grupach komórek tworzących ogniska tkanki bodźcotwórczej. Potencjały te rozprzestrzeniają się na inne bardziej odległe komórki, pobudzając je do skurczu. Zgrupowania komórek bodźcotwórczych nazywamy rozrusznikami.

Spontaniczne skurcze macicy zachodzą również w wyniku rytmicznej depolaryzacji neuronów występujących w śródściennych splotach. Pozazwojowe włókna nerwowe układu wegetatywnego dochodzące do macicy modulują aktywność elektryczną komórek mięśniowych autorytmicznych, pobudzanych przez sploty śródścienne. Czynności modulujące spełniają włókna cholinergiczne i adrenergiczne, uwalniające odpowiednie neuroprzekaźniki, to jest acetylocholinę i noradrenalinę. Bezpośrednie oddziaływanie na mięsień macicy na drodze nerwowej odbywa się poprzez receptory adrenergiczne (alfa i beta) oraz cholinergiczne (muskarynowe).

Niezależnie od modulującego wpływu układu wegetatywnego, aktywność ruchowa macicy sterowana jest przez czynniki hormonalne: estrogeny, oksytocyna oraz prostaglandyny ( $E_2$ ,  $F_2$  alfa) powodują jej skurcze, a progesteron działa hamująco.

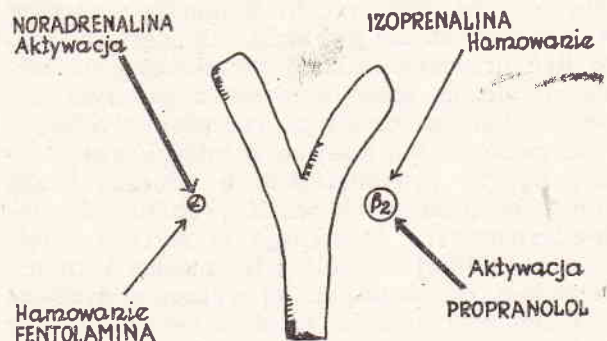
W praktyce weterynaryjnej więcej problemów stwarza konieczność hamowania czynności skurczowej mięśnia macicy, czyli tokoliza. Tym terminem określa się działanie leku powodujące zahamowanie skurczów mięśnia macicy. Wskazaniami do wywołania tokolizy są: stany zagrażające porodu, nadmierna czynność skurczowa macicy (spontaniczna lub indukowana farmakologicznie), zabiegi chirurgiczne na ciężarnej macicy lub w obrębie jamy brzusznej u samicy w zaawansowanej ciąży, konieczność skorygowania położenia płodu w trakcie porodu, przypadki wypadnięcia macicy i inne.

Farmakologiczne oddziaływanie na czynność skurczową macicy poprzez układ wegetatywny

może mieć miejsce przez receptory alfa-adrenergiczne, których stymulacja powoduje skurcz komórek mięśniowych, natomiast stymulacja receptorów beta-adrenergicznych powoduje hamowanie skurczu. Wykazano również, że zahamowana czynność skurczowa macicy może być przywracana przez leki o charakterze antagonistów receptora beta-adrenergicznego (ryc. 1).

Noradrenalina z uwagi na swoje ukierunkowane powinowactwo do receptorów alfa-adrenergicznych w mięśniówce naczyniowej i adrenalina wpływająca stosunkowo wybiórczo na receptory w mięśniu sercowym (receptory beta-adrenergiczne) — nie mają praktycznego znaczenia jako leki wpływające na aktywność skurczową macicy.

Wzrost stężenia Ach w płytce mięśniowej w okresie porodu na skutek osłabionej aktywności hydrolazy acetylocholinoi powoduje nasilenie skurczów porodowych. Inne leki parasympatykomiczne działają kurcząco na macicę, jednak czasami działanie to jest niedostateczne. Ze środków hamujących skurcze macicy, zasadnicze znaczenie w praktyce medycznej mają leki stymulujące receptor beta-adrenergiczny. Tonizująco na mięśniówkę macicy wpływają antagoniści receptora beta, czyli beta-adrenolityki. Hamowanie skurczów macicy przez leki blokujące receptory muskarynowe (parasympatykolityki) jest słabsze w porównaniu do beta-mimetyków. Wykaz leków modulujących czynność skurczową mięśnia macicy poprzez



Ryc. 1. Wpływ  $\alpha$  i  $\beta$  adrenomimetyków oraz  $\alpha$  i  $\beta$  adrenolityków na macicę

Tab. 1. Wpływ leków układu wegetatywnego na czynność skurczową mięśnia macicy

Leki hamujące skurcze macicy		
Nazwa grupy leków	Nazwa leku	Właściwości
Beta-adrenergiczne	izoprenalina orcyprenalina izoksupryna klenbuterol	hamują skurcze mięśni gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych, macicy; niektóre używane w położnictwie
Alfa-adrenolityczne	fentolamina	nie mają zastosowania
parasympatykolityki	atropina	hamowanie słabe, niepewne
Leki kurczące mięsień macicy		
Parasympatykomi-metyki	acetylocholina karbochol betanecol neostygmina	działanie kurczące niepewne; niektóre używane są miejscowo (domacicznie)
Alkaloidy sporyszu i ich pochodne	ergometryna metyloergometryna	silne działanie kurczące
Alfa-adrenergiczne	noradrenalina	działanie kurczące nie wykorzystywane z uwagi na b. silny wpływ naczyniowy
Beta-adrenolityki	propranolol	działanie kurczące pośrednie przez blokowanie wpływu amin katecholowych

receptory adrenergiczne i cholinergiczne zastawiono w tabeli 1.

W przeglądzie poniżej omówione zostaną leki wpływające hamująco na czynność skurczową mięśnia macicy, czyli leki wywołujące tokolizę. Najszerzej zostaną omówione leki beta-adrenergiczne, ponieważ ta grupa leków perspektywnie będzie miała największe znaczenie w praktyce weterynaryjnej.

#### Leki beta-adrenergiczne

W 1948 r. Alquist (1) sformułował teorię działania leków układu współczulnego poprzez receptory alfa i beta-adrenergiczne. Liczba receptorów na powierzchni komórek narządów wykonawczych nie jest stała, ich „gęstość” może być przyczyną różnej wrażliwości na leki adrenergiczne. Przyjmuje się z pewnym uproszczeniem, że przewaga receptorów alfa-adrenergicznych ma miejsce w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych, a większa liczba miejsc receptorowych wrażliwych na leki beta-adrenergiczne występuje w sercu i mięśniówce gładkiej oskrzeli, jelit, macicy i innych narządów. Znacznie później wykazano przewagę receptorów beta<sub>1</sub> w mięśniu sercowym oraz występowanie zwiększonej liczby miejsc receptorowych beta<sub>2</sub> w mięśniówce gładkiej naczyń i narządów.

Stosowane w praktyce medycznej tokolityki stymulujące receptory beta (beta-mimetyki) można podzielić na dwie grupy: 1) mało selektywne leki, pobudzające receptor beta<sub>2</sub> — izoksupryna (Isoxuprine hydrochloride, Hanegif) i orcyprenalina (Orciprenaline sulfate, Astmopent). 2. stosunkowo selektywne leki beta<sub>2</sub>, adrenergiczne — salbutamol (Salbutamol sulfate, Salbutamol), fenoterol (Fenoterol hydrobromide, Berotec, Partusisten), rytordyna (Ritordine hydrochloride, Prempar, Utopar), terbutalina (Terbutaline sulfate, Arubendol, Bricanyl).

Wymienione leki beta<sub>2</sub>-adrenergiczne działają na błonę komórkową mięśni gładkich powodując efekt rozkurczający. Działanie to stwierdza się zarówno *in vitro* i *in vivo* na skurcze macicy samoistne oraz indukowane oksytocyną. Hamowanie skurczów macicy przez beta<sub>2</sub>-mimetyki nasila się w miarę zaawansowania ciąży. Doświadczenia z medycyny ludzkiej przyznają beta<sub>2</sub>-mimetykom spośród wielu tokolityków pierwszeństwo w zakresie zmniejszenia częstotliwości i amplitudy skurczów (10). Działanie tokolityczne leków beta<sub>2</sub>-adrenergicznych uzyskuje się zarówno po podaniu doustnym, jak i parenteralnym, jednak najczęściej stosuje się je w postaci iniekcji.

Do beta-mimetyków już wprowadzonych do weterynarii należy izoksupryna. Lek ten wy-

tworzony na Węgrzech pod nazwą handlową Hanegif, został sprawdzony również w badaniach krajowych (21). Izoksupryna wykazuje znaczne powinowactwo do receptorów beta adrenergicznych mięśnia macicy i w wyniku ich stymulacji hamuje jego skurcze. Jednocześnie lek ten wykazuje niespecyficzne działanie alfa-adrenolityczne, co podwyższa jego efekt tokolityczny. Działanie leku jest szybkie, efekt pojawia się po 10—15 min. po podaniu domięśniowym i utrzymuje się przez 1—2 h, przy czym można go powtórzyć po upływie 2 h. Izoksuprynę zaleca się u wszystkich gatunków zwierząt domowych i mięsożernych w przypadkach zbyt silnych skurczów porodowych macicy, uniemożliwiających korektę położenia płodu, przy fetotomii, cięciu cesarskim, repozycji wypadniętej macicy, przedawkowaniu oksytocyny i innych przypadkach związanych z potrzebą uzyskania tokolizy. Dawkowanie (i.m.): bydło, konie 10 ml, świnie 2—4 ml, owce 2 ml, psy 0,2—1 ml, koty 0,2 ml.

Drugim sprawdzonym częściowo w praktyce weterynaryjnej tokolitykiem z grupy leków beta-adrenergicznych jest klenbuterol (Clenbuterol hydrochloride, Spiropent). Jest on silnie i długo działającym zarówno po podaniu doustnym, jak i parenteralnym beta<sub>2</sub>-mimetykiem stosowanym jako lek spazmolityczny w stanach zapalnych oskrzeli oraz jako tokolityk u przeżuwaczy (6, 7). Działanie klenbuterolu jest stosunkowo długie, jak wykazano u ciężarnych owiec zwiótczenie macicy utrzymuje się 14,6 h ± 6,4 h po dożylnym podaniu dawki 3 µg/kg m.c. (7). Potwierdzeniem długotrwałego działania klenbuterolu są wyniki badań farmakokinetycznego półtrwania ( $t_{1/2}$ ) tego leku w porównaniu do innych tokolityków (18). Praktyczne zastosowania klenbuterolu zostały sprawdzone w leczeniu zwierząt w przypadkach ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem (3, 8) oraz przy cesarskim cięciu (9).

Należy sobie zdawać sprawę, że jednocześnie z efektem tokolitycznym dochodzi do krążeniowego działania beta-mimetyków. Wpływ tych leków na układ krążenia jest wynikiem pobudzenia receptorów beta<sub>1</sub> w sercu i beta<sub>2</sub> w mięśniówce gładkiej naczyń. Stymulacja receptorów beta<sub>1</sub> prowadzi między innymi do przyspieszenia czynności serca, zwiększenia rzutu minutowego oraz przyspieszenia przewodnictwa w obrębie przedsionków i pęczka Hisa. Efektem pobudzenia receptora beta<sub>2</sub> jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie ciśnienia tętniczego w wyniku wzrostu ciśnienia skurczowego i obniżenia rozkurczowego. Wpływ leków beta-adrenergicznych na przepływ maciczno-łożyskowy krwi nie został dokładnie zbadany. Przypuszczalnie zwiększają one perfuzję naczyń łożyskowych (11).

Najczęstszym objawem ubocznym mogącym towarzyszyć wystąpieniu tokolizy jest tachykardia. Jednak zaburzenia ze strony układu

sercowo-naczyniowego rzadko wymagają interwencji farmakologicznej.

Przeciwskazaniem do tokolizy przy użyciu beta<sub>2</sub>-mimetyków są: wady serca z zaburzeniami hemodynamicznymi, choroby mięśnia sercowego, zapalenie płuc, niewydolność nerek, ostre infekcje na tle bakteryjnym i wirusowym. Szczególna ostrożność zalecana jest przy wywołaniu tokolizy i równoczesnym stosowaniu glikokortykosteroidów. Stosowanie beta-adrenolityków, np. propranololu w czasie tokolizy zmniejsza możliwość wystąpienia objawów ubocznych, bez wpływu na efekt tokolityczny (12, 14).

### Leki tokolityczne o różnych mechanizmach działania

#### a) Leki działające ośrodkowo

Od lat wiadomo, że poprzez depresyjne oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) można uzyskać różnego stopnia efekt tokolityczny, jednak określenie właściwego dawkowania dla uzyskania odpowiedniej reakcji macicy jest stosunkowo trudne. Zwiótczenie mięśnia macicy stwierdza się po stosowaniu środków do narkozy chirurgicznej (np. halotanu). Narkotyczne środki przeciwbólowe (np. morfina, petydyna) w wyniku ogólnego efektu depresyjnego na OUN, wpływają hamująco na skurcze macicy. Leki te stosunkowo często mogą spowodować depresję oddechową płodu. Podobnym działaniem odznaczają się również leki psychotropowe (np. chlorpromazyna, diazepam), które w zależności od dawki wywierają różnego stopnia działanie tokolityczne. W praktyce wszystkie leki działające depresyjnie na OUN z powodu trudności ustalenia odpowiedniej dawki nie są używane jako leki do wywołania tokolizy. Etanol może znaleźć zastosowanie w hamowaniu czynności skurczowej macicy, zwłaszcza u przeżuwaczy. Alkohol etylowy podaje się w stężeniu 15—20% per os lub w stężeniu 10% dożylnie (5). Mechanizm tokolityczny etanolu polega na podwzgórzowym hamowaniu wydzielania oksytocyny.

Siarczan magnezu, stosowany pozajelitowo, wykazuje również słabe działanie tokolityczne. Wykazano, że podawanie tego leku (i. v.) w trakcie porodu u kobiet osłabia aktywność skurczową macicy (17), przy czym głównym objawem ubocznym jest tachykardia. Przy przedawkowaniu w zależności od jego stopnia pojawia się depresja ośrodka oddechowego, a następnie zatrzymanie akcji serca (19).

#### b) Leki hamujące syntezę prostaglandyn

Aktualnie wiadomo, że prostaglandyny typu E i F odgrywają ważną rolę w zjawisku porodu u człowieka i innych ssaków (2). Prostaglandyny mogą być uważane za lokalne hormony (z nielicznymi wyjątkami), ponieważ wy-

wierają swoje działanie i są unieczynniane głównie w tkankach lub narządach, w których zostały syntetyzowane. W przeciwnieństwie do oksycocyny, prostaglandyny mogą spowodować poród w każdym okresie ciąży (22). Stężenie prostaglandyn (E i F<sub>2</sub> alfa) w krwi obwodowej i płynie owodniowym podczas zbliżającego się terminu porodu wzrasta, a inhibitory syntezy prostaglandyn—powodują opóźnienie pojawienia się akcji porodowej lub wydłużenia przebiegu trwania porodu (20). Do leków hamujących syntezę prostaglandyn należą między innymi niesterydowe leki przeciwzapalne np. fenylbutazom, (Butapirazol), kwas acetylosalicylowy (Polopiryna), indometacyna (Metindol). Hamują one aktywność cyklooksygenazy powodując zmniejszenie syntezy prostaglandyn. W medycynie ludzkiej znajdują zastosowanie jako środki do przedłużania ciąży (głównie indometacyna) na krótki przeciąg czasu (4). Leki te przechodzą przez łożysko, mogą powodować krwawienia i zaburzenia czynności nerek oraz hiperbilirubinemię u noworodków.

Działanie tokolityczne wykazuje również progesteron, hormon ciała żółtego wytwarzany w jajnikach, łożysku (od 3 mies. ciąży), korze nadnerczy i jądrach (15). Hormon ten zmniejsza wrażliwość mięśnia macicy na substancje kurczące. Powoduje również stabilizację lizosomów komórek błon owodniowych i doczesnej, zabezpieczając przed uwodnieniem fosfolipazy -enzymu katalizującego tworzenie z fosfolipidów kwasu arachidowego, prekursora prostaglandyn (13). Znajduje zastosowanie w profilaktyce utrzymania ciąży w medycynie ludzkiej. Jego stosowanie w tym celu w weterynarii często bywa zawodne (15, 16).

Przedstawione powyżej farmakologiczne możliwości wywoływania tokolizy winny zachęcić do częstszego korzystania w lecznictwie zwierząt z leków znoszących skurcze mięśnia macicy zarówno w przypadkach rozwiązywania powikłanych porodów, jak też przy występowaniu ryzyka porodu przedwczesnego.

## Pismienictwo

1. Ahlquist R. P.: Am. J. Physiol. 153, 586, 1948.
2. Benrman H. R., Andersen G. G.: Arch. inner. Med. 133, 77, 1974.
3. Delatour P.: Dessiers Elev. 3, 57—59, 1979.
4. Dudley D. K. L., Hardie M. J.: Am. Obst. Gyn. 151, 181, 1985.
5. Fuchs F., Fuchs A. R., Robelte V. F., Risk A.: Am. J. Obst. Gyn. 127, 627, 1971.
6. Gracia-Villar R., Toutain P. L., Ruckenbusch Y.: J. Reprod. Fert. 72, 143, 1984.
7. Gracia-Villar R., Singa-Boyenge L., Berenten B., Toutain P. L.: Proc. IV E.A.V.P.T. Aug. 28-2. Sep., Budapest 1988.
8. Greene H. J.: Vet. Rec. 109, 283, 1981.
9. Hesselt L. J., Sloss V.: Aust. Vet. J. 61, 401, 1984.
10. Hemminki E., Starfeld E.: Br. J. Obst. Gyn. 85, 411, 1978.
11. Huszar G., Bailey P.: Am. J. Obst. Gyn. 135, 718, 1979.
12. Lieake B., Schneider S., Fendel H.: Does long-term tocolysis affect the incidence of respiratory distress syndrome?, w: Beta-mimetics drugs in obstetrics and perinatology, red. H. Jung, G. Lamberti, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982, s. 61.
13. Liggins G. C., Ferster C. S., Grieves S. J., Schwartz A. L.: Biol. Reprod. 16, 39, 1977.
14. Lipshitz J., Schneider J. N.: Inhibition of Labor. w: Obstetrics and Gynecology, red. J. J. Sciarra, Harper and Row, New York, 1986, s. 87.
15. McDonald L. E.: Hormones affecting reproduction, w: Veterinary pharmacology and therapeutics, red. L. S. Jones, N. H. Booth, L. E. Mac Donald, Iowa State Univ. Press, Ames 1977, s. 646.
16. MacDonald L. E., Hays R. L.: Am. J. Vet. Res. 19, 30, 1958.
17. Petrie R. H., Wu R., Miller F. C.: Obstet. Gyn. 48, 431, 1975.
18. Saux M. C., Girault J., Bouquet S., Fourtilan J. B., Courtois P.: J. Pharmacol. (Paris) 4, 692, 1936.
19. Steer C. M., Petrie R. H.: Am. J. Obst. Gyn. 129, 1, 1977.
20. Rall T. W., Schleifer L. S.: Drugs affecting uterine motility, w: The pharmacological basis of therapeutics, red. A. Goodman Gilman L. S. Goodman A. Gilman, Macmillan Publ. Co., New York 1980.
21. Roliński Z., Duda M., Kowalski C., Gąszczyk H., Czekczo Z.: Nowości Wet. 11, 302, 1981.
22. Thierry M., Amy J.: Obstet. Gynecol. Ann. 8, 127, 1977.

Adres autora: prof. dr hab. Zbigniew Roliński, ul. Weteranów 10/2, 20-038 Lublin

**RICHARDS R. B., NORRIS R. T., DUNLOP R. H., McQUADE N. C.:** Przyczyna padania owiec podczas transportu morskiego. (Causes of death in sheep exported live by sea). Aust. vet. J. 66: 33-39, (2)

Badanie pośmiertne padłych oraz poddanych ubojowi ciężko chorych owiec transportowanych drogą morską z Fremantle (Zachodnia Australia) do portów Środkowego Wschodu pomogły ustalić przyczyny padania tych zwierząt podczas transportu. Wyróżniono 5 głównych przyczyn padnięć: wyniszczenie spowodowane ograniczeniem pobierania paszy wyjącając hipokalcemię i hipomagnezję, salmonelloza w formie jelitowej i pasocznicy, choroby związane z nadmierną podażą pokarmu (kwasica, enterotoksemia) i inne przyczyny. U owiec grupowanych do transportu w 23,8% przypadków przyczyną padnięć były inne choroby, 53,4% salmonelloza, 12,6% urazy, 10,2% wyniszczenia, 3,9% kwasica i 3,4% enterotoksemia. W trakcie transportu upadki były następstwem wyniszczenia (43,4%), salmonellozy (20,2%), urazów (10,6%) oraz innych chorób (5,9%) i enterotoksemii 1,0%. W 10% przypadków nie udało się ustalić przyczyny padnięć. W oparciu o analizę upadków, które wystąpiły w ciągu 11 dni transportu wśród 10 000 owiec wyniszczenie spowodowało 52,6—76,2 upadki, salmonelloza upadków w 5 transportach.

**Eams G. J.:** Patogenność terenowych szczepów Erysipelothrix rhusiopathiae dla myszek, szczurów i świń. (Pathogenicity of field isolates of Erysipelothrix rhusiopathiae in mice, rats and pigs). Aust. Vet. J. 65, 286-284, 1988 (9)

Przebadano patogenność dla myszek, szczurów i prosiąt osmiu szczepów Erysipelothrix rhusiopathiae, serotyp 1 i 2 izolowanych ze stawów świń, owiec lub z migdałków świń. Zdolność do wywoływania zapalenia stawów u świń była skorelowana z patogennością dla myszek. Najbardziej patogenne szczepy wywoływały też zmiany zapalne w stawach szczurów. U prosiąt w wieku 8 tygodni po kilkakrotnym dożylnym podaniu hodowli E. rhusiopathiae liczba zajętych stawów wahała się od 0 do 11 na 12 badanych stawów. Dla 8 badanych szczepów średnia liczba zajętych stawów wynosiła od 1 do 7,7 prosiąt. Wykazano istnienie korelacji między objawami klinicznymi i nasileniem zmian chorobowych. Wyraźne różnice dotyczyły natomiast czasu wystąpienia kulawizny, jej nasilenia i utrzymania się. W przypadku zakażenia szczepami najbardziej zjadliwymi kulawizna pojawiała się już po 2 dniach, zaś po zakażeniu szczepami o niskiej zjadliwości występowała ona w okresie 8 tygodni po zakażeniu.