

Zastosowanie aglepristonu do przerywania ciąży w 21.-24. dniu po kryciu u kotek

PIOTR JURKA

Zakład Rozrodu Zwierząt, Andrologii i Biotechnologii Rozrodu Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 02-766 Warszawa

Jurka P.

Use of aglepristone for the termination of pregnancy 21-24 days after mating in female cats

Summary

The aim of this work was to investigate the efficacy of aglepristone in three different doses used to terminate pregnancy 21-24 days after mating in female cats. Cats ($n = 43$) were divided into three groups with 14 cats in each group and one female cat was described separately. Aglepristone was injected twice, 24 h apart. Female cats in group I received 10 mg/kg subcutaneously (sc), in group II – 12.5 mg/kg sc and in group III – 15 mg/kg. Termination of pregnancy was successful in 9 female cats (64.3%) in group I, seven of which had absorbed embryo and two aborted lifeless fetuses. Four female cats gave birth to healthy kittens between days 62 and 65 of pregnancy. The last female cat gave birth to one live kitten on day 62 of pregnancy post treatment after an ultrasound examination revealed 4 embryos. In group II pregnancy was terminated in 12 female cats (85.7%), 10 of them absorbed embryos and two aborted lifeless fetuses between days 36 and 45 of pregnancy. The remaining two gave birth to live kittens between day 62 and 64 of pregnancy. In group III pregnancy was terminated in 13 female cats (92.8%), 12 of which absorbed embryos and one aborted three lifeless fetuses. The last female cat, post treatment, gave birth to one live kitten on day 61 of pregnancy after ultrasound evaluation showed 5 embryos. This kitten died within 3 days of life. One owner gave her pregnant cat a medroxyprogesterone acetate injection, and although the female cat also receive aglepristone at a dose of 20 mg/kg, she gave birth to two live kittens. The progesterone concentrations were within reference values in the examined groups and increased after the injection of aglepristone. The results indicate that none of the doses of aglepristone used were 100% successful clinically, however the most effective dose was 15 mg/kg. Pruritus at the site of injection immediately after injection was the most common side effect noticed.

Keywords: female cat, aglepristone, termination of pregnancy

Wskazania do przerywania ciąży wynikają z nieplanowanego krycia czy z przyczyn medycznych. Niepożądaną ciążę można przerwać przed jej potwierdzeniem lub później, po postawieniu rozpoznania, zarówno na drodze farmakologicznej, jak i chirurgicznej. Im później podejmowana jest interwencja farmakologiczna, tym mniejsza jest skuteczność kliniczna (7, 8). Rozpoznanie ciąży u kotek za pomocą USG jest możliwe w 21. dniu po pokryciu.

Aglepriston jako antygestagen blokuje działanie progesteronu, wypierając go z jego receptorów w układzie rozrodczym (1, 2, 4, 7, 10). U psów powinowactwo to jest 3 razy silniejsze od zdolności łączenia się progesteronu z własnym receptorem, zaś u kotów 9-krotnie, przez co antygestageny skutecznie konkurują z tym hormonem o miejsca wiążące. Wiązanie to ma charakter odwracalny (1, 4, 7, 10). Zajęte zostają miejsca wiązania progesteronu, ale nie dochodzi do zmian w funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-jaj-

nikowej, nie dochodzi także do luteolizy, ponieważ obwodowe stężenie progesteronu nie zmienia się (4, 7, 10). Działa on tylko na komórkę docelową jako antyhormon. Zlikwidowana zostaje blokada mięśniówki macicy uwarunkowana przez gestagen oraz dochodzi do otwarcia szyjki macicy, co umożliwia opróżnienie macicy pod wpływem jej naturalnych skurczów. Sam aglepriston nie wywołuje żadnych skurczów macicy (1, 7). Do głównych zalet aglepristonu należy brak ściśle określonego terminu stosowania; jest to cecha, która wyróżnia go spośród innych środków. Może być bezpiecznie i skutecznie użyty na każdym etapie ciąży od 7. do 45. dnia po pokryciu (1).

Do chwili obecnej wykonano niewiele badań nad zastosowaniem aglepristonu do usuwania niepożądanego ciąży u kotek. Problematyka stosowania aglepristonu w różnych dawkach do przerywania niepożądanego ciąży u kotek po jej potwierdzeniu była opracowana za granicą zaledwie w kilku publikacjach. Badania

przeprowadzone w 2006 r. dowodzą podobnej skuteczności zastosowania zarówno dawki 10 mg/kg aglepristonu (87%), jak i wyższej dawki 15 mg/kg (88,5%) do przerywania ciąży u kotek (4, 6). Do chwili obecnej producent nie przeprowadził rejestracji aglepristonu do przerywania ciąży u kotek. Do 2006 r. polecał stosowanie dawki 10 mg/kg, a obecnie 15 mg/kg jako właściwej do przerywania ciąży u tego gatunku zwierząt. Nadal występują niejasności odnośnie do skutecznej dawki, a badań takich nie opublikowano w polskim piśmiennictwie.

Celem badań było określenie skuteczności zastosowania trzech różnych dawek aglepristonu do przerywania ciąży w 21.-24. dniu po kryciu kotek.

Materiał i metody

Badaniom poddano 43 kotki różnych ras (28 rasy mieszanej, 8 rasy maincoon, 2 devon rexy, 2 persy, 3 koty brytyjskie) w wieku od 1 do 6 lat, o masie ciała $3,7 \pm 1,9$ kg. Zwierzęta były pacjentami naszej kliniki, u których przeprowadzano rutynowe zabiegi lekarsko-weterynaryjne. Badaniem USG potwierdzono u nich ciążę w 21.-24. dniu od pokrycia (termin krycia ustalono na podstawie informacji uzyskanych od właścicieli). Badanie USG w kierunku ciąży wykonano aparatem Honda 4000 z użyciem głowicy 7,5 MHz. Przed badaniem skórę ogolono, odfekowano oraz pokryto żelami do USG. Badania wykonano przed podaniem preparatu oraz w 7. i 14. dniu po zastosowaniu.

Zwierzęta podzielono na trzy grupy po 14 kotek w każdej. Jeden przypadek omówiono oddzielnie. Aglepriston podawano podskórnie, kotkom z grupy I w dawce 10 mg/kg m.c., grupy II w dawce 12,5 mg/kg m.c., a grupy III – 15 mg/kg m.c. W każdej z grup aglepriston stosowano 2-krotnie, w odstępie 24 godzin. Od wszystkich zwierząt w dniu podania oraz w 7. dniu po użyciu aglepristonu pobierano krew obwodową z żyły odpromieniowej w celu pomiaru stężenia progesteronu. Zastosowano metodę immunofluorescencyjną z wykorzystaniem komercyjnego testu immunoenzymatycznego do ilościowego oznaczania progesteronu (P_4) (Pointe Scientific Polska). Pomiar fluorescencji wykonano w aparacie Pointe 2000. Wszystkie analizy wykonano dwukrotnie w każdej serii. Wydajność ekstrakcji wahała się od 92% do 99%, a czułość oznaczeń i błąd wewnątrzseryjny wynosił 0,05 ng/ml (0,8 nmol/l) i 8,0%.

Uzyskane wyniki poddano ocenie przy pomocy programu komputerowego Statistica™ PL, wykorzystując test t-Studenta na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Wyniki i omówienie

W grupie I ciążę usunięto u 9 kotek (64,3%), w tym 7 kotek zresorboowało ampule płodowe (potwierdzono za pomocą badania USG w 7. i 14. dniu od podania), a dwie poroniły dwa martwe płody w 46. dniu oraz 3 martwe płody w 44. dniu ciąży. Cztery kotki urodziły zdrowe kocięta w prawidłowym terminie (3 kocięta w 62., 2 w 61. dniu, 3 w 65. i 4 w 64. dniu ciąży). U ostatniej kotki w badaniu przeprowadzonym około 23. dnia ciąży stwierdzono 4 ampule płodowe,

natomiast po podaniu preparatu urodziło się 1 zdrowe kocię w 62. dniu ciąży.

W grupie II ciążę usunięto u 12 kotek (85,7%) – w tym 10 kotek zresorboowało ampule płodowe, a dwie poroniły po dwa martwe płody w 36. i 45. dniu ciąży. Dwie pozostałe urodziły 5 kociąt w 62. i 3 kocięta w 64. dniu ciąży.

W grupie III ciążę usunięto u 13 kotek (92,8%) – w tym 12 kotek zresorboowało ampule płodowe, a jedna poroniła trzy martwe płody w 36. i 45. dniu ciąży. Jedna kotka, pomimo stwierdzenia w 24. dniu ciąży 5 ampul płodowych, urodziła w 61. dniu 1 żywe kocię, które padło w ciągu następnego 3 dni.

Ostatnią z badanych zwierząt była kotka rasy maincoon, w wieku 2 lat, która została pokryta przez kocura rasy perskiej, pod nieobecność właścicielki, a osoba opiekująca się hodowlą nie powiadomiła o tym fakcie. Po tygodniu właścicielka zdecydowała o przesunięciu terminu następnej rui i podaniu kotce octanu medroksyprogesteronu (Depoprovera, Upjohn) podskórnie w dawce 2 ml. W 24. dniu od pokrycia właścicielka zgłosiła kotkę do rutynowego badania klinicznego ze względu na powiększone i zaczerwienione sutki oraz nieznaczne powiększenie powłok brzusznych. Badanie USG potwierdziło obecność 5 ampul płodowych około 23.-24. dnia ciąży. Ze względu na krycie międzyrasowe właścicielka zdecydowała o usunięciu ciąży. Aglepriston w dawce 15 mg/kg podano podskórnie w dniu badania oraz po 24 godzinach. Badanie USG po 7 dniach od pierwszego podania potwierdziło obecność 5 prawidłowo rozwijających się ampul płodowych. Zdecydowano się na podanie aglepristonu w dawce 20 mg/kg. Siedem dni później potwierdzono resorpcję jednej z 5 ampul płodowych. Zastosowano kolejną iniekcję w tej samej dawce. Po kolejnych 7 dniach nie stwierdzono resorpcji pozostałych płodów i odstąpiono od dalszego stosowania preparatu (44.-45. dzień ciąży). Kotka na drodze cesarskiego cięcia w 68. dniu ciąży urodziła 2 kocięta żywe oraz 2 w różnym stadium resorpcji i mumifikacji. Oba urodzone kocięta padły w 3. i 5. dniu po porodzie.

Stężenie P_4 we krwi obwodowej wszystkich badanych kotek było podobne i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między nimi. Jednak we wszystkich grupach, pomimo zastosowania aglepristonu, stężenie P_4 w krwi obwodowej wzrastało. Wzrost stężenia P_4 60 godzin od zastosowania aglepristonu stwierdził Fieni i wsp. (4), natomiast istotny statystycznie spadek stężenia P_4 po stosowaniu aglepristonu obserwowano w pracy Georgieva i wsp. (6). Różnice w obserwacjach mogą zależeć od czasu przerywania ciąży, który w niniejszych badaniach był najkrótszy.

W porównaniu do suk (9), u kotek hodowlanych znacznie rzadziej występują przypadki niepożądanego pokrycia ze względu na brak jednoczesnego przebywania z kocurami w hodowlach. Stąd badania takie wymagają dłuższego czasu, a przedstawione wyniki są efektem 6 ostatnich lat obserwacji tego problemu.

Dotychczas używane farmakologiczne metody przerywania ciąży obejmują stosowanie glikokortykosteroidów, PGF 2α , agonistów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, metergolina), a ostatnio także antygestagenów (2, 10-12). Wymienione preparaty stosuje się pojedynczo lub w połączeniach.

Aglepriston stosuje się w celach aborcyjnych u suk w dawce 10 mg/kg, dwukrotnie w odstępie 24 godzin. Cechuje go wysoka skuteczność przy braku lub tylko niewielkich efektach ubocznych (4, 6, 8, 9). Podawanie aglepristonu po 22. dniu ciąży może prowadzić do wydalania płodów w przeciwieństwie do stosowania tego preparatu we wczesnej ciąży, gdy stwierdza się wyłącznie resorpcję płodów (6, 9). Podawanie podskórne preparatu może czasami powodować odczyn zapalny w miejscu iniekcji, spowodowany olejowo-alkoholową formułą leku. Stosowanie aglepristonu po zakończonej organogenezie może prowadzić do wydalania płodów oraz brązowych wypływów z pochwy nawet do 3 dni po wydalaniu płodów (2, 5, 7, 9, 10). Nie obserwowano natomiast dotychczas żadnych negatywnych skutków ubocznych w obrębie układu rozrodczego, z wyjątkiem skrócenia czasu do kolejnej rui o 1 do 3 miesiące (7, 10).

W badaniach własnych aglepriston w zależności od zastosowanej dawki prowadził do resorpcji ampul płodowych (dawka 15 mg/kg), obumieralności i mumifikacji płodów z wczesnym poronieniem (dawka 12,5 mg/kg) oraz do poronień lub rodzenia się żywych płodów w przypadku dawki 10 mg/kg. Działania przypadkowo podanych egzogennych gestagenów w ciąży nie udało się zablokować aglepristonem w dawce znacznie przekraczającej zalecenia producenta (20 mg/kg). Wielokrotne podanie aglepristonu nie spowodowało przerwania ciąży i było klinicznie nieskuteczne. Doprowadziło jednak do mumifikacji 2 z 4 płodów. Brak naskurczowego działania aglepristonu prowadzi w przypadku niskich dawek do obumarcia i mumifikacji płodów, które mogą się rodzić wraz z żywymi płodami w normalnym terminie porodu.

Jedne z nielicznych badań nad przerywaniem wczesnej ciąży przy użyciu aglepristonu opublikowane przez Georgiewą i wsp. w 2006 r. (6) wykazały skuteczność aglepristonu w 87%. Ciążę przerywano nieco później niż w niniejszych badaniach, gdyż w 25. lub 26. dniu od pierwszego krycia stwierdzono, że u 3 (13%) kotek ciąża nie została usunięta. Jedna kotka urodziła w 66. dniu ciąży dwa żywe kocięta, u drugiej stwierdzono 3 zmacerowane płody wewnątrz macicy, bez wypływów z pochwy. Trzecia kotka poroniła dwa martwe kocięta, a dwa kolejne urodziły się martwe w 66. dniu ciąży. Z klinicznego punktu widzenia nie była to wystarczająca skuteczność preparatu. Aglepriston nie ma działania naskurczowego na mięśniówkę macicy, a je-

Tab. 1. Objawy uboczne obserwowane u kotek przy przerywaniu ciąży w 21.-24. dniu po kryciu, po zastosowaniu trzech różnych dawek aglepristonu (n = 43)

Grupa (n = 14)	Objawy uboczne						
	wymioty	świąd w miejscu iniekcji	wzrost liczby tętna/min.	wzrost liczby oddechów/min.	ślinienie	brak apetytu	apatia
I	0	8	3	4	0	4	4
II	0	10	5	6	0	6	6
III	0	10	7	7	1	6	6

Tab. 2. Stężenie progesteronu (ng/ml) we krwi obwodowej kotek po podaniu różnych dawek aglepristonu ($\bar{x} \pm SD$)

Grupa (n=14)	Dzień badania		
	1	2	7
I	20,80 \pm 2,67	25,40 \pm 2,89	26,90 \pm 3,91
II	22,41 \pm 2,71	24,63 \pm 2,78	27,24 \pm 2,76
III	20,30 \pm 3,17	22,13 \pm 4,20	24,70 \pm 3,25

dynie relaksacyjny wpływ na jej szyjkę (5, 7). Stąd mogło wynikać niecałkowite opróżnienie rogów macicy z zawartości. W badaniach przeprowadzonych przez Fieni i wsp. (4) u 61 ciężarnych kotek zastosowano aglepriston w połowie ciąży w celu jej przerwania i stwierdzono wysoką skuteczność postępowania (88,5%). U 9 (3%) zwierząt obserwowano apatię oraz anoreksję, nie stwierdzono zaś żadnych zmian w macicy. We krwi obwodowej tych kotek nie wykazano zmian w stężeniu estrogenów, prostaglandyn, prolaktyny oraz oksytocyny, stwierdzono natomiast znaczący wzrost stężenia progesteronu oraz kortyzolu po podaniu aglepristonu. Usunięcie ciąży z wydalaniem płodów odbywało się przy wysokim stężeniu progesteronu we krwi obwodowej, a następnie obserwowano wzrost stężenia estrogenów, PGFM i oksytocyny przy niezmiennym poziomie prolaktyny i kortyzolu (3).

Na podstawie własnych badań można stwierdzić, iż żadna z zastosowanych dawek aglepristonu do przerywania poimplantacyjnej ciąży u kotek nie była w 100% skuteczna. Najwyższą skuteczność w postaci usunięcia niepożądanego ciąży wykazano w grupie III przy dawce 15 mg/kg (92,8%), a najniższą w grupie I przy dawce 10 mg/kg (62,3%), różnica między nimi była statystycznie istotna $p \leq 0,01$. W grupie II uzyskano zdecydowanie lepszy wynik w porównaniu do grupy I; różnica była również statystycznie istotna ($p \leq 0,05$). We wszystkich badanych grupach rodziły się fenotypowo zdrowe kocięta, liczbowo najczęściej w I grupie (12 kociąt, z czego odchowano 10), w grupie II (8, z czego odchowano 6 kociąt), a w grupie III tylko jedno kocię, które szybko padło po porodzie. Jednocześnie w grupie I urodziło się 7 martwych kociąt, a w grupie II tylko 2. Do podstawowych objawów ubocznych należał świąd w miejscu iniekcji, apatia, brak apetytu oraz wzrost liczby tętna i oddechu. Objawy te występowały najczęściej w grupie III (tab. 1). Obser-

wowano mniejsze efekty uboczne w porównaniu do suk (8), pomimo zastosowania wyższej dawki preparatu. Nie notowano wycieków z pochwy, a tylko u 4 kotek z grupy I obserwowano niewielką ilość mlecznej wydzieliny w gruczołach sutkowych. Na uzyskane wyniki obserwacji mógł mieć wpływ termin rozpoczęcia przerywania ciąży (21.-24. dzień po pokryciu).

Wydaje się zasadne przypuszczenie, że na wystąpienie bądź brak objawów ubocznych przy przerywaniu ciąży u kotek ma wpływ termin rozpoczęcia stosowania preparatu. Uzyskane w niniejszych badaniach wyniki potwierdzają zalecenia odnośnie do stosowania wyższej dawki aglepristonu do przerywania wczesnej ciąży u kotek niż u suk, dzięki czemu uzyskuje się większą skuteczność kliniczną zabiegu.

Piśmiennictwo

1. *Bostedt H., Wehrend A., Boryczko Z.*: Podstawy i wskazania do stosowania aglepristonu w rozrodzie małych zwierząt. *Życie Wet.* 2006, 81, 485-487.
2. *Erunal-Maral N., Aslan S., Findik M., Yuksel N., Handler J., Arbeiter K.*: Induction of abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop) solely or in combination with the PGF₂alpha analogue Alfaprostol (Gabbrostim). *Theriogenology* 2004, 61, 1471-1475.
3. *Fieni F., Marnet P. G., Martal J., Siliart B., Touzeau N., Bruyas J. F.*: Comparison of two protocols with a P4 antagonist aglepristone (RU 534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fertil Suppl* 2001, 57, 237-242.
4. *Fieni F., Martal J., Marnet P. G., Siliart B., Guittot F.*: Clinical, biological and hormonal study of mid-pregnancy termination in cats with aglepristone. *Theriogenology* 2006, 66, 1721-1728.
5. *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.
6. *Georgieva P., Wehrend A.*: Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. *Theriogenology* 2006, 65, 1401-1406.
7. *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.
8. *Hubler M., Arnold S.*: Prevention of pregnancy in bitches with the progesterone antagonist aglepristone (Alizine). *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2000, 142, 381-386.
9. *Jurka P.*: Porównanie dwóch metod przerywania niepożądanego ciąży u suk. *Medycyna Wet.* 2005, 61, 580-582.
10. *Max A., Jurka P.*: Zastosowanie antygestagenu aglepriston (Alizine, Virbac) do wywołania poronienia u suk. *Życie Wet.* 2006, 81, 196-197.
11. *Nohr B.*: Untersuchungen zur endokrinen Kontrolle der Geburt bei der Hündin unter Anwendung eines Antigestagens. *Praca dokt., Justus-Liebig-Universität, Giessen* 1999.
12. *Onclin K., Silva L. D., Verstegen J. P.*: Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF₂alpha, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology* 1995, 43, 813-822.
13. *Wanke M., Loza M. E., Monachesi N., Concannon P.*: Clinical use of dexamethasone for termination of unwanted pregnancy in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, 51, 233-238.

Adres autora: dr Piotr Jurka, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-766 Warszawa; e-mail: piotr_jurka@sggw.pl