

Farmakološke metode indukcije pobačaja u kuja



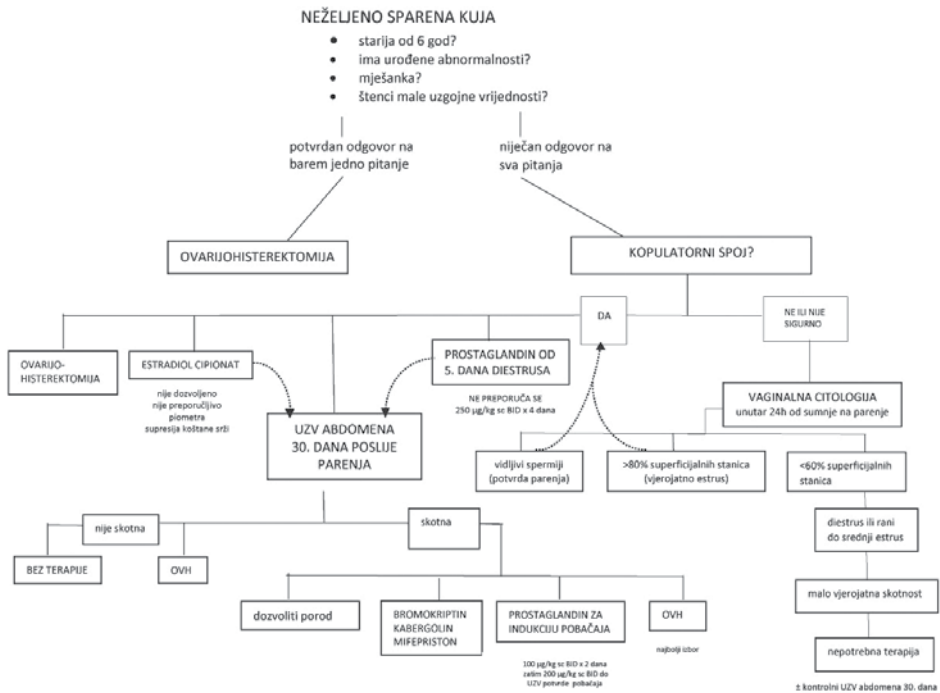
B. Špoljarić, D. Svoboda, S. Vince, J. Grizelj, D. Špoljarić,
I. Stolić, M. Popović, I. Folnožić*, T. Dobranić, K. Gracin,
D. Gereš i M. Samardžija

Uvod

Postkoitalna kontracepcija i indukcija pobačaja je čest zahtjev u veterinarskoj maloj praksi. Razlozi zbog kojih se vlasnici kuja odlučuju na prekid skotnosti su različiti: zbog neželjenog parenja, zbog dobi kuje (prerano, npr. u prvom estrusu, ili prekasno, npr. u kuja starijih od 6 godina), zbog zdravstvenih problema kuje te u kuja čije leglo nema uzgojnu vrijednost. (Gracin Crnković, 2009., Reddy i sur., 2014.). Razni su načini prevencije neželjene skotnosti. Najbolje trajno rješenje je kirurško liječenje ovarijohisterektomijom, ali ono ne dolazi u obzir u rasplodnih kuja. Kad je riječ o farmakološkim metodama prekida gravidnosti u kuja, tj. indukciji pobačaja, postoji više pripravaka, koji se mogu koristiti u različitim fazama gravidnosti. Prednost svakako imaju oni pripravci koji se koriste nakon sigurne dijagnostike skotnosti, čime se izbjegava slijepo tretiranje kuja nakon parenja (Slika 1.). Dapače, prema Feldmanu i sur. (1993.) samo 38% kuja dovedenih

zbog neželjenog parenja je bilo skotno pa se zato antikonceptivni tretmani u većine životinja provode nepotrebno. Naime, u prvoj trećini gravidnosti (od oplodnje do nekoliko dana nakon implantacije zametka) još nije moguće sa sigurnošću dijagnosticirati gravidnost, a žuto tijelo (*corpus luteum*, CL) je refraktoran na egzogenu primjenu luteolitika. Moguće je koristiti estrogene, prostaglandine i inhibitore progesterona. Međutim, zbog nemogućnosti točne dijagnoze, tretiraju se i kuje koje nisu gravidne, a većina pripravaka ima jake nuspojave ili nisu dostupni na tržištu. U drugoj trećini gravidnosti moguća je 100% točna dijagnoza te je indukcija pobačaja izvediva, bilo s resorpcijom ili ekspanzijom plodova, i ostaje dovoljno vremena za ponavljanje tretmana u slučaju izostanka učinka (Valiente i sur., 2009.). Za indukciju se može koristiti više pripravaka: prostaglandini, dopaminski agonisti, njihove kombinacije, inhibitori progesterona.

Dr. sc. Branimira ŠPOLJARIĆ, dr. med. vet., docentica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; dr. sc. Davor SVOBODA, dr. med. vet., Uprava za veterinarstvo Ministarstva poljoprivrede, Hrvatska; dr. sc. Silvio VINCE, dr. med. vet., izvanredni profesor, dr. sc. Juraj GRIZELJ, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Daniel ŠPOLJARIĆ, dr. med. vet., docent, dr. sc. Ivana STOLIĆ, dip. ing. kem., docentica, dr. sc. Maja POPOVIĆ, dr. med. vet., redovita profesorica, dr. sc. Ivan FOLNOŽIĆ*, dr. med. vet., docent (dopisni autor, e-mail: folnozic@vef.hr), dr. sc. Tomislav DOBRANIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Koraljka GRACIN, dr. med. vet., Veterinarska ambulanta Lunimir Vet, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Darko GEREŠ, dr. med. vet., redoviti profesor, dr. sc. Marko SAMARDŽIJA, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska



Slika 1. Algoritam diferencijalnih dijagnoza i postupka s neželjeno sparenim kujama čiji vlasnici ne žele leglo; prema Feldman i Nelson (2004.)

Treća trećina podrazumijeva razdoblje od kalcifikacije koštanih dijelova fetusa te indukcija pobačaja u ovom stadiju završava ekspanzijom plodova, koji, s obzirom na varijacije u određivanju trajanja gravidnosti, mogu biti i živi. Stoga se preporuča indukcija porođaja u razdoblju 30 do 35 dana nakon početka diestrusa ili od zadnjeg parenja (Feldman i Nelson, 2004.). Pobačaj se može izazvati primjenom samo jednog preparata (Tabela 1.) ili kombinacijom dvaju ili više njih (Tabela 2.). Cilj je ovog rada dati kratki pregled o svim navedenim metodama farmakološke indukcije pobačaja u kupa.

Estrogeni

Primjena estrogena seže u prvu polovicu prošlog stoljeća, kada je dokazana njihova učinkovitost u izazivanju

pobačaja u drugoj polovici gravidnosti, ali uz opsežne nuspojave (Gunn, 1942.). U današnje vrijeme primjenjivali su se nakon nepoželjnog parenja kao interceptiv, a koriste se brojni pripravci na bazi estradiola poput: dietilstilbestrola, estradiol cipionata, estradiol benzoata i mestranola. Danas su pripravci estrogena za prevenciju nidacije zabranjeni u SAD, a i u Europi se javljaju velike rezerve glede njihove uporabe, a zbog niza nepovoljnih djelovanja mnogi znanstvenici smatraju ih i kontraindiciranim. Učinkoviti su od 6 do 10 dana poslije parenja, dok je oplodena jajna stanica još u jajovodima, a u lumen maternice ulazi 8-9 dana po ovulaciji (Concannon i Lein, 1989.). U toj su fazi potrebne velike doze estrogena jer produljuju boravak embrija u jajovodu i preveniraju migraciju u maternicu pa na taj način prouzročuju degeneraciju embrija

Tabela 1. Farmakološki pripravci za indukciju pobačaja u kuja

Preparat	Doza	Početak terapije	Izvor
estradiol cipionat	0,044 mg/kg i.m. 1x	ne prije 3 dana po parenju	Root Koostritz, (2010.)
tamoksifen	1 mg/kg 2x/dan p.o. kroz 10 dana	od kasnog proestrusa	Bowen i sur. (1988.)
deksametazon	0,1-0,2 mg/kg 2-3x/dan u rastućim dozama kroz 10 dana	poslije sredine gravidnosti	Root Koostritz, (2010.)
mifepriston	2,5 mg/kg 2x/dan p.o. kroz 4,5 dana	poslije sredine gravidnosti	Eilts, (2002.), Root Koostritz, (2010.)
aglepriston	10 mg/kg s.c. 1x/dan 2 dana	od 30. dana	Gogny i Fieni, (2016.)
epostan	50 mg/kg p.o. 1x/dan kroz 7 dana	od početka diestrusa	Wanke i sur. (2002.)
prostaglandin F _{2α}	50-250 µg/kg s.c. 2-3x/dan kroz 4 dana ili do potvrde prekida skotnosti	najranije od 5. dana diestrusa u većim dozama; manje doze učinkovitije kasnije	Wanke i sur. (2002.), Root Koostritz, (2010.)
kloprostenol	1-2,5 µg/kg s.c. 3x svako 48 h	kao i prethodno	Fieni i sur. (1997.)
bromokriptin	15-30 µg/kg 2x/dan p.o. do potvrde pobačaja	poslije sredine gravidnosti	Root Koostritz, (2010.)
kabergolin	5 µg/kg p.o. 1x/dan do potvrde pobačaja	poslije sredine gravidnosti	Root Koostritz, (2010.)

i u konačnici prekidaju skotnost (Tsutsui i sur., 2006.). Loša strana primjene ovog postupka jest slijepo tretiranje neželjeno sparenih kuja, jer zasad ne postoji objektivna metoda kojom bi se ustanovila ovako rana skotnost pa primjena estrogenih preparata ima i upitnu etičku dimenziju. Više je škodljivih djelovanja tih pripravaka koji ga opravdano eliminiraju iz prakse (Olson i Johnston, 1993., Feldman i Nelson, 2004.). Nuspojave uključuju razvoj aplastične anemije posljedično supresiji koštane srži, endometritisa, piometre, pseudogravidnosti te nastanka folikularnih cista (Tsutsui i sur., 2006.).

Antiestrogeni (Tamoksifen)

Tamoksifen citrat je selektivni inhibitor estrogenih receptora s jakim antiestrogenim učinkom na mliječnu žlijezdu, a koristi se u terapiji tumora

dojke u postmenopauzalnih žena od 1970.-ih god. (Jordan, 2006.). U kuja ima estrogeno djelovanje i u svrhu prevencije skotnosti može se koristiti u vrijeme neželjenog parenja (Eilts, 2002.), tj. koristi se za prekid skotnosti počevši od kasnog proestrusa. Ukoliko se aplicira do 15. dana diestrusa, antikonceptivni učinak je 100%, inače indukcija pobačaja nije uvijek uspješna (Bowen i sur., 1988., Eilts, 2002.). Smatra se da zbog estrogenog djelovanja ometa transport i/ili implantaciju zigote (Feldman i Nelson, 2004.). Iako je učinkovit, zbog visoke incidencije cista jajnika, endometritisa i piometre koji predstavljaju glavninu patologije maternice i jajnika nije preporučljiva njegova uporaba (Gracin Crnković, 2009.). S obzirom na slabu efikasnost i jake nuspojave, njegova uporaba u svrhu indukcije pobačaja u kuja nije uobičajena.

Glukokortikoidi (deksametazon)

Deksametazon je sintetički glukokortikoid koji se uglavnom koristi zbog svojeg protuupalnog i imunosupresivnog učinka. Njegova primjena od sredine skotnosti ima abortivni učinak koji se vjerojatno temelji na istim mehanizmima koji sudjeluju u normalnom porođaju, ali mehanizam još nije do kraja razjašnjen (Wanke i sur., 2002.). Oralna primjena kortikosteroida učinkovita je u prekidu skotnosti posebice u situacijama gdje ne postoje uvjeti za hospitalizaciju pacijenata i za svakodnevnu aplikaciju preparata (Wanke i sur., 2002.). Brojna istraživanja dokazala su valjanost ove

metode prekida gravidnosti s uspjehom u 75 od 80 tretiranih kuja (Wanke i sur., 1997.) pa do 100% uspjeha u svih 20 tretiranih kuja (Zone i sur., 1995.). Uspješnijom se pokazala terapija u trajanju 9,5 dana nego 7,5 dana, a ukoliko je započeta prije 40. dana skotnosti nema ekspulzije fetusa i vaginalni iscjedak se javlja u trećine kuja (Wanke i sur., 1997.). Neophodno je potrebno primjenjivati terapiju sve dok se ne potvrdi uginuće fetusa (Eilts, 2002.). Nuspojave se očituju kao anoreksija, poliurija i polidipsija, a uglavnom nestanu nekoliko dana po prestanku terapije (Wanke i sur., 2002.). Također, javlja se i prolazna supresija nadbubrežne žlijezde i razina kortikosteroida se vraća na normalu

Tabela 2. Kombinirani farmakološki pripravci za indukciju pobačaja u kuja

Pripravak	Doza	Pripravak	Doza	Početak terapije	Izvor
kabergolin	5 µg/kg p.o. 1x/dan do 9 dana ili potvrde pobačaja	kloprostamol	1 µg/kg s.c. svako drugi dan do 9 dana ili potvrde pobačaja	od 28. dana	Wanke i sur. (2002.)
kabergolin	5 µg/kg p.o. 1x/dan kroz 10 dana	kloprostamol	1 µg/kg s.c. 2x/dan 1. i 5. dan terapije	od 28. dana	Wanke i sur. (2002.)
kabergolin	5 µg/kg p.o. 1x/dan kroz 10 dana	kloprostamol	2,5 µg/kg s.c. 1. dan terapije	od 28. dana	Wanke i sur. (2002.)
bromokriptin	30 µg/kg 2x/dan p.o. kroz 10 dana	kloprostamol	2,5 µg/kg s.c. 1. dan terapije	od 28. dana	Wanke i sur. (2002.)
bromokriptin	30 µg/kg 2x/dan p.o. kroz 10 dana	kloprostamol	1 µg/kg s.c. 2x/dan 1. i 5. dan terapije	od 28. dana	Wanke i sur. (2002.)
aglepriston	10 mg/kg s.c. 2 dana zaredom	misoprostol intravaginalno	200 µg do 20 kg; 400 µg preko 20 kg, 1x/dan pomoću vaginoskopa, do pobačaja	od 25.- 35. dana	Agaoglu i sur. (2014.)
aglepriston	10 mg/kg s.c. 2 dana zaredom	kloprostamol	1 µg/kg s.c. dva dana zaredom	od 25.-32. dana	Kaya i sur. (2014.)
aglepriston + kabergolin	10 mg/kg s.c. 2 dana zaredom + 5 µg/kg p.o. 1x/dan do pobačaja (kabergolin)	misoprostol intravaginalno	200 µg do 20 kg; 400 µg preko 20 kg, 1x/dan pomoću vaginoskopa, do pobačaja	od 25.- 35. dana	Agaoglu i sur. (2011.)

unutar tjedan dana po završetku tretmana (Wanke i sur., 2002.).

Blokatori progesterona (gestagenski antagonisti)

Gestagenski antagonisti su sintetički steroidi koji djeluju kao kompetitivni inhibitori progesterona. Budući da je progesteron zadužen za održanje gravidnosti, jer omogućuje razvoj endometrija i implantaciju, kao i blokadu kontraktilnosti (Verstegen-Onclin i Verstegen, 2008.), gestagenski antagonisti prekidaju gestaciju. Oni također imaju anti-glukokortikoidnu aktivnost, ali su puno moćniji kao antiprogestini nego kao antikortikoidi (Concannon i sur., 1990., Reddy i sur., 2014.). Za prekid skotnosti koristi se mifepriston (RU 486) i aglepriston (RU 46534).

Mifepriston je gestagenski antagonist za humanu uporabu i nije registriran za veterinarsku djelatnost. Njegov abortifacijentni učinak je potpun u svih vrsta u kojih je korišten (Concannon i sur., 1990., Wanke i sur., 2002.). Opisani su uspješni prekidi skotnosti primjenom mifepristona u dozi 2,5 mg/kg BID od 32. dana gravidnosti u trajanju 5 dana (Concannon i sur., 1990.) i 3 mg/kg BID od 29. dana gravidnosti (Reddy i sur., 2014.), bez nuspojava. Jedna injekcijska aplikacija mifepristona u ranoj skotnosti može izazvati pobačaj, ali su manjkavi podaci o odnosu doze i dana gravidnosti (Wanke i sur., 2002.). S obzirom na cijenu tretmana (Eilts, 2002.), njegova primjena u veterini nije zaživjela.

Aglepriston (RU 46534) je antagonist progesterona razvijen specifično za primjenu u veterinarskoj medicini, koji se može koristiti za prekid skotnosti sve do 45. dana gravidnosti (Fieni i sur., 2001.). Kao antagonist progesterona, aglepriston se veže na progesteronske receptore na maternici, čime sprječava djelovanje progesterona, dolazi do luteolize i u konačnici do pobačaja (Galac

i sur., 2000.), vjerojatno zbog otpuštanja luteolitičkih doza prostaglandina F_{2α} (Concannon i sur., 1990.). Rana primjena, od 0. do 25. dana po parenju uvijek rezultira prevencijom skotnosti, dok od 26. do 45. dana po parenju inducira pobačaj ili resorpciju unutar 7 dana od početka primjene u 96% tretiranih kuja (Gogny i Fieni, 2016., Upadhyay i sur., 2017.). Preporučeni protokol jest dvokratna subkutana primjena od 10 mg/kg s razmakom od 24 sata (Gogny i Fieni, 2016.). U 50% kuja u kojih se s terapijom počne u sredini gravidnosti do ekspulzije fetusa dolazi 4 dana od početka terapije, dok preostale pobace unutar 7 dana (Fieni i sur., 2001., Bačić i sur., 2009.). Isti autori napominju važnost kontrolnih ultrazvučnih pregleda 8 dana nakon tretmana u sredini gravidnosti, odnosno 20 dana nakon početka tretmana u ranoj gravidnosti. Iako primjena aglepristona najčešće prolazi bez nuspojava, kao posljedica primjene može doći do mukoidnog vaginalnog iscjetka, skraćenja interestrusnog intervala i otpuštanja prolaktina, s posljedičnim oticanjem mliječnih žlijezda (Galac i sur., 2000., Baan i sur., 2005., Upadhyay i sur., 2017.). Ograničavajući čimbenik je nedostupnost na našem tržištu.

Inhibitori sinteze progesterona (Epostan)

Epostan je pripravak koji reducira sintetu progesterona kompetitivno inhibirajući 3β hidroksi-steroid-dehidrogenaza/ delta 4-5 izomeraza enzimski sustav (Keister i sur., 1988.) te se može koristiti za prekid skotnosti. Isti autori su istraživali njegov učinak na 12 kuja. Aplikiran jednokratno prouzročio je pobačaj samo u višim dozama (15-20 mg/kg, supkutano), a nuspojave koje su se očitovale u formaciji apscesa na mjestu aplikacije su bile česte. Učinkovit je u sedmodnevnoj aplikaciji od početka diestrusa/metestrusa u dozi od 50 mg/kg

oralno (Wanke i sur., 2002.) ili 10-300 mg, i to bez nuspojava, dok u 94,8% tretiranih kuja nije utjecao ni na daljnju plodnost (Keister i sur., 1989.). Ograničavajući čimbenik u razvoju ovog pripravka za svakodnevnu primjenu je i mogući utjecaj na steroidogenezu od strane nadbubrežne žlijezde (Wanke i sur., 2002.).

GnRH antagonisti

GnRH antagonisti kompetitivno blokiraju GnRH receptore na nivou hipofize i njihovo inhibitorno djelovanje nastupa odmah. Stoga, unutar 2 h od njihove jednokratne primjene dolazi do pada koncentracije gonadotropina i gonadalnih steroida na vrlo niske razine (Vickery i sur., 1989.). Ne mogu se koristiti u ranim fazama skotnosti, dok je žuto tijelo ovisno o podršci LH (Johnston i sur., 2001.). Razvijani su u tri generacije, od kojih je prva imala ograničenu širinu uporabe zbog jakih nuspojava prouzročenih degranulacijom mastocita i otpuštanjem histamina (Vickery i sur., 1989.). Antagonisti druge generacije (detirelix) su uspješno korišteni u supresiji lutealne funkcije i izazivanju pobačaja (Vickery i sur., 1987.), dok treća generacija (acilin) uspješno inducira pobačaj i smanjuje razinu progesterona ali bez ikakvih sistemskih ili lokalnih nuspojava (Valiente i sur., 2009.). Iako se smatra obećavajućim jer jednokratna aplikacija sa sigurnošću prouzroči pobačaj, njegova uporaba se ne čini perspektivnom u bližoj budućnosti (Wanke i sur., 2002.).

Derivati izokvinolina

Derivati izokvinolina su nehormonalni pripravci čije se djelovanje temelji na ometanju implantacije embrija te su učinkoviti u razdoblju od 15 do 20. dana gravidnosti. Najučinkovitiji za primjenu u veterini se pokazao L12717, lotrifren (Galliani i Omodei-Salve, 1982.) te je

predložen kao metoda izbora za indukciju pobačaja jer nakon samo jedne aplikacije zaustavlja rast zametka i formiranje posteljice. Iako se nisu javljale odmah po primjeni lijeka, opisane nuspojave su uključivale anoreksiju, gastrointestinalne poremećaje i upalne promjene na maternici, a dolazilo je do rađanja živih i/ili mrtvih plodova u tretiranih kuja. Stoga se ovaj pripravak ne smatra sigurnim za korištenje u kuja (Romagnoli, 2006.).

Prostaglandini

Prostaglandini su prirodni prostanoidi derivirani iz arahidonske kiseline i nalaze se u svim tkivima. Oni su regulacijske tvari s mnogobrojnim učincima na biokemijske aktivnosti krvožilnog, gastrointestinalnog, respiratornog i reproduktivnog sustava. PGF_{2α} u većine sisavaca ima luteolitičko i uterotoničko djelovanje, ali i jak utjecaj na druge tjelesne sustave. Za razliku od kobila i krava, za kuje je potrebno višekratno apliciranje prostaglandina kako bi došlo do luteolize (Eilts, 2002.). Luteolitički učinak je krucijalan, jer zbog sniženja razine progesterona dolazi do pobačaja (Feldman i sur., 1993.). Kontraksije dodatno pospješuju pražnjenje maternice, budući je učinak prostaglandina na glatku muskulaturu snažan. Popratna pojava je identični učinak na glatku muskulaturu ostalih organskih sustava pa je primjena često popraćena nuspojavama poput hipersalivacije, bradikardije, refleksa defekacije, urinacije i emeze (Lein i sur., 1989.). Pojava i snaga ovise o dozi (Onclin i sur., 1995.), prolazni su i prestaju unutar 60 minuta od aplikacije. Preporuča se kuje hraniti barem sat vremena nakon terapije, kako ne bi došlo do komplikacija zbog iscrpljenosti životinje u slučaju jačih nuspojava (Eilts, 2002.). Terapija je učinkovita od 25. do 30. dana skotnosti (Watts i Wright, 1997.), traje sve do potvrde pobačaja, najbolje ultrazvučnim pregledom, obično 5-7 dana,

a ukoliko nema učinka može trajati i dulje od devet dana. Visoke doze $\text{PGF}_{2\alpha}$ mogu biti učinkovite ako se primjene neposredno prije implantacije, 22. dana poslije predovulacijskog vrhunca LH (Romagnoli i sur., 1993., Romagnoli i sur., 1996.). Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ rijetko kad može inducirati luteolizu u prvih 15 dana gravidnosti, apliciran subkutano ili intramuskularno, 2-3 puta dnevno, kroz 4-6 dana ili dulje (Lein i sur., 1989.), dok kasnija primjena puno učinkovitije prouzroči luteolizu. Niske doze nisu učinkovite ukoliko nisu aplicirane učestalo i kroz dulji period (Hubler i sur., 1993., Lange i sur., 1997.). Iako niže doze ne mogu inducirati luteolizu u svih kuja prije 25. dana, njihovom primjenom se preveniraju nuspojave.

U obzir dolazi i režim postupnog povećavanja doze, počevši od niske doze u početku (20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) i povećanja do konačne doze (50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) nakon nekoliko dana. Većina kuja dobro se akomodirala i nuzučinci terapije bili su blaži poslije svake aplikacije. Tako je režim moderirajuće doze "25-50-100" $\text{PGF}_{2\alpha}$ bio učinkovit, uz dvokratnu do trokratnu aplikaciju kroz sedam dana ili dulje, uz optimalni početak terapije od 25. do 35. dana skotnosti i uz resorpciju plodova i zanemarivu količinu vaginalnog iscjeka (Wanke i sur., 2002.). Feldman i sur. (1993.) odredili su kriterije za uporabu $\text{PGF}_{2\alpha}$ u prekidu skotnosti. Tretman je započeo između 30. i 35. dana od parenja. Sve kuje su bile zdrave i mlađe od sedam godina te su svakodnevno kontrolirane ultrazvučno do potvrde pobačaja. Istraživali su tri terapijska protokola, koristeći prirodni $\text{PGF}_{2\alpha}$: a) 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ supkutano svakih 8 sati; b) 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ supkutano svakih 12 sati i, c) 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ supkutano svakih 8 sati prva dva dana, potom 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ svakih 8 sati. Autori preporučuju treći protokol jer su njime postignuti najbolji rezultati uz najslabije nepoželjne nuspojave. Prema Romagnoli i sur. (1993., 1996.) prirodni $\text{PGF}_{2\alpha}$

koristi se injekcijski intramuskularno ili subkutano, 2-3 puta dnevno, kroz 4-6 dana ili dulje. Rani pobačaj može se postići terapijom počevši od 5 do 15 dana od početka metestrusa uz visoke doze (150-250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kroz 4 do 5 dana. Učinkovite doze su: a) niske (30-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroz 5-9 dana); b) rastuće doze (počinje s 30-50, i raste na 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nakon nekoliko dana), c) visoke doze (200-250 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Više doze će prije prouzročiti prekid skotnosti, i to već 22. dana poslije najviše razine LH.

Danas se koriste sintetički analozi $\text{PGF}_{2\alpha}$ koji su vrlo moćni i učinkoviti (kloprostenol alfaprostol). Sintetički analozi $\text{PGF}_{2\alpha}$ potentniji su od prirodnog $\text{PGF}_{2\alpha}$ u prekidu skotnosti i imaju slabije izražene nuspojave (Eilts, 2002.). Rutinski su korišteni u dozi 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ trokratno u 48 satnim intervalima (Fieni i sur., 1989., Fieni i sur., 1997.), sa 100% učinkom. Prema Wanke-u i sur. (2002.) nuspojave su bili minorne uz dozu od 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kloprostenola, a jače izražene kod doze od 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. U brojnim slučajevima aplikacija je rezultirala skraćanjem interesrusnog intervala od prosječno 200 dana na 120 dana.

Dopaminski agonisti

Prolaktin je glavni luteotropni hormon hipofize, a do porasta njegove koncentracije dolazi u sredini gravidnosti u kuja (Verstegen-Onclin i Verstegen, 2008.). Dopaminski agonisti učinkovito prekidaju skotnost, jer suprimiraju sekreciju prolaktina što rezultira luteolizom i prekidom gravidnosti (Eilts, 2002.). Dopaminski agonisti, bromokriptin i kabergolin su ergot alkaloidi s jakim agonističkim djelovanjem na dopaminske D_2 receptore pa stoga mogu reducirati sekreciju prolaktina s posljedičnim padom razine progesterona. Tako bromokriptin prouzroči prekid skotnosti poslije 30. dana, primijenjen u dozi od 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, peroralno ili intramuskularno, dnevno

kroz 6 dana (Concannon i sur., 1987.). Bromokriptin ima snažan učinak i često prouzroči popratne nuspojave poput ataksije i povraćanja. Kako ima snažno agonističko djelovanje na dopaminske receptore često prouzroči nuspojave poput afagije, ataksije i povraćanja. Do povraćanja dolazi vjerojatno zbog interakcije s dopaminergičnim elementima u centru za povraćanje u mozgu i sposobnosti lijeka da prijeđe hematoencefalnu barijeru. Povraćanje može smanjiti apsorpciju ukupno propisane doze te narušiti učinkovitost. Stoga treba životinje hospitalizirati te pratiti nuspojave i učinkovitost. Tretman bromokriptinom se ne smije prekinuti sve dok se ne ustvrdi prekid gravidnosti. Može zahtijevati tretman u trajanju od 9 ili 10 dana. Bromokriptin se nalazi na tržištu kao lijek za hiperprolaktinemiju i antiparkinsonik u ljudi te nije registriran za veterinarsku primjenu. Proizvodi se u tabletama koje se mogu lomiti u dijelove koji su dovoljni za doziranje u većih pasa. Za druge vrste pasa tablete se mogu usitniti u prah i otopiti u vodi (Gracin Crnković, 2009.) te se, zbog nestabilnosti, tako pripremljen pripravak mora odmah iskoristiti (Eilts, 2002.).

Kabergolin je dopaminski agonist, također ergot alkaloid, ali u usporedbi s bromokriptinom puno učinkovitiji uz niže doze i praćen blažim nuspojavama, primjenjiv sredinom skotnosti ili kasnije (Onclin i sur., 1993., Onclin i sur., 1995.). Kabergolin učinkovito prekida skotnost u vrsta u kojih je prolaktin bitan luteotrofni faktor (psi, mačke, miševi, štakori) (Verstegen i sur., 1993.). Učinkovit je u većine gravidnih kuja tretiranih poslije 30. dana (Onclin i sur., 1993., Onclin i sur., 1995.). Kada su kuje tretirane nakon 40. dana, dozom od 5 µg/kg, peroralno, tijekom 5 dana, ili 1,7 µg/kg, supkutano, svaki drugi dan, kroz šest dana, terapija je bila učinkovita u svih kuja. Ukoliko je apliciran ranije, 25. dana, u većine kuja nije bilo učinka. Pri takvim dozama

kabergolin nije prouzročio nuspojave (Wanke i sur., 2002.). Kabergolin se može davati peroralno tako da se koristi tekući pripravak, koji se u Republici Hrvatskoj može naći kao Galastop® i Finilac®, a služi za liječenje pseudogravidnosti u kuja. U usporedbi s bromokriptinom, nuspojave kabergolina su blaže, vjerojatno jer je specifičniji agonist D2 receptora dopamina te ima slabiju mogućnost prolaska kroz hematoencefalnu barijeru. Uz to što prouzroči nuspojave manjeg intenziteta od bromokriptina, kod kabergolina se one i rjeđe javljaju.

Kombinirana primjena dopaminskih agonista i PGF_{2α} ili njegovih sintetskih analoga

Posljednjih godina intenzivno se u indukciji pobačaja u kuja koristi kombinacija dopaminskih agonista, bromokriptina ili kabergolina i sintetičkih analoga prostaglandina F_{2α}, koja se pokazala potpuno učinkovitom i bezopasnom (Tabela 2.). Održanje skotnosti uvjetovano je funkcionalnim žutim tijelom koji ovisi više o hipofizi nego o maternici i posteljici. Za održanje žutog tijela odgovorni su LH i prolaktin. LH je za funkciju CL bitan u prva četiri tjedna, a potom prolaktin postaje glavni luteotrofni čimbenik u drugoj polovici gravidnosti u kuja (Verstegen-Onclin i Verstegen, 2008.). Za supresiju prolaktina i posljedično progesterona, dakle za indukciju luteolize, u drugoj su polovici skotnosti korišteni dopaminski agonisti bromokriptin i kabergolin. Oni nisu bili učinkoviti u ranoj lutealnoj fazi. Loša strana primjene je produljena ekspulzija pobačenih fetusa zbog insuficijentnih kontrakcija glatke muskulature (Olson i sur., 1992., Onclin i sur., 1995.).

Cilj tretmana kombiniranom terapijom dopaminskih agonista i prostaglandina je postizanje učinkovitog prekida skotnosti uz manje nuspojave

i moguće izbjegavanje svakodnevnih aplikacija (Onclin i Verstegen, 1996.). Način na koji će prekid skotnosti završiti (resorpcija ili pobačaj) ovisi prije svega o početku tretmana. Velik broj istraživanja je dokazao potpunu uspješnost u indukciji pobačaja u kuja, počevši od 25. dana gravidnosti nadalje, primjenom kombinacije kabergolina i kloprostenola (Onclin i sur., 1995., Onclin i Verstegen, 1996., Onclin i Verstegen, 1999., Palmer i Post, 2002., Corrada i sur., 2006.). Uobičajena je peroralna primjena kabergolina i supkutana aplikacija prostaglandina, dok neki autori (Grnković Gracin, 2009., Špoljarić i sur., 2012.) opisuju intramukalnu aplikaciju prostaglandina, tj. u stjenku predvorja rodnice, čime se izbjegava sustavno djelovanje prostaglandina na organizam kuje. Prednost ovakve aplikacije je slabija pojavnost nuspojava od strane gastrointestinalnog sustava, ali je trajanje samog pobačaja nešto dulje (Špoljarić i sur., 2012.).

Ostale kombinirane terapije

Osim kombinacije dopaminskih agonista i prostaglandina (Tabela 2.), za indukciju pobačaja u kuja moguće je koristiti i kombinacije antagonista progesterona aglepristona, s prostaglandinima (kloprostenol), s prostaglandinima i dopaminskim agonistima (kloprostenol i kabergolin), ali i uz primjenu misoprostola (Aslan i sur., 2001., Cetin i sur., 2010., Agaoglu i sur., 2011., Agaoglu i sur., 2014., Kaya i sur., 2014., Efenđić i sur., 2018.). Misoprostol je sintetski analog PG_{E_1} koji se u humanoj medicini koristi u prevenciji i liječenju gastrointestinalnih ulcera, ali i u obstetrici, jer prouzroči relaksaciju cerviksa i stimulira kontrakcije maternice. Stoga se primjenjuje za prekid trudnoće u žena (Lin i sur., 2011.), s boljim učinkom kad se primijeni cervikalno nego oralno. Opisana je i njego

intravaginalna primjena u indukciji porođaja, pobačaja i dilatacije cerviksa u domaćih životinja (Barry i sur., 1990., Duchens i sur., 1993., Volkmann i sur., 1995.). Prednost korištenja misoprostola u kombinaciji s aglepristonom za indukciju pobačaja u kuja je nešto kraće trajanje pobačaja (6 dana) uz ranije otvaranje cerviksa (Agaoglu i sur., 2011., Agaoglu i sur., 2014.). Kombinirana primjena aglepristona i kloprostenola nije rezultirala skraćanjem terapije u odnosu na indukciju pobačaja samo s aglepristonom, stoga je neki autori ni ne preporučuju (Galac i sur., 2000.), posebice kad se uzmu u obzir nuspojave primjene prostaglandina. Ipak, kombinirani pristup je prouzročio bržu luteolizu, ali i češću incidenciju nuspojava od strane probavnog sustava (Kaya i sur., 2014.), vjerojatno zbog individualne osjetljivosti na primijenjene lijekove ili neposredne vremenske blizine aplikacije lijekova i hranjenja.

Zaključak

U zdravih kuja s potvrđenom, ali neželjenom skotnošću za indukciju pobačaja najuspješnijom se pokazala kombinacija kabergolina i prostaglandina $F_{2\alpha'}$ prirodnog ili sintetičkog analoga, uz redovite ultrazvučne kontrole do potvrde pobačaja. Prednost je tretiranje sigurno gravidnih kuja, jednostavnost aplikacije i dobar nadzor nad liječenom jedinkom, bez potrebe za hospitalizacijom. Nakon tretmana kuje nemaju problema s reprodukcijom. Negativna strana je cijena samog postupka, zbog cijene pripravaka te čestih ultrazvučnih kontrola. Na Klinici za porodništvo i reprodukciju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koristi se prirodni prostaglandin $F_{2\alpha'}$ dinoprost, apliciran i.m. ili s.c. 2 x/dan u rastućim dozama od 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u prvim danima terapije; doza se postupno povećava do 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$; u kombinaciji s kabergolinom u dozi 5 $\mu\text{g}/$

kg 1x/dan p.o., do ultrazvučne potvrde izvšenog pobačaja.

Sažetak

Prekid skotnosti je čest zahtjev u veterinarskoj maloj praksi, zbog niza zdravstvenih i kinoloških razloga. Za kontrolu populacije pasa svakako se preporuča kirurška sterilizacija, koja u rasplodnih kuja nije prihvatljiva zbog ireverzibilnosti postupka. Danas postoji mnoštvo farmakoloških metoda kojima se može izazvati pobačaj u kuja, ovisno o stadiju gravidnosti. U prvoj trećini gravidnost još nije moguće sa sigurnošću dijagnosticirati, a žuto tijelo je refraktoran na egzogenu primjenu luteolitika. Moguće je koristiti estrogene, prostaglandine i inhibitore progesterona. Međutim, zbog nemogućnosti točne dijagnoze, tretiraju se i kuje koje nisu gravidne, a većina pripravaka ima jake nuspojave ili nisu dostupni na tržištu. U drugoj trećini gravidnosti moguća je 100% točna dijagnoza te je indukcija pobačaja izvediva, bilo s resorpcijom ili ekspulzijom plodova, i ostaje dovoljno vremena za ponavljanje tretmana u slučaju izostanka učinka. Za indukciju se može koristiti više pripravaka: prostaglandini, dopaminski agonisti, njihove kombinacije, inhibitori progesterona. U zadnjoj trećini indukcija pobačaja završava ekspulzijom plodova, koji, s obzirom na varijacije u određivanju trajanja gravidnosti, mogu biti i živi. Kod odabira farmakološke metode za indukciju pobačaja, prednost svakako imaju one, tretman kojima počinje nakon sigurne dijagnostike skotnosti, kako bi se izbjeglo nepotrebno tretiranje negravidnih kuja. Stoga se preporuča indukcija porođaja u razdoblju 30 do 35 dana nakon početka diestrusa ili od zadnjeg parenja. Pobačaj se može izazvati primjenom samo jednog preparata ili kombinacijom dvaju ili više njih. Mnoge od metoda imaju nepoželjne učinke na opće zdravstveno stanje životinje te se ne koriste (npr. estrogene, antiestrogeni), ili im učinak nije dovoljno istražen (npr. GnRH antagonisti). Unatoč pozitivnim iskustvima u literaturi, neki od u radu navedenih preparata nisu dostupni na hrvatskom tržištu (npr. aglepriston). U zdravih kuja s potvrđenom,

ali neželjenom skotnošću, najuspješnijom se pokazala primjena prostaglandina $F_{2\alpha}$ (prirodnog ili sintetičkog analoga) u kombinaciji s dopaminskim agonistom (bromokriptin ili kabergolin), posebice uz redovite ultrazvučne kontrole do potvrde pobačaja.

Ključne riječi: kuje, gravidnost, indukcija pobačaja, prostaglandin, kabergolin, aglepriston, ultrazvuk

Literatura

1. AGAOGLU, A. R., S. SCHÄFER-SOMI, D. KAYA, I. KUCUKASLAN, B. EMRE, N. GUL-TIKEN, S. B. MULAZIMOGLU, A. COLAK and S. ASLAN (2011): The intravaginal application of misoprostol improves induction of abortion with aglepristone. *Theriogenology* 76, 74-82.
2. AGAOGLU, A. R., S. ASLAN, B. EMRE, Ö. KORKMAZ, E. S. ÖZDEMİR SALCI, M. KOCAMUFTUOGLU, K. SEYREK-INTAS and S. SCHÄFER-SOMI (2014): Clinical evaluation of different applications of misoprostol and aglepristone for induction of abortion in bitches. *Theriogenology* 81, 947-951.
3. ASLAN, S., N. ERÜNAL-MARAL, M. FINDIK, A. BASTAN, J. HANDLER and K. ARBEITER (2001): Termination of unwanted pregnancies in the bitch by combined application of a $PGF_{2\alpha}$ -analogue (alfaprost or cloprostenol) and a dopamine agonist cabergoline. *Kleintierpraxis* 46, 141-147.
4. BAAN, M., M. A. M. TAVERNE, H. S. KOOISTRA, J. de GRIER, S. J. DIELEMAN and A. C. OKKENS (2005): Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology* 63, 1958-1972.
5. BAČIĆ, G., T. KARADJOLE, N. MAČEŠIĆ, M. KARADJOLE, V. GJURCEVIC KANTURA and A. BAKMAZ (2009): Trächtigkeitsabbruch bei Hündinnen während der frühen Graviditätsphase mit Antiprogestin (Aglepristone - Alizine®). *Tierarz. Umschau* 64, 92-95.
6. BARRY, D. M., C. H. VAN NIEKERK, J. RUST and T. VAN DER WALT (1990): Cervical embryo collection in sheep after "ripening" of the cervix with prostaglandin E_2 and estradiol. *Theriogenology* 33, 190. (Abstr).
7. BOWEN, R. A., P. N. OLSON and S. YOUNG (1988): Efficacy and toxicity of tamoxifen citrate for prevention and termination of pregnancy in bitches. *Amer. J. Vet. Res.* 49, 27-31.
8. CETIN, Y., H. C. MACUN, H. B. BECERIKLI SOY, S. SCHÄFER-SOMI and S. ASLAN (2010): Intravaginal application of misoprostol improves pregnancy termination with cabergoline and alfaprostol in dogs. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 123, 236-242.
9. CONCANNON, P. W., P. WEINSTEIN, S. WHALEY and D. FRANK (1987): Suppression

- of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J. Reprod. Fertil.* 81, 175-180.
10. CONCANNON, P. W. and D. H. LEIN (1989): Hormonal and clinical correlates of ovarian cycles, ovulation, pseudopregnancy, and pregnancy in dogs. In: Kirk, R.: *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice*, Vol. X. W.B. Saunders Co. Philadelphia. Pp. 1269-1282.
 11. CONCANNON, P., A. YEAGER, D. FRANK and A. IYAMPILLAI (1990): Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs, *J. Reprod. Fertil.* 88, 99-104.
 12. CORRADA, Y., R. RODRIGUEZ, M. TORTORA, D. ARIAS and C. GOBELLO (2006): A combination of oral cabergoline and double cloprostenol injections to produce third-quarter gestation termination in the bitch. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 42, 366-368.
 13. DUCHENS, M., G. FREDRIKSSON, H. KINDAHL and S. AIUMLAMAI (1993): Effect of intracervical administration of a prostaglandin E₂ gel in pregnant and non-pregnant heifers. *Vet. Rec.* 133, 546-549.
 14. EFENDIĆ, M., M. SAMARDŽIJA, H. ČAPAK, G. BAČIĆ and N. MAČEŠIĆ (2018): Hormonal induction of abortion of a mummified fetus in a breeding Weimaraner bitch. *Slov. Vet. Res.* 55, 195-202.
 15. EILTS, B. E. (2002): Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 17, 116-123.
 16. FELDMAN, E. C., A. P. DAVIDSON, R. W. NELSON T. G. NYLAND and C. MUNRO (1993): Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *JAVMA* 202, 1855-1858.
 17. FELDMAN, E. C. and R. W. NELSON (2004): *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd ed. Elsevier Science, Missouri, USA. P. 593.
 18. FIENI, F., M. FUHRER and D. TAINTURIER (1989): Use of cloprostenol for pregnancy termination in dogs. *J. Reprod. Fertil.* 39, 332-333.
 19. FIENI, F., C. DUMON, D. TAINTURIER and J. F. BRUYAS (1997): Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F_{2α}. *J. Reprod. Fertil.* 51, 245-250.
 20. FIENI, F., J. F. BRUYAS, I. BATTUT and D. TAINTURIER (2001): Clinical use of anti-progestins in the bitch. In: Concannon, P. W., G. England, J. Verstegen III, C. Linse Forsberg: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service, Ithaca New York. (www.ivis.org). A1219.0201.
 21. GALAC, S., H. S. KOOISTRA, J. BUTINAR, M. M. BEVERS, S. J. DIELEMAN, G. VOORHOUT and A. C. OKKENS (2000): Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology* 53, 941-950.
 22. GALLIANI, G. and A. OMODEI-SALE (1982): Pregnancy termination in dogs with non-hormonal compounds: evaluation of selected derivatives. *J. Small Anim. Pract.* 23, 295-300.
 23. GOGNY, A. and F. FIENI (2016): Aglepriston: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 85, 555-566.
 24. GRACIN CRNKOVIĆ, K. (2009): Uporaba dopaminskih agonista i prostaglandina F_{2α} za indukciju pobačaja kuja u drugoj trećini gravidnosti. Specijalistički rad. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
 25. GUNN, R. M. C. (1942): The induction of abortion in a bitch by the administration of oestrogens. *Aust. Vet. J.* 33-35.
 26. HUBLER, M., S. ARNOLD and M. DOBELI (1993): The use of low dose prostaglandin F₂ alpha in the bitch. *J. Reprod. Fertil.* 47, 555.
 27. JOHNSTON, S. D., M. V. ROOT KUSTRITZ and P. N. S. OLSON (2001): *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company, pp. 179-192.
 28. JORDAN, V. C. (2006): Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *Br. J. Pharmacol.* 147 (S1), 269-276.
 29. KAYA, D., I. KUÇUKASLAN, A. R. AGAOGLU, S. S. AY, S. SCHÄFER-SOMI, B. EMRE, Y. BAL, A. EINSPANIER, I. S. GÜRCAN, N. GÜLTIKEN and S. ASLAN (2014): The effects of aglepristone alone and in combination with cloprostenol on hormonal values during termination of mid-term pregnancy in bitches. *Anim. Reprod. Sci.* 146, 210-217.
 30. KEISTER, D. M., L. D. KAISER, L. J. GENSBURG, A. S. D'VER and W. EHRHART (1988): The use of epostane, a 3β hydroxysteroid dehydrogenase delta 4-5 isomerase enzyme inhibitor, in oil suspension as a mismatching agent in the dog. *Theriogenology* 30, 497-506.
 31. KEISTER, D. M., R. F. GUTHEIL, L. D. KAISER and A. S. D'VER (1989): Efficacy of oral epostane administration to terminate pregnancy in mated laboratory bitches. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 39, 241-249.
 32. LANGE, K., A. R. GUNZEL-APEL and H. O. HOPPEN (1997): Effects of low doses of prostaglandin F₂ alpha during the early luteal phase before and after implantation in beagle bitches. *J. Reprod. Fertil.* 51, 251-257.
 33. LEIN, D. H., P. W. CONCANNON and W. E. HORNBUCKLE (1989): Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin F_{2α}. *J. Reprod. Fertil.* 39, 231-240.
 34. LIN, C. J., S. C. CHEN and C. P. CHEN (2011): The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 50, 275-282.
 35. OLSON, P. N., S. D. JOHNSTON, T. ROOT and R. L. HEGSTAD (1992): Terminating pregnancy in dogs and cats. *Anim. Reprod. Sci.* 28, 399-406.
 36. OLSON, P. N. and S. D. JOHNSTON (1993): New developments in small animal population control. *JAVMA* 202, 904-909.
 37. ONCLIN, K., L. D. M. SILVA, I. DONNAY and J. P. VERSTEGEN (1993): Luteotrophic action

- of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J. Reprod. Fertil.* 47, 403-409.
38. ONCLIN, K., L. D. M. SILVA and J. P. VERSTEGEN (1995): Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of PGF_{2α}, either cloprostenol or alprostadol. *Theriogenology* 43, 813-822.
 39. ONCLIN, K. and J. P. VERSTEGEN (1996): Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 37, 211-216.
 40. ONCLIN, K. and J. P. VERSTEGEN (1999): Comparisons of different combinations of analogues of PGF_{2α} and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet. Rec.* 144, 416-419.
 41. PALMER, C. W. and K. POST (2002): Prevention of pregnancy in the dog with a combination of prostaglandin F₂α and bromocriptine. *Can. Vet. J.* 43, 460-462.
 42. REDDY, Y. V. P., K. YOTHI, B. SUDHAKARA REDDY, S. SIVAJOTHI and L. S. V. VARAPROSA REDDY (2014): Termination of pregnancy in bitch by mifepristone. *Research* 1, 1002-1003.
 43. ROMAGNOLI, S. E., F. CAMILLO, M. CELA, S. D. JOHNSTON, F. GRASSI, M. FERDEGHINI and G. ARIA (1993): Clinical use of prostaglandin F₂α to induce early abortion in the bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus. *J. Reprod. Fertil.* 47, 433-438.
 44. ROMAGNOLI, S. E., F. CAMILLO, S. NOVELLINI, S. C. JOHNSTON and M. CELA (1996): Luteolytic effects of prostaglandin F₂α on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology* 45, 397-403.
 45. ROMAGNOLI, S. (2006): Control of reproduction in dogs and cats: use and misuse of hormones. *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings (Praha, Czech Republic)*. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3859261&pid=11223&print=1> (29. siječnja 2018.).
 46. ROOT KUSTRITZ, M. V. (2010): *Clinical canine and feline reproduction. Evidence-based answers.* Wiley-Blackwell. Pp. 111-114.
 47. ŠPOLJARIĆ, B., D. GEREŠ I K. GRACIN-CRNKOVIĆ (2012): Poticanje pobačaja u kuja kombinacijom sintetskih analoga dopaminskih agonista i prostaglandina PGF_{2α}. Naučni simpozijum "Reprodukcija domaćih životinja i bolesti novorođenčadi. (Divčibare, Srbija, 4-7. listopada 2012). Zbornik predavanja. Beograd, str. 149-154.
 48. TSUTSUI, T., W. MIZUTANI, T. HOTI, K. OISHI, Y. SUGI and E. KAWAKAMI (2006): Estradiol benzoate for preventing pregnancy in misated dogs. *Theriogenology* 66, 1568-1572.
 49. UPADHYAY, A., M. S. KUSHWAH and G. S. DHAKAD (2017): Termination of pregnancy in bitches. *GJBB* 6, 687-692.
 50. VALIENTE, C., Y. CORRADA, P. E. de la SOTA, P. G. BLANCO, D. ARIAS and C. GOBELLO (2009): Comparison of two doses of the GnRH antagonist, aycciline, for pregnancy termination in bitches. *Reprod. Domest. Anim.* 44 (Suppl. 2), 156-159.
 51. VERSTEGEN, J. P., K. ONCLIN, L. D. M. SILVA, I. WOUTERS-BALLMANN, I. DONAY, P. DELAHOUT and F. ECTORS (1993): Induction of abortion in bitches and cats by cabergoline. *Ann. Med. Vet.* 137, 251-259.
 52. VERSTEGEN-ONCLIN, K. and J. VERSTEGEN (2008): Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology* 70, 291-299.
 53. VICKERY, B. H., K. BERGSTROM, M. HILLER and J. C. GOODPASTURE (1987): Effect of detirelix, a long acting LHRH antagonist on luteal function and pregnancy in beagle bitches. *Biol. Reprod.* 1, 45.
 54. VICKERY, B. H., G. I. McRAE, J. C. GOODPASTURE and L. M. SANDERS (1989): Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination. *J. Reprod. Fertil.* 39, 175-187.
 55. VOLKMANN, D. H., H. J. BERTSCHINGER and M. L. SCHULMAN (1995): The effect of prostaglandin E₂ on the cervix of dioestrus and prepartum mares. *Reprod. Domest. Anim.* 30, 240-244.
 56. WANKE, M., M. E. LOZA, N. MONACHESI and P. CONCANNON (1997): Clinical use of dexamethasone for termination of unwanted pregnancy in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 51, 233-238.
 57. WANKE, M. M., S. ROMAGNOLI, J. VERSTEGEN III and P. W. CONCANNON (2002): Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexamethasone. In: Concannon, P. W., G. England, J. Verstegen III, C. Linse Forsberg: *Recent Advances in Small Animal Reproduction.* International Veterinary Information Service, Ithaca New York. (www.ivis.org). A1223.0802
 58. WATTS, J. R. and P. J. WRIGHT (1997): Calcium cloprostenol administered at a continuous low-dosage induces luteolysis and abortion in bitches. *Theriogenology* 48, 1313-1328.
 59. ZONE, M., M. WANKE, M. REBUELTO, M. LOZA, J. MESTRE, A. DUCHENE and P. CONCANNON (1995): Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. *Theriogenology* 43, 487-494.

Pharmacological methods for induction of abortion in bitches

Branimira ŠPOLJARIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia; Davor SVOBODA, DVM, PhD, Ministry of Agriculture, Republic of Croatia; Silvijo VINCE, DVM, PhD, Associate Professor, Juraj GRIZELJ, DVM, PhD, Full Professor, Daniel ŠPOLJARIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Ivana STOLIĆ, B.Sc. Chem, PhD, Assistant Professor, Maja POPOVIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Ivan FOLNOŽIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Tomislav DOBRANIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia; Koraljka GRACIN, DVM, Private Veterinary Practice Lunimir Vet, Zagreb, Croatia; Darko GEREŠ, DVM, PhD, Full Professor, Marko SAMARDŽIJA, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia

Termination of unwanted pregnancy is a common requirement in veterinary small practice due to a series of health and breeding management reasons. In order to control the population of dogs, surgical sterilization is recommended, which in breeding bitches is not acceptable due to the irreversibility of the procedure. Today, pharmacological methods that can be used to induce abortion in the bitch are numerous, depending on the stage of pregnancy. In the first trimester, pregnancy cannot be diagnosed with certainty, and the CL is refractory to exogenous administration of luteolytic agents. It is possible to use estrogens, prostaglandins and progesterone inhibitors. However, due to the impossibility of accurate diagnosis, non-pregnant bitches are treated also, and most preparations have severe side effects, or are not available on the market. In the second trimester, 100% accurate diagnosis is possible and abortion induction is feasible, either by fetal resorption or expulsion, and there is enough time to repeat the treatment, if necessary in case of a failure. Multiple preparations may be used for induction: prostaglandins, dopamine agonists, their combinations, progesterone inhibitors. In the last trimester, induction of abortion ends with the expulsion of fetuses, which, due to variations in the determination

of the pregnancy duration, may be alive. When choosing a pharmacological method for induction of abortion, treatments that begin after a definitive pregnancy diagnoses are more favorable, because of avoiding unnecessary treatment of non-pregnant bitches. Therefore, recommended period for starting the induction of abortion is between 30 to 35 days after the onset of dioestrus or from the last mating. Abortion may be caused by the use of only one preparation or a combination of two or more of them. Many of the methods have undesirable effects on the overall health of the animal and are not used (e.g. estrogen, antiestrogen); or their effect is not sufficiently explored (e.g. GnRH antagonists). Despite of good reported success in recent literature, some of the preparations are unavailable on the Croatian market (e.g. aglepriston). In healthy bitches with confirmed but undesired pregnancy, the most successful method for induction of abortion is a combination of prostaglandin F_{2α} (natural or synthetic analogues) and dopamine agonist (bromocriptine or cabergoline), with the emphasis on regular ultrasound controls until abortion is confirmed.

Key words: *bitch, pregnancy, induction of abortion, prostaglandin, cabergoline, aglepristone, ultrasound*