

Liječenje i kontrola reprodukcije kuja primjenom GnRH analoga i antiprogesterona



Ševerdija A.^{1*}, Vince², B. Špoljarić²

Sažetak

Iako nema idealnog farmakološkog pripravka, pogotovo za indukciju i prevenciju estrusa, danas postoji nekoliko opcija kojima se može pristupiti u dogovoru s veterinarom. Većina tih pripravaka nije registrirana za primjenu u navedene svrhe, ali istraživanja pokazuju da imaju zadovoljavajući učinak. Njihova je prednost u tome što imaju rijetke nuspojave, poboljšali su liječenje nekih stanja koja su zahtijevala kiruršku intervenciju te su zbog produljena djelovanja i načina primjene praktični za vlasnike i manje stresni za životinje. Ovaj je napredak postignut upotrebom implantata GnRH agonista i aniprogesterona. Prvi se preparat nakon uspješne početne primjene u kontracepciji mužjaka ubrzo za istu svrhu počeo upotrebljavati i u kuja. Jedini mu je nedostatak bio

što je prije kontracepcije uzrokovao pojavu estrusa u kuja, ali s druge strane to se pokazalo korisnim ako vlasnik želi postići estrus kuja. Najveća je prednost GnRH implantata upravo njegovo produljeno djelovanje, koje je skratilo potrebu svakodnevnog odlaska veterinaru. Antagonisti progesterona prvotno su se upotrebljavali u svrhu pobačaja kuja jer su uzrokovali luteolizu žutog tijela, ali ubrzo su svoju primjenu našli i u terapiji patoloških stanja poput otvorene i zatvorene piometre te cistične hiperplazije endometrija. Prednost je obaju hormona što su izrazito učinkoviti, mogu se primjenjivati više puta uzastopno te uza sve to imaju rijetke nuspojave, koje se u slučaju pojave lako mogu ukloniti prestankom primjene.

Ključne riječi: *GnRH agonisti, antiprogesteroni, kontracepcija, pobačaj, piometra*

UVOD

U posljednjih je desetak godina postignut značajan napredak u terapijskim mogućnostima i kontroli reprodukcije kuja. Zbog prestanka proizvodnje nekih prijašnjih hormonskih preparata pokazala se potreba za novijim lijekovima s manje nuspojava i poboljšanom učinkovitošću. Mnogi su hormoni koji su se prije upotrebljavali u reprodukciji zabranjeni (estrogen u Europskoj uniji), nedostupni (gonadotropni hormoni) ili se zbog smanjenja primjene rijetko registriraju u pojedinim zemljama. Iako je primjena estrogena prvotno zabranjena zbog stvaranja rezidua u mlijeku i mesu domaćih životinja, u kućnih se ljubimaca njihova upotreba pokazala opasnom zbog mnogih štetnih učinaka na zdravlje.

Ostali steroidni hormoni, poput progesterona i sintetskih progestina, iako nisu zabranjeni za upotrebu u kuja, rijetko se upotrebljavaju također zbog štetnih učinaka. Neki hormoni postaju sve teže dostupni na tržištu, poput hormona eCG (korionski gonadotropni hormon kobilica). Budući da se eCG dobiva od gravidnih kobilica, neke su organizacije za zaštitu životinja izrazile zabrinutost zbog držanja i stanja gravidnih kobilica. Upravo su se zbog prestanka proizvodnje starijih farmakoloških proizvoda i ograničene dostupnosti novijih lijekova smanjile terapijske mogućnosti u nekim područjima reprodukcije, poput kontracepcije.

¹ Ana Ševerdija, dr. med. vet., * e-adresa: anaseverdija994@gmail.com

² prof. dr. sc. Silvijo Vince, doc. dr. sc. Branimira Špoljarić, Klinika za porodništvo i reprodukciju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Noviji lijekovi, poput GnRH agonista i antagonista progesterona, proširili su terapijske mogućnosti, samim time poboljšali liječenje nekih bolesti koje su prethodno mogle biti riješene jedino kirurškom intervencijom, poput piometre kuja. Prednosti su takvih lijekova i izrazito rijetke nuspojave. Novije spoznaje u liječenju i kontroli reprodukcije kuja pomažu u rješavanju sve kompleksnijih zahtjeva vlasnika i uzgajivača pasa postavljenih pred veterinare. Povećana popularnost čistokrvnih pasmina pasa te financijski, ali i sentimentalni razlozi vlasnika učinili su ovaj dio veterinarske medicine sve popularnijim i traženijim.

GnRH ANALOZI

Hormon koji otpušta gonadotropin jest hormon hipotalamusa odgovoran za otpuštanje luteinizacijskih i folikulostimulacijskih hormona iz hipofize, koji potom stimuliraju gonade na proizvodnju steroidnih hormona. U reprodukciji kuja danas se umjesto nativnih pripravaka upotrebljavaju sintetski GnRH analozi, i to u prvom redu GnRH agonisti te potom i GnRH antagonisti. Agonistički oblici GnRH hormona jesu dekaeptidi koji zahtijevaju parenteralnu upotrebu, a preparati primijenjeni u reprodukciji kuja jesu lutrelin, buserelin, fertirelin, deslorelin i leuprolid. Njihova je potencija u odnosu na nativni GnRH za 15 – 30 puta veća kod buserelina te čak za 150 puta veća kod deslorelina i 160 – 180 puta veća kod lutrelina i nafarelina (Concannon, 2002.). Za lakšu su primjenu u kliničke svrhe razvijeni oblici s produljenim otpuštanjem, poput depoinjeksijski leuprolida i deslorelina koje imaju djelovanje u prosjeku jedan mjesec, te u obliku implantata (Deslorelin; Suprelorin®) koji u prosjeku djeluju 3 – 12 mjeseci.

Djelovanje GnRH agonista zbiva se u dvije faze. U prvoj fazi uzrokuju brzo otpuštanje gonadotropnih hormona iz hipofize, što je popraćeno porastom koncentracije steroidnih hormona (engl. *flare-up efekt*), pa se u kuja estrus pojavljuje bez obzira na stadij anestrusa. U drugoj fazi GnRH agonisti suprimiraju izlučivanje gonadotropina zbog desenzibilizacije hipofize (kemijska kastracija) te se ono zbiva otprilike 15. dan nakon primjene. Upravo zbog ovih dvaju učinaka GnRH analozi upotrebljavaju se u indukciji estrusa i u kontracepciji kuja (Fontaine i Fontbonne, 2010.).

Indukcija estrusa u prošlosti se postizala primjenom kratkodjelujućih prirodnih GnRH ili sintetskih GnRH agonista, ali takvi protokoli zahtijevaju hospitalizaciju kuje zbog konstantne primjene. Navedeni se protokoli danas više ne upotrebljavaju zbog novijih preparata koji imaju produljeno vrijeme otpuštanja, poput lutrelina, leuprolida i deslorelina, kojima se postižu bolji rezultati. Concannon (1989.) u svom se istraživanju koristi lutrelinom u dozi od 1,7 do 2,5 µg/kg sk. dnevno tijekom 14 – 28 dana (87,5 % pojava estrusa, 75 % ovuliranih i 37,5 % gravidnih). Pravi je uspjeh u postotku pojave estrusa i ovulacije postignut preparatima koji imaju sporootpuštajuće djelovanje. Inaba i suradnici (1998.) jednokratnom su primjenom leuprolida od 0,10 mg/kg sk. imali 100 % kuja u estrusu, 83 % ovuliranih i 78 % gravidnih. Implantati deslorelina pojednostavili su primjenu, pa se jednokratnom primjenom u dozi od 2,1 mg uspjelo postići da 100 % kuja uđe u proestrus za 5 – 10 dana, ovuliralo ih je 80 – 100 %, a gravidnih je ostalo između 11 % i 70 % (Volkman i sur., 2006.a). Upotrebom implantata od 2,1 mg estrus se općenito pojavi za 3 – 5 dana nakon postavljanja. Slični su rezultati dobiveni upotrebom deslorelina od 4,7 mg (Suprelorin®) prikazanog na slici 1. Fontaine i suradnici (2011.) uspjeli su postići estrus u svih kuja, naime 62,5 – 87,5 % je ovuliralo te 25 – 78,3 % ostalo gravidno. Slične su rezultate imali Borges i suradnici (2015.) koji su postigli gravidnost od 36,8 do 70,6 %. Iako je postignut velik napredak u indukciji estrusa, uspjeh gravidnosti dosta je različit. Razlog je tomu ponajviše zbog prerane luteolize žutih tijela kao posljedice gonadotropne insuficijencije. Neki su autori zbog toga preporučili vađenje implantata, ali Volkman i suradnici (2006.b) primijetili su da se većina implantata od 2,1 mg deslorelina apsorbira nakon 10 dana, pa smatraju da je vađenje od neznatne važnosti.

Iako je prvotna namjena GnRH agonista (implantat) bila postizanje privremene infertilnosti u muških pasa te je kao takav preparat i registriran, upravo se zbog svoje učinkovitosti upotrebljava i u kontracepciji kuja. Da bi se uspješno upotrebljavali u kontracepciji, treba izbjeći *flare-up* učinak. Zbog toga se primjenjuju različiti protokoli upotrebom progestina prije GnRH agonista (Corrada i sur., 2005.), GnRH antagonista u prvim danima nakon GnRH agonista (Valiente i sur., 2009.), inhibitora aromataze

isti dan s primjenom GnRH agonista i antiestrogena isti dan s aplikacijom GnRH agonista (Fontaine i sur., 2011.). No postignuti su rezultati dosta kontroverzni. Budući da nema zadovoljavajućeg protokola koji bi spriječio pojavu estrusa, smatra se da je to prepreka pri primjeni GnRH agonista u svrhu kontracepcije. No bez obzira na to McRae i suradnici (1985.) primjenom nafarelina u dozi od 32 µg dnevno uspjeli su postići kontracepciju u trajanju od 18 mjeseci nakon indukcije estrusa. Ovakvi protokoli međutim nisu bili primjenjivi u praksi, pa se danas uglavnom upotrebljavaju implantati deslorelina. Tako se u istraživanju Trigg i suradnika (2001.) nakon primjene 3 mg deslorelina estrus pojavio $13,9 \pm 1,9$ mjeseci ako je implantat postavljen tijekom anestrusa, $14,6 \pm 3,5$ mjeseci ako je postavljen tijekom metestrusa i $20,4 \pm 3,4$ mjeseci ako je postavljen tijekom gravidnosti. Romagnoli i suradnici (2009.) primjenom implantata deslorelina od 4,7 mg u nekoliko su kuja suprimirali estrus samo 5 mjeseci, ali su suprelorinom od 9,4 mg odgodili estrus za 11 – 14 mjeseci. Isti su autori u nekoliko kuja ponavljanjem primjene deslorelina od 4,7 ili 9,4 mg uspjeli odgoditi estrus od 1 do 4 godine. Općenito je uspjeh odgode estrusa nakon primjene deslorelina dosta nepredvidiv i može trajati 2 – 27 mjeseci (Trigg i sur., 2001.; Maenhoudt i sur., 2014.). Nakon supresije u kuja se normalno vratio estrus te su ostale gravidne u prvom tjeranju. U istu se svrhu implantati deslorelina od 4,7 mg i 9,4 mg mogu upotrebljavati i za odgodu puberteta u kuja (Fontaine i Fontbonne, 2012.). Jedan od agonista GnRH prikazan je na slici 1.



Slika 1. Deslorelin acetat – Suprelorin, Virbac

Izvor: https://vetagrostore.com/Suprelorin-4-7mg-deslorelin-2pcs?__cf_chl_tk=OX30vcx5F56QDXtw3on3cNjir7.Q2Qb1mU5X3eBvBeDA-1675894138-0-gaNycGzNcrs (8.10.2022.)

O GnRH antagonistima u reprodukciji kuja nema mnogo podataka. Najviše se upotrebljava preparat naziva acilin (peptid) u injekcijskom obliku, u svrhu pobačaja (110 µg/kg sk. za prekid skotnosti kuja između 30. i 35. dana) te u protokolima za sprečavanje *flare-up* učinka (Corrada i sur., 2005.; Valiente i sur., 2009.). Različiti protokoli primjene GnRH analoga prikazani su u tablici 1.

Budući da su receptori za GnRH prisutni i na genitalnim organima (jajnici, mliječna žlijezda, endometrij, jajovodi, prostata), mokraćnom mjehuru, crijevima te koži i krvnim žilama, upotreba GnRH agonista može utjecati i na te organske sustave (Coit i sur., 2009.).

ANTIProgesteroni

Blokatori progesterona (gestagenski antagonisti) mifepriston i aglepriston sintetski steroidi koji djeluju kao kompetitivni inhibitori progesterona (Špoljarić i sur., 2018.) te su se pokazali kao veoma učinkoviti u prekidu gravidnosti bez ozbiljnijih nuspojava. Ne utječu na dugoročnu plodnost i brzo djeluju, ali nedostaci su im cijena i ponegdje slaba dostupnost na tržištu. Novijim bi istraživanjima ovi hormonski lijekovi mogli postati prvi izbor u liječenju mnogobrojnih stanja vezanih uz reproduktivni sustav.

Jedan je od najčešće korištenih kompetitivnih inhibitora progesterona na tržištu aglepriston, a u prodaji se nalazi pod tvorničkim imenom Alizin (slika 2). Kompetitivni je antagonist progesterona koji



Slika 2. Aglepriston – Alizine®, Virbac

Izvor: <https://vet-uk.virbac.com/home/products/dogs/reproduction/alizin.html> (8.10.2022.)

Tablica 1. Prikaz različitih protokola primjene GnRH i njihovih analoga

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH	IZVOR
Buserelin	indukcija estrusa	1,5 µg/kg sk. tri puta dnevno tijekom 11 dana	20 % gravidnih	Rota i sur., 2003.
Lutrelin	indukcija estrusa	0,6 do 2,4 µg/kg sk. svaki dan tijekom 12 – 14 dana	89 % gravidnih	Concannon i sur., 2006.
Leuprolid	indukcija estrusa	0,10 mg/kg sk.	78 % gravidnih	Inaba i sur., 1998.
Deslorelin	indukcija estrusa	2,1 mg implantat sk. ili i.v.	11 – 70 % gravidnih	Kutzler i sur., 2002.; Volkmann i sur., 2006.a
Deslorelin	indukcija estrusa	4,2 mg implantat sk. umbilikalno područje	25 – 78,3 % gravidnih	Fontaine i sur., 2011.
Deslorelin	indukcija estrusa	4,2 mg implantat sk. umbilikalno područje	36,8 – 70,6 % gravidnih	Borges i sur., 2015.
Nafarelin	kontracepcija	32 µg dnevno	18 mjeseci supresija estrusa	McRae i sur., 1985.
Deslorelin	kontracepcija	3 mg imlantat sk.	u prosjeku 12 – 24 mjeseca supresija estrusa	Trigg i sur., 2001.
Deslorelin	kontracepcija	4,7 mg i 9,4 implantat sk.	u prosjeku 5 – 14 mjeseci supresija estrusa	Romagnoli i sur., 2009.
Deslorelin	kontracepcija	4,7 mg i 9,4 mg implantat sk.	od 2 do 27 mjeseci supresija estrusa	Maenhoudt i sur., 2014.; Trigg i sur., 2001.
Deslorelin	kontracepcija	4,7 mg implantat sk.	prosječno 10,2 ± 5,1 mjeseci supresija estrusa	Maenhoudt i sur., 2012.
Deslorelin	odgoda puberteta	4,7 mg i 9,4 mg implantat sk.	pojava prvog estrusa za 13 do 25 mjeseci nakon primjene	Fontaine i Fontbonne, 2012.
Acilin	supresija estrusa nakon primjene GnRH analoga	330 µg/kg sk.	u 25 % kuja došlo je do supresije estrusa	Valiente i sur., 2009.
Acilin	pobačaj (30 – 35 dana gravidnosti)	110 µg/kg sk.	u 100 % kuja zabilježen je pobačaj	Corrada i sur., 2005.

se primjenjuje u liječenju različitih fizioloških ili patoloških stanja ovisnih o djelovanju progesterona. S obzirom na to da je progesteron glavni hormon za uspostavu i održavanje gravidnosti, antagonisti progesterona prekidaju gravidnost ili izazivaju porođaj tako da se vežu na progesteronske receptore na maternici. Time se sprečava djelovanje progesterona te dolazi do luteolize i pobačaja zbog otpuštanja PGF2 α . Primjena aglepristona od 0. do 25. dana učinkovita je oko 99 % u prevenciji gravidnosti, a preporučeni je protokol dvokratna supkutana primjena doze od 10 mg/kg u razmaku od 24 sata. Aglepriston se može upotrijebiti i za prekid skotnosti sve do 45. dana gravidnosti. Primjena od 26. do 45. dana uzrokuje resorpciju ili pobačaj fetusa u 95 % slučajeva unutar 7 dana od početka terapije. Bilo bi poželjno izbjegavati tretiranje kuja koje su gravidne više od 35 dana, jer neki fetusi nakon 45.

dana povremeno mogu preživjeti te se poroditi živi ili uginuti i ne biti pobačeni (Gogny i Fieni, 2016.; Romagnoli, 2017.).

Aglepriston se primjenjuje i u liječenju otvorene i zatvorene piometre. U kombinaciji s kloprostetolom uspješnost je izlječenja 84,4 – 100 %, a istodobnom primjenom intrauterinih antibiotika 81 %. Primjenom bilo kojeg od poznatih protokola došlo je do opuštanja cerviksa i pojave vaginalnog iscjetka kod zatvorene piometre ili do povećanja njegove količine kod otvorene piometre, 4 – 38 nakon prve aplikacije. Stanje životinje obično se popravljva nakon pražnjenja sadržaja iz maternice, a potpuni se oporavak pojavljuje unutar 14 – 90 dana (Gogny i Fieni, 2016.; Romagnoli, 2017.). Ovakvo medikamentno liječenje piometre ne utječe na plodnost životinje te je zabilježen postotak koncepcije

Tablica 2. Prikaz različitih protokola primjenom antiprogesterona

PREPARAT	SVRHA	DOZA	USPJEH
Aglepriston	indukcija pobačaja (0. – 25. dan)	10 mg/kg dvokratno sk., u razmaku od 24 sata	99 % učinkovito
Aglepriston	indukcija pobačaja (26. – 45. dan)	10 mg/kg dvokratno sk., u razmaku od 24 sata	95 % učinkovito unutar 7 dana od početka
Aglepriston	indukcija pobačaja (nakon 35. dana)	10 mg/kg dvokratno sk., u razmaku od 24 sata	neki fetusi mogu preživjeti – izbjegavati
Aglepriston	liječenje piometre	1., 3., 6. i 9. dana, sk.	100 %-tna uspješnost, relaps unutar 24 mjeseca
Aglepriston	liječenje piometre	0., 2., 5. i 8. dan	100 %-tna uspješnost, nema relapsa
Aglepriston	liječenje piometre	10 mg/kg 1., 2., 8., 15. i 28. dan	učinkovito
Aglepriston	indukcija porođaja (58. dana)	15 mg/kg	učinkovito
Aglepriston + Oksitocin	indukcija porođaja	15 mg/kg (59. – 61. dan) plus nakon 24 sata 0,15 i. j./kg svaka 2 sata	porođaj 30 sati nakon primjene aglepristona, štenci vitalni
Aglepriston	elektivni carski rez	15 mg/kg, 59. – 60. dana od ovulacije	carski rez 20 – 24 sata nakon, nema komplikacija nakon operacije, štenci vitalni
Deslorelin	kontracepcija	4,7 mg implantat sk.	prosječno 10,2 ± 5,1 mjeseci supresija estrusa
Deslorelin	odgoda puberteta	4,7 mg i 9,4 mg implantat sk.	pojava prvog estrusa za 13 do 25 mjeseci nakon primjene
Acilin	supresija estrusa nakon primjene GnRH analoga	330 µg/kg sk.	u 25 % kuja došlo je do supresije estrusa
Acilin	pobačaj (30 – 35 dana gravidnosti)	110 µg/kg sk.	u 100 % kuja zabilježen je pobačaj

69 – 85 %, ali je veći u kuja mlađih od 5 godina što upućuje na to da dob ima utjecaj na uspješnost koncepcije. Kuje koje su mlađe od 5 godina imaju manji rizik od ponovne pojave piometre, a u starijih je kuja postotak pojave relapsa oko 85 %. Prisutnost cista na jajnicima ili cistične hiperplazije endometrija obično povećava stopu recidiva (Ros i sur., 2014.). Primjena aglepristona utječe na duljinu interestrusnog intervala koji se obično skratio kod 19 do 43 % kuja. Aglepriston se u liječenju otvorene i zatvorene piometre najčešće upotrebljava višekratnim aplikacijama do potpunog izlječenja. Tako je Romagnoli (2017.) kujama aplicirao aglepriston u dozi od 10 mg/kg 1., 2., 8., 15. i 28. dan ovisno o kliničkom stanju kuje. Gogny i Fieni (2016.) navode da protokol u kojemu se aplikacija provodi 1., 3., 6. i 9. dan ima 100 %-tnu uspješnost, ali se pojavljuje relaps unutar 24 mjeseca, dok protokol u kojemu

se aglepriston daje 0., 2., 5. i 8. dan nema pojavu relapsa unutar 24 mjeseca. Po potrebi se provode i ostale mjere liječenja, poput terapije antibioticima, tekućinske terapije itd. Protokoli se mogu provoditi samo koristeći aglepriston ili u kombinaciji s prostaglandinima.

Aglepriston se koristi i u indukciji porođaja s uspješnošću od 100 % ako se primijeni blizu predviđenog termina. Veličina štenaca, postotak preživljenja, duljina porođaja i vrijeme porođaja između štenaca slični su onima kod spontanog porođaja. Korištenje aglepristona u indukciji porođaja pokazalo se uspješnim njegovom primjenom 58. dana gravidnosti dozom od 15 mg/kg (Romagnoli, 2017.). Fontbonne i suradnici (2009.) koristili su se kombinacijom aglepristona i oksitocina tako da su aplicirali 15 mg/kg aglepristona 59. – 61. dan te 24 sata

nakon, oksitocin 0,15 i. j./kg svaka 2 sata. Porođaj je započeo oko 30 sati nakon primjene aglepristona.

Aglepriston se može upotrijebiti i pri planiranju elektivnog carskog reza koji treba učiniti zbog fiziološkog prekida gravidnosti radi smrti plodova ili u slučaju produljene gravidnosti s jednim plodom. Pri planiranju elektivnog carskog reza primjenjuje se u dozi od 15 mg/kg 59. – 60. dan od ovulacije, a carski se rez izvodi 20 – 24 sata poslije (Romagnoli, 2017.). Različiti protokoli primjene antiprogesterona prikazani su u tablici 2.

Iako se navodi da aglepriston ne uzrokuje znatne nuspojave, njegovom primjenom može doći do pojave mukoidnog vaginalnog iscjetka, skraćanja interestrusnog intervala i otpuštanja prolaktina (Upadhyay i sur., 2017.).

LITERATURA

- BORGES, P., E. FONTAINE, C. MAENHOUDT, R. PAYAN-CARREIRA, N. SANTOS, E. LEBLOND, C. FONTAINE, A. FONTBONNE (2015): Fertility in Adult Bitches Previously Treated with a 4.7 mg Subcutaneous Deslorelin Implant. *Reprod. Dom. Anim.* 50, 965-971.
- COIT, V., F. DOWELL, N. EVANS (2009): Neutering affects mRNA expression levels for the LH and GnRH-receptors in the canine urinary bladder. *Theriogenology*, 71, 239-247.
- CONCANNON, P.W. (2002): Methods for Induction of Estrus in Dogs Using Gonadotropins, GnRH or Dopamine Agonists. *WSAVA 2002 Congress*.
- CONCANNON, P.W. (1989): Induction of fertile oestrus in anoestrus dogs by constant infusion of GnRH agonist. *J. Reprod. Fertil.* 39, 149-160.
- CONCANNON, P.W., M. TEMPLE M, A. MONTANEZ A, L. NEWTON (2006): Effects of dose and duration of continuous GnRH-agonist treatment on induction of estrus in beagle dogs: competing and concurrent up-regulation and down-regulation of LH release. *Theriogenology* 66, 1488-96.
- CORRADA, Y., G. HERMO, D. ARIAS, M. TORTORA, C. ESQUIVEL, C. GOBELLO (2005): Use of the GnRH Antagonist, Acyline, on Pregnancy Termination in the Bitch. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, poster, abstracts. Faculty of Veterinary Medicine. National University of La Plata, Argentina.
- FONTAINE, E., A. FONTBONNE (2010): Use of deslorelin to control fertility in the bitch. In 7th European Veterinary Society Small Animal Reproduction (EVSSAR) Congress, Louvain-la-Neuve, Belgium, 9-10, str. 15-17.
- FONTAINE, E., F. MIR, F. VANNIER, A. GERARDIN, M. ALBOUY, C. NAVARRO, A. FONTBONNE (2011): Induction of fertile oestrus in the bitch using deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 76, 1561-1566.
- FONTAINE, E., A. FONTBONNE (2012): Postponement of Puberty Using GnRH Agonists Implants in Bitches of Different Breeds. *ISCFR & EVSSAR Symposium - Canada, 2012. International Symposium on Canine and Feline Reproduction.* 07-29. 2012.
- FONTBONNE, A., E. FONTAINE, X. LEVY, R. BACHELLERIE R, F. BERNEX F, S. ATAM-KASSIGDAOU, et al. (2009): Induction of parturition with aglepristone in various sized bitches of different breeds. *Reprod. Domest. Anim.* 44, 170-173.
- GOGNY, A. and F. FIENI (2016): Aglepriston: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology* 85, 555-566.
- INABA, T., H. TANI, M. GONDA, A. NAKAGAWA, M. OHMURA, J. MORI, R. TORII, H. TAMADA, T. SAWADA (1998): Induction of fertile estrus in bitches using a sustained-release formulation of aGnRH agonist (leuprolide acetate). *Theriogenology*, 49, 975-982.
- KUTZLER, M., R. WHEELER, S. LAMB, DH. VOLKMAN. Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous estrus in bitches. *Proc Ann Meet Eur Vet Soc Small Anim Reprod Liege 2002*.
- MAENHOUDT, C., N.R. SANTOS, A. FONTBONNE (2014): Suppression of fertility in adult dogs. *Reproduction in Domestic Animals* 49, 58-63.
- MAENHOUDT, C., N.R. SANTOS, E. FONTAINE, R. MIR, K. REYNAUD, C. NAVARRO, A. FONTBONNE (2012). Results of GnRH implants in oestrus induction and oestrus suppression in bitches and Queens. *Reproduction in Domestic Animals* 47, 393-397.
- MCRAE, G.I., ROBERTS B.B., WORDEN A.C., BAJKA A., VICKERY B.H. (1985): Long-term reversible suppression of oestrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. *Reproduction* 74, 389-397.
- ROMAGNOLI, S., C. STELLETTA, C. MILANI, D. GELLI, M.E. FALOMO, A. MOLLO (2009): Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch. *Reprod. Domest. Anim.* 2, 36-39.
- ROMAGNOLI, S. (2017): Practical use of hormones in small animal reproduction. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 41, 59-67.
- ROS, L., B. S. HOLST, R. HAGMAN (2014): A retrospective study of bitches with pyometra, medically treated with aglepristone. *Theriogenology* 82, 1281-1286.
- ROTA, A., A. MOLLO, L. MARINELLI, G. GABAI, L. VINCENTI (2003): Evaluation of cabergoline and buserelin efficacy for oestrous induction in the bitch. *Reprod. Dom. Anim.* 38, 440-443.
- TRIGG, T., P. WRIGHT., A. ARMOUR, P.E. WILLIAMSON, A. JUNAIDI, G.B. MARTIN, J. WALSH (2001): Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs. *Journal of Reproduction and Fertility* 57, 255-261.
- UPADHYAY, A., M. S. KUSHWAH and G. S. DHAKAD (2017): Termination of pregnancy in bitches. *GJBB* 6, 687-692.
- VALIENTE, C., J. D. DIAZ, D. E. ROSA, G. MATTIOLI, G. GARCIA ROMERO, C. GOBELLO (2009): Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. *Theriogenology* doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.06.011.
- VOLKMAN, D., M. KUTZLER, R. WHEELER, N. KREKELER (2006a): The use of deslorelin implants for the synchronization of estrous in diestrus bitches. *Theriogenology* 66, 1497-501.

25. VOLKMANN, D., M. KUTZLER, R. WHEELER, N. KREKELER, J. KLEWITZ, S. LAMB, (2006b): Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants. *Theriogenology* 66, 1502-1506.
26. ŠPOLJARIĆ, B., D. SVODOBA, S. VINCE, J. GRIZELJ, D. ŠPOLJARIĆ, I. STOLIĆ,
27. M. POPOVIĆ, I. FOLNOŽIĆ (2018): Farmakološke metode indukcije pobačaja u kuja. *Veterinarska stanica*. 49, 441-453.

Treatment and Control of Bitch Reproduction With GnRH Analogues and Antiprogesterones

Abstract

Although there is no ideal pharmacological preparation, especially for the induction and prevention of estrus, today there are several options that can be accessed in consultation with a veterinarian. Most of these preparations are not registered for the stated purposes, but research shows that they have a satisfactory effect. Their advantage is that they have rare side effects, they have improved the treatment of some conditions that previously required surgical intervention, and due to their prolonged effect and method of application, they are practical for owners and less stressful for animals. This progress has been achieved with the use of GnRH agonist and antiprogesterone implants. The first preparation, after its successful initial use as contraception for male dogs, soon began to be used in bitches for the same purpose. Its only

drawback was that it caused estrus in the bitch before contraception, but on the other hand, it turned out to be useful if the owner wanted to achieve estrus in the bitch. The greatest advantage of at GnRH implant is its prolonged action, which reduces the need for daily visits to the veterinarian. Progesterone antagonists were originally used for abortion in bitches, because they caused luteolysis of the corpus luteum, but they soon found their use in the treatment of pathological conditions such as open and closed pyometra, and endometrial cystic hyperplasia. The advantages of both hormones are that they are extremely effective, they can be applied several times in a row, and in addition to all that, they have rare side effects, which, if they occur, can be easily resolved by stopping their use.

Key words: *GnRH agonists; antiprogesterones; contraception; abortion; pyometra*