

## ZASTOSOWANIE PROSTAGLANDYNY F<sub>2α</sub> I JEJ ANALOGÓW W ROZRODZIE KLACZY

Magdalena Herudzińska <sup>✉</sup>, Radomir Henklewski, Anna Biazik,  
Marcelina Nalaskowska, Michał Kaczmarowski,  
Jędrzej M. Jaśkowski  
Centrum Weterynarii UMK

**Streszczenie.** Prostaglandyna F<sub>2α</sub> i jej syntetyczne analogi ze względu na właściwości luteolityczne znajdują zastosowanie w rozrodzie zwierząt, w tym koni. Dawka i rodzaj PGF wpływają na efekt terapeutyczny oraz intensywność efektów niepożądanych. Rekomendowane dawki przy podaniu domięśniowym to 5 mg na klacz w przypadku dinoprostu oraz 250–500 µg na klacz dla kloprostenu. Trwają badania nad skutecznością alternatywnych dróg podania hormonu, np. w punkt akupunktury Bai Hui, co umożliwiłoby jednocześnie zmniejszenie dawki prostaglandyny.

**Słowa kluczowe:** prostaglandyna, klacze, luteoliza, punkt Bai Hui

### WSTĘP

Prostaglandyna F<sub>2α</sub> i jej analogi (PGF) są szeroko stosowane w praktyce weterynaryjnej, także w rozrodzie koni. Głównymi wskazaniami do ich stosowania u klaczy są: wywoływanie rui, przerwanie ciąży we wczesnych jej stadium oraz indukcja skurczów macicy [Cuervo-Avango i Newcombe 2012]. Chociaż luteolityczne działanie prostaglandyn jest dobrze udokumentowane u co najmniej kilku gatunków zwierząt domowych, w tym u koni, niewiele uwagi poświęcono dotychczas wykorzystaniu opisywanego efektu do celów klinicznych. Wciąż trwają spory dotyczące określenia, jaka dawka hormonu jest najmniej skuteczna, oraz które drogi podania preparatu gwarantują jej optymalne zmniejszenie. Niniejsze opracowanie jest zestawieniem wyników badań dotyczących stosowania prostaglandyny u klaczy, z uwzględnieniem jej dawki, drogi podania oraz skuteczności.

---

<sup>✉</sup> mherudzinska@umk.pl

## RODZAJE PROSTAGLANDYNY

Na rynku farmaceutycznym dostępne są zarówno naturalne prostaglandyny, jak i ich syntetyczne analogi. W rozrodzie kłaczy najpowszechniej stosowane są dinoprost oraz kloprostamol. Dinoprost to naturalna  $\text{PGF}_{2\alpha}$  występująca pod postacią soli wapniowej (sól trometaminy). Zalecana przez producenta dawka powodująca efekt luteolityczny to 5 mg na kłacz. Niektóre badania wskazują, że pożądany efekt lizy ciała żółtego powodują także mniejsze jej dawki (min. 1,25 mg), zwłaszcza gdy iniekcja następuje między 6. a 12. dniem po owulacji. Działanie dinoprostu, jego skuteczność oraz efekty niepożądane były przedmiotem wielu badań, również takich, w których porównywany był do m.in. kloprostamolu. Kloprostamol to syntetyczny analog prostaglandyny, występujący w dwóch optycznie czynnych izoformach – d- oraz l-. Jedynie d-enancjomer wykazuje aktywność farmakologiczną, dlatego preparaty weterynaryjne, także te stosowane w rozrodzie kłaczy, zawierają formę d-kloprostamolu lub są mieszaniną obu izomerów. Zalecane dawki terapeutyczne syntetycznego analogu  $\text{PGF}$  są znacznie mniejsze niż w przypadku naturalnej prostaglandyny i wynoszą 250–500  $\mu\text{g}$  na kłacz [Coffmann i in. 2016]. Bez względu na rodzaj prostaglandyny polecane jest jej podanie domięśniowe lub podskórne, choć istnieją także alternatywne drogi iniekcji hormonu, jak np. punkt akupunkturowy Bai Hui [Alvarenga i in. 1998, Nie i in. 2001]. Okres półtrwania  $\text{PGF}$  jest różny w zależności od rodzaju i wynosi 1,5 min oraz 3 h, odpowiednio dla dinoprostu i kloprostamolu. Syntetyczny analog  $\text{PGF}$  wywołuje mniej nasilone efekty uboczne w porównaniu z naturalną formą prostaglandyny. Częstość akcji serca, oddechów oraz intensywność potliwości były dużo większe po podaniu dinoprostu niż kloprostamolu. Może to być jednak spowodowane nie tylko rodzajem zastosowanej prostaglandyny, ale także wielkością jej dawki [Nie i in. 2001, Coffmann i in. 2016].

W latach 70. i 80. XX wieku na rynku pojawiło się (poza wymienionymi już dinoprostem i kloprostamolem) kilka analogów prostaglandyny, m.in.: fenprostalen oraz luprostiol. Fenprostalen to aldehydowy, syntetyczny analog  $\text{PGF}$ , różniący się od kloprostamolu jednym aromatycznym podstawnikiem [Coffmann i in. 2016]. Luprostiol, którego zalecana dawka to 7,5 mg na kłacz, ma podobne właściwości luteolityczne do kloprostamolu. W odróżnieniu od kloprostamolu odznacza się zdolnością do indukcji rui u większego odsetka badanych kłaczy. Może to jednak wynikać z konieczności zastosowania większej dawki luprostiolu, a nie tylko właściwości farmakodynamicznych analogu hormonu [Kuhl i in. 2016b, 2017]. Dodatkowo u kłaczy, którym podano luprostiol, notowano istotnie wyższe stężenie kortyzolu w krwi niż u samic leczonych kloprostamolem [Kuhl i in. 2017]. Hamm i inni [1981] porównali skuteczność różnych dawek alfaprostolu oraz prostalenu. Zarówno alfaprostol, jak i prostalen będące syntetycznymi analogami  $\text{PGF}$  należą do grupy estrów aromatycznych. Za optymalną dawkę alfaprostolu uznano 3 mg na kłacz, a w obu przypadkach dawki mniejsze od 1,5 mg nie wywołały pożądanego efektu terapeutycznego w postaci pełnej luteolizy.

## WPŁYW DAWKI ORAZ DROGI PODANIA NA DZIAŁANIE PGF

Okres od podania prostaglandyny do owulacji (ITO) jest zmienny (2–16 dni), czego powodem jest różna średnica pęcherzyka dominującego. W jednym z badań analizie poddano 1234 cykle rujowe kłaczy na przestrzeni 10 lat. Samicom podawano podskórnie kloprostenol w 6. dniu po owulacji w dawkach: 8,75, 12,5, 25, 75, 125, 250 i 625  $\mu\text{g}$ . Kłaczę podzielono także na trzy grupy, ze względu na średnicę pęcherzyka dominującego (28–31, 32–35,  $\geq 36$  mm). Różnica w długości odstępu między iniekcją prostaglandyny a dniem owulacji (ITO) była istotna jedynie między dawkami 625 i 250  $\mu\text{g}$  ( $p = 0,005$ ). Przy dawce 625  $\mu\text{g}$  ITO był najkrótszy, niezależnie od średnicy pęcherzyka jajnikowego. Dodatkowo wykazano, że 50% kłaczy, u których pęcherzyk miał średnicę większą od 36 mm, owulowało w ciągu 2 dni od podania analogu prostaglandyny w dawce 625  $\mu\text{g}$ . Największy odsetek atrezji pęcherzyków obserwowano w przypadku dawek mniejszych od 75  $\mu\text{g}$  i pęcherzyków o średnicy większej od 32 mm [Newcomb i in. 2008].

We wcześniejszych badaniach sugerowano, że kłaczę kojarzone i owulujące krótko po podaniu PGF charakteryzują się gorszą płodnością. Analizie poddano wpływ długości ITO na wskaźnik ciąży (PR) oraz zbadano związek między podaniem prostaglandyny a występowaniem mnogiej owulacji (MO). Kilkaset rasowych, cyklicznych kłaczy podzielono na cztery grupy, przy czym grupę pierwszą stanowiły samice, u których owulacja następowała spontanicznie. U kłaczy z pozostałych trzech grup owulację indukowano poprzez podanie kloprostenolu. Różna była jednak wartość ITO. U pozostałych kłaczy (grupy II–IV) prostaglandynę podano odpowiednio: w 4–7 dni, 8–10 dni oraz 11 dni i więcej. Dodatkowo notowano występowanie pojedynczej lub mnogiej owulacji. Wskaźnik ciąży wynosił 73,7, 46,7, 64 i 71,7%, odpowiednio dla grup I–IV. W I grupie mimo najmniejszego odsetka MO (24,6%) występowało istotnie więcej ciąży bliźniaczych niż w przypadku pozostałych grup (71,4 w porównaniu do 41,4%). Badania te wskazują, że podanie prostaglandyny zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia MO i wpływa na PR. U kłaczy z ITO dłuższym niż 7 dni podanie prostaglandyny zwiększa występowanie mnogich owulacji (42,35%), ale nie towarzyszy temu późniejszy wzrost częstości ciąży mnogich. Samice, u których odstęp między podaniem hormonu a owulacją był krótszy niż 7 dni, odznaczały się istotnie gorszą płodnością niż kłaczę z dłuższym ITO [Cuervo-Avango i Newcombe 2012].

Efekt terapeutyczny prostaglandyny zależy od masy ciała zwierzęcia i dawki hormonu. Wykazano, że 1,25 mg PGF w przypadku kucyków o masie ciała do 275 kg jest najmniej skuteczną dawką wywołującą pełną luteolizę, podczas gdy taka sama ilość hormonu podana kłaczy o masie powyżej 320 kg wywołuje niepełną lizę ciała żółtego lub jej brak [Alvarenga i in. 1998]. U kucyków dinoprost podany przez iniekcję podskórną w 6. dniu po owulacji powodował skrócenie okresu ITO do 3–4 dni [Douglas i Ginther 1972].

W dobie ograniczania skali ingerencji hormonalnej u zwierząt w praktyce weterynaryjnej poszukiwanie alternatywnej drogi podawania leków, która jednocześnie umożliwiałaby zmniejszenie dawki stosowanych substancji, wydaje się być koniecznością.

W przypadku prostaglandyny, poza tradycyjnym podaniem domięśniowym, polecanym przez niektórych badaczy jest także punkt akupunktury Bai Hui. Jak donoszono, iniekcja PGF w okolicy lędźwiowej, w zagłębieniu między ostatnim kręgiem lędźwiowym a kością krzyżową, pozwala na podanie mniejszej dawki prostaglandyny przy zachowaniu pożądanego efektu terapeutycznego. W jednym z eksperymentów 23 cykliczne kłaczki podzielono na 4 grupy. W zależności od grupy samicom aplikowano: wodę destylowaną lub 0,5 mg PGF w punkt Bai Hui oraz 5 lub 1,25 mg prostaglandyny domięśniowo. Od każdej samicy pobierano krew, w celu oznaczenia stężenia P4, przed iniekcją hormonu, a następnie 24, 48 i 96 h po podaniu. Zaobserwowano istotny spadek poziomu progesteronu u kłaczki, które otrzymały 5 mg PGF poprzez iniekcję domięśniową oraz 0,5 mg w punkt Bai Hui. Dawka 1,25 mg podana poprzez iniekcję domięśniową nie spowodowała niepożądanego reakcji u żadnej kłaczki [Alvarenga i in. 1998]. Wyniki te są jednak sprzeczne z doniesieniami Douglasa [1972] i Ginthera i Berga [2012a, b], którzy uznali dawkę 1,25 mg za skuteczną w wywołaniu efektu luteolitycznego. W przypadku wewnątrzmacicznego podania prostaglandyny nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności wywoływania luteolizy w porównaniu do iniekcji domięśniowej [Shresta i in. 2012].

Odpowiednia dawka hormonu jest istotna jedynie w przypadku ciała żółtego w wieku 96–104 h. W tym przedziale podanie kloprostenolu w dawce 250–500 µg powodowało pełną luteolizę, podczas gdy mniejsze dawki PGF wywoływały niepełną luteolizę ciała żółtego lub jej brak. U kłaczki z ciałkiem żółtym młodszym niż 96 h efekt terapeutyczny PGF nie zależał od dawki, pozostawał taki sam zarówno po podaniu 250, jak i 37,5 µg. Podawanie kloprostenolu w dawce większej niż 500 µg nie zwiększyło odsetka kłaczki z pełną luteolizą ciała żółtego w wieku 80–112 h [Cuervo-Arango i in. 2012].

Wpływ dawki na efekt luteolityczny prostaglandyny porównywali także Irvine i inni [2002]. Podzielili oni zwierzęta doświadczalne na dwie grupy, przy czym pierwszej podawano 0,5 mg PGF w dwóch iniekcjach następujących po sobie w odstępie 24 h, a grupa druga otrzymywała jednorazową iniekcję 10 mg PGF. U wszystkich badanych osobników następowała luteoliza, jednak u samic, które dwukrotnie otrzymały 0,5 mg prostaglandyny, stężenie progesteronu poniżej granicy obniżało się dopiero po drugiej iniekcji hormonu. W przypadku większej dawki hormonu notowano jednak istotnie więcej efektów niepożądanych, takich jak: potliwość oraz zwiększenie częstości akcji serca i oddechów. Celowe zatem wydaje się dążenie do zminimalizowania skutków ubocznych poprzez podanie mniejszych dawek hormonu w określonym odstępie czasu.

Badania nad częstością i intensywnością występowania efektów niepożądanych po podaniu egzogennej prostaglandyny prowadził zespół Kuhla [2016a]. Porównywali oni reakcję stresową na podanie dwóch różnych analogów PGF – luprostiolu i kloprostenolu. W badaniach stwierdzono wyraźny wzrost stężenia kortyzolu w ślinie po jedнокrotnej iniekcji analogu PGF bez względu na jego rodzaj, u kłaczki w fazie lutealnej nie odnotowano jednak fizjologicznej reakcji stresowej uogólnionej, podczas której stężenie kortyzolu było porównywalne z jego poziomem stwierdzanym w ostrych sytuacjach stresowych (np. transport drogowy, ujeżdżanie). Zmiany w stężeniu hormonu stresu okazały się przejściowe, w ciągu 2 h od iniekcji PGF nie wracały jednak do wyjściowego poziomu. Intensywność efektów niepożądanych po podaniu prostaglandyny zależna była od wiel-

kości podanej dawki. Zarówno częstość akcji serca, jak i stopień pocenia się wzrastały wraz z dawką hormonu. U 50% klaczy odnotowano także zmianę konsystencji kału po podaniu PGF [Kuhl i in. 2016b]. Podanie bardzo dużej dawki hormonu (do 800 mg) klaczom o masie 320–480 kg powodowało utratę koordynacji ruchowej, hipertermię, utrudnione oddychanie oraz zaburzenia hematologiczne krwi, nie stanowiło jednak dawki śmiertelnej [Irvine i in. 2002].

Długość trwania ciała żółtego cyklicznego podtrzymywana jest przez lokalne zjawisko angiogenezy. Luteogeneza wymaga proliferacji sieci naczyń krwionośnych w ciągu pierwszych 3 dni po owulacji. Istnieje wyraźna zależność między lutealnym unaczynieniem a poziomem produkowanego progesteronu. Wykazano, iż u klaczy w trakcie luteolizy występuje zwiększone wydzielanie metabolitu PGF – PGFM (13,14-dihydro-15-keto-PGF $_{2\alpha}$ ). Ciało żółte klaczy ma również receptory dla prolaktyny (PRL). Jej stężenie jest wyższe podczas pełnej luteolizy, a pulsacyjne wydzielanie skorelowane z pulsacyjnym wydzielaniem PGFM. Badaniu poddano klacze z zaburzeniami lutealnymi we wczesnej i w pośredniej fazie dioestrus. W eksperymencie klacze będące w drugim dniu po owulacji, podzielono na trzy grupy. Samicom podano domięśniowo 10 mg dinoprostu (I grupa), 1 mg dinoprostu (II grupa) lub roztwór soli fizjologicznej (III grupa). Zaobserwowano negatywny wpływ prostaglandyny na stężenie progesteronu w pierwszych 48 h od iniekcji hormonu u klaczy, którym podano 10 mg PGF. U klaczy, którym aplikowano 1 i 10 mg prostaglandyny, poziom P4 odpowiednio w 35–48 i 5–48 h był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej. Stężenie progesteronu w 48 h po iniekcji prostaglandyny wynosiło 6,3, 9 i 14,2 ng·ml $^{-1}$ , odpowiednio dla I, II i III grupy. W 14.–16. dniu po iniekcji PGF poziom P4 był istotnie wyższy w grupie kontrolnej w porównaniu z pozostałymi dwiema grupami. Całkowita luteoliza nastąpiła najszybciej u klaczy, którym podano domięśniowo sól fizjologiczną (średnio 14,8. dnia), najpóźniej u samic, którym zaaplikowano 10 mg dinoprostu (średnio 16,6. dnia). Niezależnie od grupy unaczynienie lutealne oceniane poprzez badanie dopplerowskie wzrastało od 0. do 6. dnia po owulacji. Istotnie większe unaczynienie lutealne zaobserwowano w 14.–16. dniu u klaczy, którym podano 10 mg prostaglandyny. Stężenie prolaktyny w tej grupie było wyraźnie wyższe w pierwszych 3 h po iniekcji PGF [Ferreira i in. 2018].

## PODSUMOWANIE

Prostaglandyna, w tym jej syntetyczne analogi, znalazła szerokie zastosowanie w rozrodzie klaczy. Aby uzyskać pożądany efekt terapeutyczny, należy jednak wziąć pod uwagę wskazania do stosowania hormonu, jego rodzaj, drogę podania, dawkę oraz masę ciała samicy. W dobie dążenia do ograniczenia ingerencji hormonalnej u zwierząt w praktyce weterynaryjnej starania zmierzające do zmniejszenia lub wyeliminowania efektów niepożądanych wydają się być celowe. Obiecującym rozwiązaniem jest poszukiwanie alternatywnych dróg podania hormonów, które umożliwiłyby zmniejszenie dawki, przy zachowaniu efektu leczniczego identycznego, a także przy zastosowaniu jednorazowej dawki hormonu zalecanej przez producenta.

**LITERATURA**

- Alvarenga M.A.A., Ferreira J.P.C., Meira C., Luna S.P.L., Burns P.J., 1988. Induction of luteolysis in mares utilizing a micro-dose of prostaglandin F2 $\alpha$  in the sacral lumbar space. *J. Equine Vet. Sci.* 18, 167–168.
- Coffman E.A., Pinto C.R., 2016. A Review on the Use of Prostaglandin F2 $\alpha$  for Controlling the Estrous Cycle in Mares. *J. Equine Vet. Sci.* 40, 34–40.
- Cuervo-Arango J., Newcombe J.R., 2012. Relationship between dose of cloprostenol and age of corpus luteum on the luteolytic response of early dioestrous mares: a field study. *Reprod. Domest. Anim.* 47 (4), 660–665.
- Douglas R.H., Ginther O.J., 1972. Effect of prostaglandin F2 $\alpha$  on length of diestrus in mares. *Prostaglandins* 2, 265–268.
- Ferreira J.C., Filho L.F.N., Boakari Y.L., Canesin H.S., Thompson D.L. Jr., Lima F.S., Meira C., 2018. Hemodynamics of the corpus luteum in mares during experimentally impaired luteogenesis and partial luteolysis. *Theriogenology* 107, 78–84.
- Ginther O.J., Beg M.A., 2012a. Dynamics of circulating progesterone concentrations before and during luteolysis: a comparison between cattle and horses. *Biol. Reprod.* 86 (6), #170.
- Ginther O.J., Beg M.A., 2012b. The hour of transition into luteolysis in horses and cattle: a species comparison. *Theriogenology* 77 (9), 1731–1740.
- Hamm D., Witherspoon D.M., Buel J.R., Chen C.L., Jöchle W., 1981. Determination of clinical and luteolytic effectiveness of a prostaglandin analog in mares by a dose response study. *Theriogenology* 16, 447–457.
- Irvine C.H., McKeough V.L., Turner J.E., Alexander S.L., Taylor T.B., 2002. Effectiveness of a two-dose regimen of prostaglandin administration in inducing luteolysis without adverse side effects in mares. *Equine Vet. J.* 34, 191–194.
- Kuhl J., Aurich J., Aurich C., 2017. Effects of the Prostaglandin F2 $\alpha$  Analogues Cloprostenol and Luproستيول in Combination With hCG on Synchronization of Estrus and Ovulation in Mares. *J. Equine Vet. Sci.* 57, 67–70.
- Kuhl J., Aurich J.E., Aurich C., 2016b. Efficiency of two prostaglandin F2 $\alpha$  analogs for synchronization of estrus and ovulation in mares. *J. Equine Vet. Sci.* 41, 56–57.
- Kuhl J., Nagel C., Ille N., Aurich J.E., Aurich C., 2016a. The PGF2 $\alpha$  agonists luproستيول and d-cloprostenol reliably induce luteolysis in luteal phase mares without evoking clinical side effects or a stress response. *Anim. Reprod. Sci.* 168, 92–99.
- Newcomb J.R., Jöchle W., Cuervo-Arango J., 2008. Effect of Dose of Cloprostenol on the Interval to Ovulation in the Dioestrous Mare: A Retrospective Study. *J. Equine Vet. Sci.* 28, 532–539.
- Nie G.J., Goodin A.N., Braden T.D., Wenzel J.G., 2001. Luteal and clinical response following administration of dinoprost tromethamine or cloprostenol at standard intramuscular sites or at the lumbosacral acupuncture point in mares. *Am. J. Vet. Res.* 62 (8), 1285–1289.
- Shrestha H.K., Beg M.A., Burnette R.R., Ginther O.J., 2012. Plasma Clearance and Half-Life of Prostaglandin F2 $\alpha$ : A Comparison Between Mares and Heifers. *Biol. Reprod.* 87 (1), 18, 1–6.

## THE USE OF PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ AND ITS ANALOGUES IN MARE REPRODUCTION

**Summary.** The article is a collection of information on the use of prostaglandin in mares, including the type, dose and route of administration. The main indications for their use in mares are: induction of oestrus, termination of pregnancy at its early stage and induction of uterine contractions. In mare reproduction the most commonly used are: dinoprost and cloprostenol. Dinoprost is a natural PGF<sub>2</sub>, and cloprostenol is a synthetic prostaglandin analog. The type and dose of prostaglandins affect not only the therapeutic effect, but also the intensity of side effects. After administration of a higher dose of the hormone, significantly more side effects were noted, such as: sweating and increased heart rate and breathing. The half-life of PGF varies depending on the type and is 1.5 min and 3 h for dinoprost and cloprostenol, respectively. The synthetic PGF analog produces less pronounced side effects compared to the natural form of prostaglandin. Heart rate, breathing and sweating were much higher after dosing with dinoprost than with cloprostenol. However, this may be caused not only by the type of prostaglandin used, but also by the size of its dose. Studies on alternative routes of prostaglandin administration may result in a reduction of the hormone dose. Currently the recommended dose is 5 mg per mare for dinoprost and 250–500 µg per mare for cloprostenol. Lower hormone dose has a positive effect on reducing the time and intensity of side effects. The right dose of the hormone is only important for the luteum aged 96–104 h. In this interval administration of cloprostenol at a dose of 250–500 µg caused full luteolysis, while lower doses of PGF caused incomplete luteolysis of the corpus luteum. In mares with corpus luteum younger than 96 h, the therapeutic effect of PGF did not depend on the dose. In addition to the traditional – intramuscular route of administration of prostaglandins, the following are also mentioned: subcutaneous injection, Bai Hui acupuncture point, i.e. the hollow between the last lumbar vertebra and the sacrum, intrauterine administration. There are ongoing studies on the effectiveness of alternative hormone administration routes that would reduce the dose of prostaglandin and keeping the correct therapeutic effect.

**Key words:** prostaglandins, mares, luteolysis, Bai Hui point