

Skutki uboczne stosowania gestagenów u psów i kotów

ANDRZEJ MAX, PIOTR JURKA

Katedra Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa

Max A., Jurka P.

Adverse effects after administration of gestagens in dogs and cats

Summary

The use of exogenous steroids, including gestagens, risks several adverse effects. One of them is cystic endometrial hyperplasia (hyperplasia glandularis cystica). Estrogens stimulate the endometrial development of progesterone receptors. Progesterone and gestagens influence the hyperplasia, proliferation and secretion of endometrial glands, creating the conditions for the emergence of cysts of different sizes with partial leucocytic infiltration. Endometritis-pyometra-complex and mammary tumors are the most common pathologic findings in bitches and queens treated with gestagens. Additionally, hyperglycemia and acromegaly have been observed. These side effects are found to be mainly due to induced GH production in the mammary gland and mediated by IGF-1. The other described adverse effects are adrenocortical suppression, hepatopathy, congenital malformations, prolonged pregnancy, behavioral disorders and local alterations. In some animals in which gestagens were administrated prolactin release increases when gestagen concentration decreases.

Keywords: gestagens, dog, cat

Stosowanie egzogennych hormonów jest zawsze obarczone dużym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych, czasem nieprzewidywalnych skutków ubocznych. Dotyczy to zarówno narządów docelowych, zaopatrzonych w swoje receptory, jak również innych, w których hormon przejawia swoje działanie drogą pośrednią. W odniesieniu do gestagenów zostały poznane i opisane liczne skutki uboczne, co powinno przyczynić się do zwiększonej ostrożności w ich stosowaniu.

Następstwa podawania zwierzętom mięsożernym egzogennych gestagenów obejmują: choroby macicy, w tym zespół EPC (endometritis-pyometra complex), guzy gruczołów sutkowych, hiperglikemię, wzrost wydzielania prolaktyny, zaburzenia czynności kory nadnerczy, hepatopatie, akromegalię, zaburzenia rozwojowe, wstrzymanie porodu, zmiany behawioralne i miejscowe.

Choroby macicy

Ryzyko związane z podawaniem gestagenów wzrasta wraz z przybliżaniem się do okresu aktywności jajników i jest największe podczas fazy przedrujowej (proestrus) i rujowej (estrus). Pomimo to niektóre preparaty są przeznaczone, według zaleceń producentów, do stosowania w tym czasie w celu wstrzymania rui. Należy liczyć się wówczas ze zwiększoną możliwością indukowania w błonie śluzowej macicy szeregu zmian, które mogą w konsekwencji prowadzić do niepłodności. Ponadto trzeba mieć na uwadze opóźnione działanie preparatu (utrzymywanie się objawów ciecзки przez pewien czas po podaniu gestagenu), niekiedy z możliwością owulacji.

Pewnym rodzajem zmian patologicznych w *endometrium* jest zwyrodnienie torbielowate (lub drobnotorbie-

lowate) zwane też przerostem torbielowatym (*hyperplasia glandularis cystica*, cystic endometrial hyperplasia – CEH). Z jednej strony, uważa się ten stan za pierwotny w stosunku do EPC, z drugiej zaś należy sądzić, że jego istnienie może sprzyjać rozwojowi zapalenia błony śluzowej po zastosowaniu egzogennych gestagenów, szczególnie podanych podczas aktywności estrogennej. Estrogeny stymulują rozwój receptorów progesteronowych w błonie śluzowej macicy. Dodatkowo, przedłużone działanie estrogenów może wystąpić przy zaburzeniach procesu uwsteczniczenia się i zaniku wrażliwości (down-regulation) właściwych receptorów. Z kolei progesteron i preparaty o zbliżonym działaniu stymulują wydzielniczość gruczołów macicznych, powodując ich rozrost i przerost, a w efekcie powstanie torbieli różnej wielkości, czemu towarzyszyć może infiltracja leukocytami. Uważa się, że jednym z głównych czynników pośredniczących w rozwoju zmian w błonie śluzowej macicy jest insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), zwany też somatomedyną-1 lub somatomedyną-C, wykazujący wysoką aktywność mitogenną w obrębie macicy. Jego wysoką koncentrację stwierdzono w komórkach nabłonka tego narządu u suk z CEH (10). W pewnych przypadkach, szczególnie przy zwiótczeniu ściany i zamkniętej szyjce macicy (preparaty o działaniu progesteronu powodują taki efekt), może się w jamie macicy gromadzić płynna wydzielina gruczołów macicznych (śluzomaciez – *mucometra*).

W zależności od dawki stosowanego hormonu i czasu jego działania, występują mniej lub bardziej nasilone zmiany w błonie śluzowej macicy, prowadzące w konsekwencji do różnych form klinicznych EPC, co nastę-

puje przy udziale bakterii zakażających jamę macicy drogą wstępującą. Szczególną rolę w patogenezie EPC odgrywają pałeczki *E. coli* produkujące endotoksyny.

Po długotrwałym stosowaniu octanu megestrolu (MA) stwierdzono torbielowate zwyrodnienie krypt nabłonka bez wyraźnych zmian w gruczołach podstawnych. Z kolei podawanie przez krótszy czas wyższych dawek wywołało zmiany w postaci wydłużenia, zwinięcia i rozgałęzienia gruczołów podstawnych. Wywołanie powyższych objawów u zwierząt nieuczulonych estrogenami, np. w okresie bezruijowym (anestrus), wymaga dłuższego działania gestagenu (34). Skutki stosowania hormonów są wyraźnie uzależnione od aktualnego stanu endokrynowego pacjenta. Podawanie gestagenów w celu przesunięcia rui spowodowało u 42% zwierząt zmiany w błonie śluzowej macicy (13). W przypadku podawania progesteronu łącznie z estradiolem dawka progesteronu niezbędna do wywołania ropomacicza była znacznie mniejsza niż przy stosowaniu samego progesteronu. Badania przeprowadzone przez Sokołowskiego i wsp. (32, 33) dowodzą, że endogenne estradiol nasila zmiany występujące w błonie śluzowej macicy po stosowaniu gestagenów. Sprawdzano również skutki jednoczesnego podawania estradiolu oraz progesteronu. Zastosowanie estradiolu spowodowało zmiany w warstwie podstawnej błony śluzowej oraz przerost mięśniówki, a zastosowanie estradiolu z progesteronem wywołało powstanie torbielowatego zwyrodnienia błony śluzowej macicy (1). Również długotrwałe podawanie niewielkich dawek gestagenów powodowało podobne zmiany, natomiast długotrwałe podawanie wysokich dawek – wystąpienie ropomacicza z odkładaniem soli wapnia w błonie śluzowej macicy oraz zmianami w obrazie krwi, świadczącymi o przewlekłym stanie zapalnym (5). Zmiany w macicy po krótkim stosowaniu wyżej wymienionych preparatów są z reguły odwracalne, a znacznie się nasilają przy współudziale estrogenów. Efekty uboczne stosowania gestagenów można więc zmniejszyć, podając je pacjentom nieuczulonym przez estrogeny. Wynika stąd, że pęcherzykowa faza aktywności jajnikowej stanowi przeciwwskazanie do stosowania gestagenów.

Istnieją, co prawda doniesienia, o niewielkim odsetku klinicznych zmian chorobowych po zastosowaniu preparatów gestagenowych, a mianowicie 1-3%, 2-4%, a nawet 0,8% oraz ich wysokiej skuteczności (4, 17, 25), niemniej jednak według innych badań udział tych środków w powstawaniu EPC jest znaczny.

Guzy gruczołów sutkowych

Po stosowaniu gestagenów obserwowano zarówno u suk, jak i kotek nasilone występowanie nowotworów sutka. Najczęściej były to guzy mieszane, często złośliwe, głównie raki lub gruczolakoraki. Podobnie jak w przypadku oddziaływania na *endometrium*, uczulenie przez estrogeny zwiększa liczebność i częstotliwość występowania guzów. Badania kliniczne przeprowadzone u suk wykazały, że antykonceptyjne stosowanie octanu medroksyprogesteronu (MPA) wpływało na wzrost występowania guzów w gruczołach sutkowych w porównaniu z grupą suk nie otrzymujących gestagenów lub otrzymujących proligeston (36).

U psów i kotów endogenne progesteron oraz egzogenne gestageny zwiększają wydzielanie GH przez gruczoły sutkowe. Somatotropina może działać lokalnie, indukując rozplętkowanie komórek na drodze auto/parakrynowej bezpośrednio, jak i pośrednio – przez stymulację biosyntezy IGF-1 (27). Gestagenna stymulacja nowotworzenia za pośrednictwem GH u suk wydaje się mieć największe znaczenie w inicjacji tego procesu i podczas początkowego wzrostu guza, podczas gdy w późnych stadiach rozwoju złośliwych nowotworów, jak też ich przerzutach ma mniejsze znaczenie z powodu częstego braku receptorów hormonów steroidowych. W badaniach wykazano niższe stężenie receptorów w guzach o niskim stopniu zróżnicowania (wysokiej złośliwości) niż o wysokim stopniu zróżnicowania (niskiej złośliwości) i łagodnych (12). U kotek natomiast wykazano w tkance guzów złośliwych obecność receptorów progesteronowych, a w połowie z nich także estrogenowych (21).

Ryzyko stymulacji guzów sutka u suk i kotek wzrasta przy wysokich dawkach gestagenów i wydłużonym czasie ich oddziaływania. Szczególną formą rozrostu jest włókniakogruczolak (*fibroadenoma*) u kotów, który może przybierać znaczne rozmiary.

Wzrost wydzielania prolaktyny

Prolaktyna (PRL) spełnia u suk rolę czynnika luteotropowego w drugiej połowie okresu porujowego (diestrus). Jej zwiększone wydzielanie wiąże się z obniżaniem się stężenia krążącego progesteronu. Podobny efekt wydaje się możliwy po stosowaniu egzogennych gestagenów, gdy ich stężenie obniża się. Onclin i Versteegen stwierdzili wzrost stężenia PRL od 25. dnia po wyrzuceniu LH u suk ciężarnych, podczas gdy u suk nieciężarnych stężenie prolaktyny nie uległo zmianie w czasie od 15 dni przed do 135 dni po wyrzuceniu LH (24). Z kolei inni autorzy obserwowali wzrost stężenia prolaktyny w drugiej połowie fazy lutealnej, co zbiegało się w czasie z obniżaniem się stężenia progesteronu. Wzrost stężenia PRL dotyczył suk ciężarnych oraz nieciężarnych z objawami ciąży urojonej i bez nich. Stężenie prolaktyny było istotnie wyższe u tych zwierząt, które wykazywały kliniczne objawy ciąży urojonej ($35,5 \pm 8,5$ ng/ml) w porównaniu z $6,3 \pm 0,5$ ng/ml u suk bez objawów (20, 23). Concanon i wsp. badali stężenie PRL u suk traktowanych MPA i nie stwierdzili różnic w porównaniu ze zwierzętami nie otrzymującymi hormonu (7). Ponadto nie zaobserwowali też zmian w zakresie wydzielania PRL u suk z implantem progesteronu utrzymującym we krwi jego stężenie na poziomie fizjologicznym.

Hiperglikemia

Stosowanie gestagenów może prowadzić do wzrostu stężenia glukozy we krwi obwodowej (15). Efekt taki obserwowano, między innymi, u suk, którym eksperymentalnie podawano wysokie dawki MPA i proligestonu oraz u kotek po zastosowaniu octanu megestrolu (MA). U tych ostatnich doustne stosowanie MA w dawce 5 mg dziennie spowodowało hiperglikemię, podczas gdy iniekcje proligestonu (100 mg dwukrotnie w odstępnie tygodnia) nie wiązały się ze zmianami stężenia glukozy (35). W fazie lutealnej normalnego cyklu jajnikowego obser-

wowany bywa także wzrost stężenia glukozy, stąd u zwierząt chorych na cukrzycę zaleca się owariektomię.

Bezpośredni wpływ progesteronu oraz gestagenów na działanie insuliny nie jest dokładnie znany. Mechanizm rozwoju hiperglikemii polega głównie na wzroście wydzielania przez gruczoły sutkowe hormonu wzrostu, który powoduje insulinoporność. Początkowemu wzrostowi stężenia glukozy towarzyszyć może hiperinsulinemia, stanowiąca mechanizm kompensujący wysoką koncentrację cukru (31).

Działanie diabetogenne przypisuje się też glikokortykoidowemu działaniu gestagenów powodującemu wzrost stężenia glukozy niezależny od GH. Pogorszenie tolerancji glukozy indukowane gestagenami ma zwykle odwracalny charakter (25), aczkolwiek obserwowano również powstanie charakterystycznych dla cukrzycy zmian w trzustce u psów poddanych długotrwałemu działaniu MGA i proligestonu (31).

Zaburzenia czynności kory nadnerczy

Hormony gestagenne wywierają działanie hamujące na osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, podobnie jak egzogenne glikokortykoidy. Prowadzić to może do obniżenia podstawowych stężeń kortyzolu i ACTH oraz do zmniejszonego wydzielania kortyzolu w odpowiedzi na stymulację przez ACTH lub CRH oraz zmniejszonego wydzielania ACTH w odpowiedzi na stymulację CRH (31). Zaburzenia czynnościowe spowodowane przez gestageny mogą się wiązać ze zmianami zanikowymi kory nadnerczy.

Upośledzoną sekrecję kortyzolu stwierdzano u kotów po doustnym stosowaniu MA w dawce 2,5-5,0 mg codziennie przez 2 tygodnie lub dwukrotnej w odstępach tygodnia iniekcji proligestonu w dawce 100 mg (6, 35). Podobne skutki obserwowano u psów po podaniu proligestonu, MGA i octanu delmadinonu (30, 31). W przeprowadzonych badaniach jeszcze przez co najmniej 5-6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania egzogennych gestagenów obserwowano niedoczynność kory nadnerczy u psów (30) i kotów (35), podczas gdy w innych badaniach objawy cofnęły się już po trzech miesiącach (25).

Choroby wątroby

Badania dotyczące antykoncepcyjnego stosowania hormonów steroidowych u kobiet wykazały ich negatywne oddziaływanie wobec wątroby. Stwierdzano zarówno zaburzenia czynnościowe, jak też uszkodzenie hepatocytów i zmiany morfologiczne. W szczególności wykazano zaburzenia w wytwarzaniu żółci, nieprawidłowy metabolizm węglowodanów i tłuszczów, wzrost syntezy białek transportowych, takich jak: ceruloplazmina, transferyna czy białka wiążące tyroksynę i kortyzol. Obserwowano zmiany patomorfologiczne o cechach zwyrodnienia, zapalenia, ogniskowy przerost zrazikowy, nowotworzenie i zmiany naczyniowe, w tym zakrzepicę żył wątrobowych. Ponadto obserwowano tworzenie się przestrzeni wypełnionych krwią (*peliosis hepatis*).

Badania eksperymentalne przeprowadzone na psach (29, 31) wykazały u 50% zwierząt otrzymujących MPA i proligeston zmiany histologiczne w wątrobie określone jako hepatopatia wywołana steroidami (steroid-induced hepatopathy).

Zwraca się uwagę na możliwość stymulacji raka wątroby przez egzogenne gestageny za pośrednictwem ich metabolitów powodujących uszkodzenia DNA hepatocytów (3).

Akromegalia

Spontanicznie występującą akromegalię obserwowano u starszych suk, które nie rodziły. Związane to jest prawdopodobnie z powtarzającymi się zwyżkami stężenia progesteronu w fazie lutealnej cyklu jajnikowego. Podobne zmiany zanotowano u suk otrzymujących egzogenne gestageny (15, 27). Mogą one, podobnie jak naturalny progesteron, spowodować wspomniany już wzrost wydzielania GH, którego stężenie w osoczu krwi osiąga u zwierząt z objawami akromegalii bardzo zróżnicowane wartości, a mianowicie 10-1500 ng/ml (14). Hormon wzrostu stymuluje wzrost stężenia IGF-1 we krwi obwodowej. Może to skutkować przerostem tkanek miękkich głowy i karku, skóry, wydłużeniem kości długich i powiększeniem narządów jamy brzusznej, w tym wątroby. Skutki w postaci akromegalii części miękkich, po stosowaniu gestagenów, mogą mieć charakter odwracalny i cofnąć się po odstawieniu preparatu, co stwierdzono np. w odniesieniu do MPA (15). Wzrost sekrecji GH przez gruczoły sutkowe przy podawaniu gestagenów może być wykorzystany do leczenia wrodzonego niedoboru przysadkowego hormonu wzrostu.

Zaburzenia rozwojowe

Zaburzenia rozwojowe narządów rozrodczych mogą powstać u płodów w następstwie stosowania hormonów steroidowych u ich matek. U suk po stosowaniu octanu noretisteronu oraz MPA obserwowano maskulinizację płodów żeńskich (9). Z kolei podawaniu MPA u ciężarnych myszy oraz królic przypisano maskulinizację żeńskich płodów, feminizację męskich płodów i rozszczep podniebienia. Również u małą, jednorazowe domięśniowe podanie 25 mg/kg lub 100 mg/kg MPA pod koniec pierwszego miesiąca ciąży spowodowało zaburzenia rozwojowe zewnętrznych narządów płciowych u ich potomstwa obu płci. U samic wystąpiło częściowe lub całkowite zrośnięcie warg sromowych, szew pośrodkowy, przerost łechtaczki i cewka moczowa samcza, u samców zaś obserwowano skrócenie prącia, brak lub niedorozwój moszny i spodziectwo (26).

Wstrzymanie porodu

Gestageny mogą wydłużać ciążę, a zatem przesuwają lub wstrzymać poród u suk i kotek. Stąd przed ich zastosowaniem w celu zapobiegania rui należy wykluczyć ciążę. W przeciwnym razie można doprowadzić do śmierci płodów w macicy. Podawanie progesteronu w ciąży (przy niedoczynności ciałek żółtych) musi uwzględniać czas niezbędny do całkowitego jego wydalenia z organizmu przed spodziewanym terminem porodu. W praktyce unika się podawania progesteronu po 55.-56. dniu ciąży. Opisano przypadki wstrzymania porodu z konsekwencją obumarcia płodów u suk. Otrzymywały one proligeston lub medroksyprogesteron w związku z podejrzeniem ciąży urojonej w czasie 4-6 tygodni po rui, przy czym faktycznie występowała u nich ciąża, która nie zo-

stała zdiagnozowana. Po pewnym czasie u zwierząt wystąpiły objawy zbliżone do takich, jakie towarzyszą rompaciczu. Obraz ultrasonograficzny wskazywał znaczne powiększenie macicy, której zawartość stanowił płyn z echogenicznymi nieupostaciowanymi masami lub całkowicie uwidocznionymi płodami (16). Podobną sytuację opisano u kotki, którą operowano po około 4 miesiącach od iniekcji proligestonu. Stwierdzono u niej w macicy pojedynczy zmacerowany płód (11). Kuriozalny i żenujący przypadek dotyczył suki, której podano długo działający gestagen tuż po pokryciu. Po trzech miesiącach usunięto jej ważącą 2,5 kg macicę wypełnioną brązowo-zieloną półpłynną masą z płodem (2).

Zmiany w zachowaniu się

Po podawaniu gestagenów u psów i kotów obu płci obserwowano wzrost apetytu połączony ze wzrostem masy ciała, zwiększone pragnienie, zmniejszoną aktywność ruchową i okresową depresję. U osobników męskich gestageny prowadzą ponadto do obniżenia popędu płciowego, co bywa wykorzystywane do leczenia niepożądanych zachowań płciowych u psów i kocurów.

Miejscowe zmiany w miejscu iniekcji

W miejscu iniekcji może występować odbarwienie skóry, ksantomatoza, wyłysienia, zanik tkanki lub odkładanie się soli wapnia (18, 19).

Znaczna ilość skutków ubocznych przy stosowaniu gestagenów, w tym ich potencjalna chorobotwórczość, rodzą potrzebę poszukiwań preparatów nowych generacji o zminimalizowanym działaniu niepożądanym, ewentualnie nowych form aplikacji. Takie próby podjęto, między innymi, z zastosowaniem podskórnych implantów octanu chlormadinonu u suk (28) i kotek (22). Jednocześnie należy unikać nadużywania tych środków, ograniczając ich stosowanie do rzeczywistych wskazań, a przede wszystkim nie stosować ich przy zaistnieniu klinicznych przeciwwskazań, do których należą: ciąża, cukrzyca, choroby macicy, guzy gruczołów sutkowych i wątroby. W praktyce klinicznej należy kierować się zasadą minimalnej dawki skutecznej, ograniczonym czasem działania i wyborem właściwego terminu interwencji hormonalnej. Dużą ostrożność należy też wykazać przy stosowaniu gestagenów u zwierząt przeznaczonych do rozrodu.

Piśmiennictwo

1. *Attia M. A.*: 13-wochige subkutane Behandlung von Beagle-Hündinnen mit Östradiol bzw. Östradiol/Progesteron Kombination. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1989, 96, 399-408.
2. *Borkowski A., Andruszkiewicz A.*: Macica suki ważąca 2,5 kg. Konsekwencja nierozważnego stosowania hormonów płciowych? Magazyn Wet. 2001, 10, 34-35.
3. *Brambilla G., Martelli A.*: Are some progestins genotoxic liver carcinogens? Mutat. Res. 2002, 512, 155-163.
4. *Burke T. J., Reynolds H. A. Jr.*: Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1975, 167, 285-287.
5. *Capel-Edwards K., Hall D. E., Fellowes K. P., Vallance D. K.*: Long-Term Administration of Progesterone to the Female Beagle Dog. Tox. and applied Pharmac. 1973, 24, 474-488.
6. *Chastain C. B., Graham C. L., Nichols C. E.*: Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate. Am. J. Vet. Res. 1981, 42, 2029-2035.
7. *Concannon P., Altszuler N., Hampshire J., Butler W. R., Hansel W.*: Growth hormone, prolactin, and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate. Endocrinology 1980, 106, 1173-1177.
8. *Court E. A., Watson A. D., Church D. B., Emslie D. R.*: Effects of delmadinone acetate on pituitary-adrenal function, glucose tolerance and growth hormone in male dogs. Aust. Vet. J. 1998, 76, 555-560.
9. *Curtis E. M., Grant R. P.*: Masculinization of female pups by progestogens. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1964, 144, 395-398.
10. *De Cock H., Ducatelle R., Tilmant K., De Schepper J.*: Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. Theriogenology 2002, 57, 2271-2287.
11. *Dejneka G. J., Bielas W.*: Przypadek przenoszonej ciąży u kotki. Magazyn Wet. 1995, 4, 489-489.
12. *Donnay I., Rauis J., Devleeschouwer N., Wouters-Ballman P., Leclercq G., Verstegen J.*: Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. Am. J. Vet. Res. 1995, 56, 1188-1194.
13. *Dow C.*: The Cystic Hyperplasia Pyometra Complex in the Bitch. Vet. Rec. 1958, 70, 1102-1110.
14. *Eigenmann J. E.*: Acromegaly in the dog. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1984, 14, 827-836.
15. *Eigenmann J. E., Eigenmann R. Y., Rijnberk A., van der Gaag I., Zapf J., Froesch E. R.*: Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. Acta Endocrinol. (Copenh) 1983, 104, 167-176.
16. *England G.*: Complications of treating presumed pseudopregnancy in pregnant bitches. Vet. Rec. 1998, 142, 369-371.
17. *Evans J. M., Jemmett J. E.*: Megestrol acetate in veterinary medicine. Vet. Rec. 1975, 20, 505-505.
18. *Ginel P. J., Lopez R., Rivas R.*: A further case of medroxyprogesterone acetate associated with calcinosis circumscripta in the dog. Vet. Rec. 1995, 136, 44-45.
19. *Hart B. L.*: Objectionable urine spraying and urine marking in cats: evaluation of progestin treatment in gonadectomized males and females. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1980, 177, 529-533.
20. *Kooistra H. S., Okkens A. C.*: Secretion of growth hormone and prolactin during progression of the luteal phase in healthy dogs: a review. Mol. Cell Endocrinol. 2002, 197, 167-172.
21. *Martin de las Mulas J., Van Niel M., Millan Y., Ordas J., Blankenstein M. A., Van Mil F., Misdorp W.*: Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumorous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. Res. Vet. Sci. 2002, 72, 153-161.
22. *Murakoshi M., Tagawa M., Ikeda R.*: Histopathological studies of subcutaneous implantation of chlormadinone acetate (CMA) for preventing estrus in queens. Tokai J. Exp. Clin. Med. 2000, 25, 7-10.
23. *Okkens A. C., Dieleman S. J., Kooistra H. S., Bevers M. M.*: Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. J. Reprod. Fertil. Suppl. 1997, 51, 295-301.
24. *Onclin K., Verstegen J. P.*: Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches. J. Reprod. Fertil. Suppl. 1997, 51, 203-208.
25. *Peterson M. E.*: Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. Res. Vet. Sci. 1987, 42, 354-357.
26. *Prahalada S., Carrood E., Cukierski M., Hendrickx A. G.*: Embryotoxicity of a single dose of medroxyprogesterone acetate (MPA) and maternal serum MPA concentrations in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). Teratology 1985, 32, 421-432.
27. *Rijnberk A., Mol J. A.*: Progestin-induced hypersecretion of growth hormone: an introductory review. J. Reprod. Fertil. Suppl. 1997, 51, 335-338.
28. *Sahara K., Tsutsui S., Naitoh Y., Fujikura K.*: Prevention of estrus in bitches by subcutaneous implantation of chlormadinone acetate. J. Vet. Med. Sci. 1993, 55, 431-434.
29. *Selman P. J., Garderen E., Mol J. A., Ingh T. S.*: Comparison of the histological changes in the dog after treatment with the progestin medroxyprogesterone acetate and proligestone. Vet. Q. 1995, 17, 128-133.
30. *Selman P. J., Mol J. A., Rutteman G. R., Rijnberk A.*: Progestin treatment in the dog. II. Effects on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Eur. J. Endocrinol. 1994, 131, 422-430.
31. *Selman P. J., Mol J. A., Rutteman G. R., van Garderen E., van den Ingh T. S., Rijnberk A.*: Effects of progestin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. J. Reprod. Fertil. Suppl. 1997, 51, 345-354.
32. *Sokolowski J. H., Zimelman R. G.*: Canine reproduction. Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs in the bitch. Am. J. Vet. Res. 1973, 34, 1493-1499.
33. *Sokolowski J. H., Zimelman R. G.*: Canine reproduction: effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch. Am. J. Vet. Res. 1974, 35, 1285-1287.
34. *Teunissen G. B. B.*: The development of endometritis in the dog and effect of estradiol and progesterone on the uterus. Acta Endocrinol. 1953, 9, 407-420.
35. *Watson A. D., Church D. B., Emslie D. R., Middleton D. J.*: Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. Res. Vet. Sci. 1989, 47, 374-376.
36. *Van Os J. L., Van Laar P. H., Oldenkamp E. P., Verschoor J. S.*: Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens. Tijdschr. Diergeneesk. 1981, 106 Suppl 3, 46-56.