



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Fenylbutazon – tillåta vid tävling?

Linda Olofsson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:28

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Fenylbutazon – tillåta vid tävling?

Phenylbutazone – permit in competition?

Linda Olofsson

Handledare:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Linda Olofsson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:28
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: häst, fenylbutazon, terapeutiska koncentrationer, effekter på hälta, doping, "progressive list", ridsport

Key words: horse, phenylbutazone, therapeutic concentrations, effects on lameness, doping, progressive list, equestrian sport

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	4
Litteraturöversikt	5
Fenylbutazon	5
Lindring av hälsa	6
Biverkningar.....	7
Vilken koncentration är irrelevant?.....	8
Diskussion	10
Referenslista	13

SAMMANFATTNING

Under FEI:s årsmöte i november 2009 presenterades den så kallade ”progressive list”, som medförde att fenylbutazon skulle vara godkänt i koncentrationer upp till 8 µg/ml blodplasma vid tävling. Listan röstades igenom, men när många länder förstod vad de hade röstat för blev det uppror som ledde till att listan kommer att diskuteras igen på årsmötet 2010 innan den kan komma att tas i bruk. I denna litteraturstudie har jag studerat sambandet mellan plasmakoncentrationer av fenylbutazon och effekter på hälsa. Syftet var att reda ut hur en gräns på 8 µg/ml påverkar ridsporten och därför har jag också studerat biverkningar som är förknippade med fenylbutazon. Fenylbutazon har använts inom veterinärmedicinen sedan 1950-talet och många vetenskapliga studier är gjorda.

Durationen av fenylbutazon är lång och tros bland annat bero på ansamling i inflammatoriskt exsudat. Det har visat sig att en dos på 2 mg/kg ger maximal effekt och att högre doser ökar durationen. Det finns studier som visar att koncentrationer < 2 µg/ml minskar smärta vid en lindrig hälsa och att koncentrationer < 8 µg/ml minskar smärta vid en kraftig hälsa. Vanligt förekommande biverkningar är magsår, papillär nekros i njurarna och hematologiska störningar. Andra icke önskvärda effekter som har påvisats är ökning av hjärtfrekvens och tryck i höger förmak samt hämning av proteoglykansyntesen i ledbrösket. Uppkomst av biverkningar ses oftast vid högre dosering eller längre behandlingsperiod än vad som är rekommenderat, men även en individuell känslighet förekommer. Biverkningar av fenylbutazon tycks också vara mer frekventa än för andra NSAIDs. Att tillåta terapeutiska koncentrationer av fenylbutazon vid tävling skadar trovärdigheten hos sporten och utsätter både hästar och ryttare för faror.

SUMMARY

Phenylbutazone has been discussed in the world of the equestrian sport several times and different countries have diverse opinions on its use in competitions. The progressive list that permits phenylbutazone with plasma levels up to 8 µg/ml was presented at the FEI General Assembly in November 2009. The list was voted to be accepted, but later several countries realized the consequences and after protests the list was rejected and is going to be discussed again at the FEI General Assembly 2010. In this literature study I have studied the relationship between the concentrations of phenylbutazone in plasma and the effects on lameness. The purpose was to establish whether the limit of 8 µg/ml phenylbutazone in plasma affects the equestrian sport. In addition I have also studied the adverse reactions of phenylbutazone. Phenylbutazone was introduced in veterinary medicine in the 1950s and many scientific studies have been performed.

The duration of phenylbutazone is long and may depend on the accumulation in inflamed tissue. The dose 2 mg/kg gives maximum effect and higher doses prolong the duration. Studies have proved that concentrations < 2 µg/ml will reduce mild lameness and that concentrations < 8 µg/ml will reduce severe lameness. Common adverse reactions of phenylbutazone are gastric ulcers, renal papillary necrosis and hematological disturbances. Other unwanted effects are increased heart rate and right atrial pressure and also suppression of proteoglycan synthesis in articular cartilage. Adverse reactions are most common in horses treated with phenylbutazone in doses higher than recommended and administered for longer periods than recommended, but there is also an individual sensitivity. In addition, phenylbutazone also seems to have more adverse reactions than other NSAIDs. Permitting therapeutic concentration of phenylbutazone in competitions will damage the reliability of the sport and both horses and riders could be in risk of danger.

INLEDNING

I november förra året under FEI:s (*Fédération Équestre Internationale*) årsmöte i Köpenhamn presenterades ett nytt dopningsreglemente och ett reglemente för otillåten medicinering. Det var en stor studie utarbetad av Arne Ljungqvist, kommissionen Clean Sport, och Lord Stevens, Stevens-kommissionen med syfte att göra sporten renare. Förslaget möttes med stor acceptans och röstades igenom med god majoritet. Problem uppstod dock då en helt ny lista presenterades. Listan kom att kallas ”Progressive list” och medförde att några tidigare förbjudna substanser blev tillåtna under tävling. Förslaget på den progressiva listan lades fram dagen innan omröstning och hade tidigare inte diskuterats av varken FEI:s styrelse eller veterinärkommitté. Listan röstades sedan igenom med 53 röster mot 48. Troligtvis röstade många utan att förstå vad förslaget innebar.

De flesta europeiska länderna tog tydligt avstånd och efter årsmötet samlades de till ett krismöte. Ambitionen var att begränsa eller förändra beslutet rörande den progressiva listan. Kritiken förstärktes av stora sponsorer och TV-bolag i Tyskland och Schweiz som hotade med att sluta sända tävlingar. Påtryckningarna blev så stora att beslutet stoppades av FEI:s styrelse. Till en början sköts beslutet upp från januari till april, men senare beslutades att den progressiva listan inte ska införas under 2010. Ett nytt beslut kommer att fattas på FEI:s årsmöte 2010.

Om beslutet hade gått igenom är vi i Sverige skyddade genom den svenska djurskyddslagen och de dopningsregler som Svenska Ridsportsförbundet står för. Det hade dock skapat problem för svenska ryttare som tävlar utomlands, då de tvingas tävla mot ryttare som medicinerat sina hästar. Den progressiva listan hade medfört att användning av tre icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, NSAIDs) hade tillåtits till en viss nivå. Fenylobutazon, som är ett mycket vanligt smärtstillande läkemedel till häst, hade tillåtits upp till 8 µg/ml i blodplasma. Flunixin hade accepterats upp till 500 µg/ml blodplasma och salicylsyra upp till 750 µg/ml blodplasma. Flunixin och fenylobutazon hade blivit tillåtet att administrera så nära som 12 timmar innan tävling och max en gång per dygn.

I Sverige har tester gjorts som visade att mycket låga nivåer av fenylobutazon hade effekt upp till två dygn efter behandling. Nivåerna som beslutet omfattade är 1000 gånger högre än de tidigare rapporteringsnivåerna. Om nivåerna som skulle vara godkända ger effekt kan behandlade hästar som tävlar riskera att utveckla allvarligare skador. Syftet med min litteraturstudie är att undersöka vilka koncentrationer av fenylobutazon i blodet som ger terapeutiska effekter och vilka effekterna är. Eftersom beslutet kommer att diskuteras igen på FEI:s årsmöte 2010 är ämnet aktuellt och utgör ett hot med djurskyddet. Fenylobutazon är ett vanligt smärtstillande läkemedel till häst, vilket också gör ämnet aktuellt. Jag kommer även att titta på biverkningar då dessa är viktiga att ha i åtanke vid medicinering.

MATERIAL OCH METODER

Till litteratursökningen har jag använt mig av databaserna PubMed och ISI Web of Knowledge. Sökfunktionen i ISI Web of Knowledge var lite lättare att använda, då den är uppbyggd med flera olika fält och där hittade jag de flesta artiklarna. Jag använde mig av i princip samma sökord i båda databaserna. Olika ord för häst (horse, equine mm.) användes i kombination med olika former av orden phenylbutazone, doping, NSAID, therapeutic, effectiveness, risks, problems, injuries, performance, movement, pain, locomotion pattern mm. Vid några tillfällen har jag också sökt på författare så som Toutain och Kallings, då jag visste att de var insatta i området. Antalet träffar har varierat mellan 20-2000 och då antalet har varit stort har jag lagt till något ord i sökningen för att få mindre antal träffar. I PubMed har jag använt mig av "limits" och där kryssat i "animals" under rubriken "species". Jag försökte välja ut de senaste artiklarna och uteslöt sådana som är skrivna innan 1980-talet. Det fanns dock inte så mycket gjort de senaste åren inom det här området, troligen på grund av att fenylbutazon använts så länge och att kunskapen redan finns. Därför valde jag en hel del artiklar från 1990-talet. En artikel fick jag beställa från Tyskland då den inte fanns på SLU:s bibliotek. För övrigt kunde jag nå några av artiklarna hemifrån via SLU:s proxy och de andra via KC-biblioteket och Ultunabiblioteket. Jag hittade några artiklar som verkade väldigt intressanta, men blev tvungen att avstå då de var på ett för mig främmande språk.

LITTERATURÖVERSIKT

Fenylbutazon

Fenylbutazon, ett NSAID-läkemedel, introducerades i veterinärmedicinen redan på 1950-talet och används fortfarande i stor omfattning för att behandla muskeloskelettala skador. Verkningsmekanismen utgörs av irreversibel bindning till cyklooxygenas och därmed hämning av prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner bildas från arakidonsyra i cellmembranet i svar på skada och är med i inflammationsprocessen. Genom sensoriska nervändplattor ökar prostaglandinerna upplevelsen av smärta, vilket hämmas av fenylbutazon och andra NSAIDs (Kallings, 1993). Metabolism av fenylbutazon sker i levern med bildning av oxyfenylbutazon och gamma-oxy-fenylbutazon. Oxyfenylbutazon är en aktiv metabolit som hämmar metabolismen av fenylbutazon, vilket ökar halveringstiden. Halveringstider från olika studier varierar mellan 3,5 h till 10,9 h och ökar med ökad dos. Clearance verkar vara åldersberoende och är högre hos yngre individer (Kallings, 1993).

Till skillnad från många andra arter har hästar en snabb utsöndring av fenylbutazon från njurarna. Det förklaras till viss del av att hästar har basiskt pH i urinen och att fenylbutazon är en svag syra. Proteinbindningsgraden för både fenylbutazon och dess metabolit oxyfenylbutazon är högre hos människa än hos häst, vilket kan förklara en längre halveringstid hos människa (Soma et al., 1983). Metaboliterna av fenylbutazon har lägre proteinbindning och kan därmed lättare filtreras i njurarna. Fenylbutazon ansamlas i inflammatoriskt exsudat, bland annat på grund av höga koncentrationer av proteiner samt högt blodflöde i inflammationsområdet. Tolv timmar efter administrering överstiger koncentrationen i inflammatoriskt exsudat plasmakoncentrationen (Keegan et al., 2008). Ansamling i inflammatoriskt exsudat samt metabolism till aktiva metaboliter tros vara orsak till lång duration trots låga plasmakoncentrationer och kort halveringstid (Kallings, 1989).

Det finns tecken på att farmakokinetiken för fenylbutazon förändras för hästar i träning. Kamerling och Owens (1994) skriver bland annat att utsöndringen av fenylbutazon kan förlängas hos hästar som tränas hårt p.g.a. lägre pH i urinen. Ansträngning gör också att blodflödet till njurarna minskar och därmed den glomerulära filtrationen. Även absorption och distribution av läkemedel kan enligt författarna förändras vid ansträngning, p.g.a. förändringar i blodflödet genom magtarmkanal och muskler.

Soma et al. (1983) har gjort en studie för att undersöka kinetik och metabolitkoncentrationer för fenylbutazon under 5 dagar med dosen 8,8 mg/kg en gång dagligen. Administreringen var oral de fyra första dagarna och den femte dagen intravenös. Friska ston användes i studien och medeldosen var $4,67 \pm 0,13$ g/dag. Blod- och urinprov samlades in 24 h efter varje dos och därefter mättes halter av fenylbutazon och dess metaboliter. I tabell 1 redovisas några av mätningarna. Den högsta plasmakoncentrationen uppmättes en timme efter den sista intravenösa dosen och var då $61,1 \pm 3,5$ µg/ml.

Tabell 1. Koncentrationer av fenylbutazon i blodplasma 24 h efter dos 1, 2, 3 och 4 (efter Soma et al., 1983)

Tidpunkt efter första doseringen (h)	Koncentration $\mu\text{g/ml}$ blodplasma (medelvärde \pm SEM)
24	1,7 \pm 0,39
48	4,2 \pm 0,29
72	4,8 \pm 0,62
96	5,3 \pm 0,84
120	4,3 \pm 1,1

Lindring av hälta

Indikationer för användning av fenylbutazon är enligt FASS vet. reumatiska och liknande smärtsamma tillstånd i muskulatur, leder och skelett hos häst samt postoperativa ödem- och inflammationstillstånd hos häst. Fenylbutazon används alltså för att lindra hälta och det är därför intressant att utreda hur bra det fungerar. Foreman et al. (2008) har studerat effekten av en enstaka intravenös dos (4,4 mg/kg). Fyragradig hälta inducerades med en så kallad "heart bar shoe" och effekterna av fenylbutazon mättes genom hjärtfrekvens och "lamenesscore". Foreman et al. (2008) fann positiva kliniska effekter under åtta timmar efter behandling och medelkoncentrationen av fenylbutazon i blodet var då 7,2–7,5 $\mu\text{g/ml}$.

Rekommenderad dosering av fenylbutazon ligger mellan 2,2 till 8,8 mg/kg en eller två gånger dagligen. Högre doser än 4,4 mg/kg används ofta i tron att en högre dos ger bättre effekt. Hu et al. (2005) har studerat huruvida detta stämmer. Smärtstillande effekt av fenylbutazon på kronisk hälta jämfördes för doserna 4,4 mg/kg och 8,8 mg/kg, båda intravenöst en gång dagligen under fyra dagar. Oavsett dos hade fenylbutazon en mätbar effekt i minst 24 h efter administrering. Studien visade att fenylbutazon inte hade högre smärtstillande effekt vid högre doser, men att effektens durationen var dosberoende. Proteinbindningsgraden för fenylbutazon är hög (98 procent), vilket vid terapeutiska koncentrationer ger en mättnad av plasmaproteiner och maximal hämning av cyklooxygenas. Därmed kan inte högre doser ge upphov till större analgetisk effekt.

Även Toutain et al. (1994) har visat att högre intravenösa doser inte ger någon större effekt. De visade att dosen 1 mg/kg saknar effekt, medan 2 mg/kg ger maximal effekt. Högre doser än 2 mg/kg gav ingen ökad effekt, men durationen ökade från 8 h till 24 h med dosen 8 mg/kg. Två doser på 4,4 mg/kg första dagen var mer effektivt än den allmänt

rekommenderade intravenösa dosen på 8 mg/kg. Kallings (1998) och Drevemo et al. (1994) har visat att låga plasmakoncentrationer av fenylbutazon (< 2 µg/ml) har effekt på lindrig hälsa och kvarstår ända upp till två respektive ett dygn efter behandling. Drevemo et al. behandlade fem hästar oralt med dosen 2,5 mg/kg två gånger dagligen. Sex timmar efter sista behandlingen låg plasmakoncentrationen för fenylbutazon < 8 µg/ml för samtliga hästar (< 5 µg/ml för fyra hästar).

Biverkningar

Det finns många rapporter på biverkningar orsakade av NSAIDs och toxiska effekter av fenylbutazon har varit kända i minst 40 år hos laboratoriedjur och människa. Fenylbutazon används inte längre för humant bruk just på grund av biverkningar. Kallings (1993) antyder att fenylbutazon verkar vara mer toxiskt jämfört med andra NSAIDs som används till hästar. Rapporterade biverkningar är ulcerationer och nekroser i magtarmkanalen, diarré, hematologiska störningar och papillär nekros i njurarna. Tidiga tecken på biverkningar är anorexi, depression och en minskning av totala antalet plasmaproteiner. Det tycks finnas en individuell skillnad i känslighet, framför allt ponnyer har visats vara extra känsliga (Kallings, 1993). Känsliga hästar utvecklar ogynnsamma effekter redan vid låga doser jämfört med den normala hästpopulationen (Reed et al., 2006).

Biverkningar uppkommer framför allt vid högre doser (8-14,6 mg/kg) och längre behandlingsperioder (> 2 veckor) än de rekommenderade. Orsaken är att fenylbutazon, så som många andra NSAIDs, även hämmar viktiga fysiologiska processer genom hämning av prostaglandinsyntesen. Trots att fenylbutazon tycks vara mer toxisk än andra NSAIDs som används till häst, är användningen omfattande. Orsaken tros vara en klinisk erfarenhet av effektivitet, den allmänna uppfattningen att rekommenderad dosering är säker och att kostnaden är låg jämfört med andra NSAIDs (Kallings, 1993).

Behandling under lång tid (> 5 dagar, i studien 21 dagar) med 8,8 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen med fenylbutazon orsakade hypoalbuminemi (albuminkoncentration < 3,0 mg/dl), neutropeni (minskning av antalet neutrofila granulocyter i blodet), förändringar i arteriellt blodflöde i högra dorsala kolon samt förändringar i produktionen av flyktiga fettsyror (McConnico et al., 2008). Studiens syfte var att undersöka om fenylbutazon bidrog till utveckling av magsår i högra dorsala kolon. Det fanns dock många orsaker som kunde förklara de resultat som studien gav och det är därför osäkert om dessa är att lita på. Fenell och Franklin (2009) har använt sig av evidensbaserad veterinärmedicin och ställt frågan om NSAIDs ger upphov till magsår vid terapeutiska doser. De fann att många kliniska försök har gett upphov till magsår efter dosering med högre doser (\geq 8,8 mg/kg dagligen) än vad som är rekommenderat. Författarna har gått igenom många studier och kommit fram till att det inte finns några direkta bevis på att NSAIDs (fenylbutazon) orsakar magsår vid terapeutiska doser. Vid överdosering finns dock risk för utveckling av magsår.

Det finns en studie som visar att fenylbutazon ökar hjärtfrekvensen och trycket i höger kammare vid ansträngning. Dosen som användes var 8,8 mg/kg peroralt en gång dagligen två

dagar innan varje test samt 4,4 mg/kg intravenöst en timme innan test. Studien visade även att fenylbutazon gav lägre total proteinkoncentration i blodplasma. Fenylbutazon upphävde den normalt ansträngningsinducerade ökningen av 6-ketoprostaglandin $F_{1\alpha}$ och tromboxan B_2 , som inte kunde detekteras hos behandlade hästar vid ansträngning. Dessa resultat tyder på att prostanoider troligtvis är inblandade i fysiologiska processer i samband med ansträngning hos hästar. Vid ansträngning ökar koncentrationen av prostaglandiner hos hästar och andra arter. Intensitet och duration avgör hur stor ökningen blir. För att uppnå tillräcklig inhibition av prostaglandinsyntesen användes doser som var högre än de som används kliniskt (Mitten et al., 1996). Att fenylbutazon ökade hjärtfrekvensen förklaras av författarna genom tidigare fynd som visat att prostaglandiner och NSAIDs kan förändra sympatiska och parasympatiska tonus. Kortfattat är förklaringen den att inhibition av prostaglandinsyntesen ökar sensitiviteten i sinus-knutan för sympatisk stimulans. Mekanismen för ökat tryck i höger förmak förklaras också genom hämning av prostaglandinsyntesen som troligtvis påverkar venöst återflöde eller hjärtats pumpförmåga då det är dessa faktorer som bidrar till trycket i höger förmak. Det finns bevis för att hämning av prostaglandinsyntesen genom NSAIDs minskar vaskulär eftergivenhet eller kapacitans, vilket kan vara orsaken till ökat tryck i höger kammare. Resultaten i denna studie tyder på att prostaglandiner är involverade i mediering eller modulering av några hemodynamiska responser hos hästar vid ansträngning (Mitten et al., 1996). Även Kallings (1998) kunde påvisa en förhöjd hjärtfrekvens efter behandling med fenylbutazon.

Beluche et al. (2001) har undersökt effekter av fenylbutazon på ledbroskmetabolismen. Oral administrering av fenylbutazon gav en signifikant suppression av proteoglykansyntesen i ledbrosket hos friska hästar som behandlades två gånger per dygn med dosen 4,4 mg/kg peroralt under 14 dagar. Koncentrationen av fenylbutazon var $0,93 \pm 0,18 \mu\text{g/ml}$ och av metaboliten oxyfenylbutazon $0,36 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ i synovialvätskan. I diskussionen av resultaten påpekar författarna att andra studier än denna har visat att hämning av proteoglykansyntesen först uppkommer vid fenylbutazonkoncentrationer $> 100 \mu\text{g/ml}$, då fenylbutazon tillsätts in vitro. Författarna till denna studie förklarar sina resultat med att en kronisk administrering in vivo, exponering för aktiva metaboliter, rörelse och vikt bärande troligtvis hade inverkan på effekten som sågs. Studien visar också tecken på att återhämtning av broskmetabolismen efter avslutad behandling kräver mer än två veckor. Fenylbutazon kan kanske förlänga broskläkningen hos hästar.

Vilken koncentration är irrelevant?

Toutain och Lassourd (2002) har i en artikel beskrivit ett tillvägagångssätt för att avgöra vilken koncentration av ett läkemedel i urin och plasma som är irrelevant, dvs. en koncentration som inte ger effekt. För föreskriftsenliga myndigheter kan det ibland vara ett problem att avgöra vilka nivåer av läkemedel som ska rapporteras vid dopingkontroller. De beskriver med några ekvationer hur man kommer fram till irrelevanta plasma- och urinkoncentrationer samt ger råd om vilka värden på bland annat clearance, säkerhetsfaktorer och dos som ska användas vid beräkning. Författarna visar med ett exempel hur beräkningar kan göras för fenylbutazon. Metoden är billig, baseras på klinisk respons och är oberoende av

administrationssätt. Den baseras dock på en del antaganden där det centrala är att effekt drivs reversibelt av plasmakoncentration och kan därför inte användas för alla läkemedel (bl.a. steroider, anestesimedel). Med resultat från tidigare studier kommer författarna fram till att en irrelevant plasmakoncentration av fenylbutazon bör vara <100 ng/ml och vid beräkning med hjälp av deras ekvationer kommer de ända ned till 10 ng/ml. Vidare kan man förvänta sig att denna koncentration (10 ng/ml) nås först efter 70 timmar efter intravenös administrering (4,4 mg/kg).

DISKUSSION

Effekt på lindrig hälta ses redan då plasmakoncentrationen av fenylbutazon är under 2 µg/ml (Drevemo et al., 1994), vilket är minst fyra gånger mindre än vad som skulle tillåtas enligt ”Progressive list”. Detta medför alltså att hästar med lindrig hälta kan tävla och det är då viktigt att fråga sig vilken betydelse det har för hästen i framtiden? Smärta är en varningssignal för att skydda skadad vävnad och utan denna varningssignal kommer skadan troligtvis att förvärras. Det finns också en risk att man, istället för att utreda grundorsaken, sätter igång med behandling i hopp om att kunna starta i en tävling. Därmed riskerar värdefulla tävlingshästar att helt försvinna från sporten om de inte får tid att genomgå en fullständig och korrekt behandling och återhämtning.

Studien av Soma et al. (1983) tyder på att en häst kan behandlas under några dagars tid innan tävling utan att nå upp till 8 µg/ml av fenylbutazon i blodplasma. 24 timmar efter oral dosering av fjärde dosen var plasmakoncentrationen $5,3 \pm 0,84$ µg/ml, vilken enligt redovisade studier ger effekt på hälta. Hästarna som Drevemo et al. (1994) behandlade hade en plasmakoncentration < 8 µg/ml redan sex timmar efter sista behandlingen. Foreman et al. visade att en enstaka intravenös dos på 4,4 mg/kg gav reducering av hälta från kraftig hälta (4-gradig) till lindrigare hälta (1,5-3-gradig) och plasmakoncentrationerna var även då under 8 µg/ml. Hu et al. (2005) visade att samma dosering hade effekt 24 timmar efter behandling, plasmakoncentrationen är dock okänd. Toutain et al. (1994) visade att dosen 2 mg/kg gav maximal effekt och duration under åtta timmar. Om man går efter andra studier med högre dosering borde plasmakoncentrationen även i detta fall ha varit under 8 µg/ml. Nämnade studier tyder på att fenylbutazon framför allt kan göra lindrigt halta hästar ohalta, men hästar med höggradig hälta blir inte helt ohalta av behandling under några dagar. Däremot skulle en häst med höggradig hälta kunna behandlas under några veckors tid och eventuellt bli ohalt och sedan snabbt därefter kunna tävla. Troligen har inte skadan då hunnit läka tillräckligt och hästen riskerar att utsättas för komplikationer. Även ryttaren riskerar att skada sig, exempelvis i samband med att hästen under tävling drabbas av ett trauma.

Kamerling och Owens (1994) menar att träning kan förändra farmakokinetiken för fenylbutazon. En häst som behandlas ska i normala fall avstå från ansträngning under behandling och sedan långsamt sättas igång för att inte riva upp tidigare skada. Vid träning minskar utsöndringen av fenylbutazon, vilket ger ökad koncentration i blodet och därmed ökad risk för biverkningar. Godkännande av ett läkemedel upp till en viss nivå vid tävling skulle kunna bidra till att användningen av läkemedlet ökar p.g.a. ökad acceptans. Det finns också risk att man tar mindre hänsyn till möjliga biverkningar, vilka kan komma att öka. I litteraturen finns mycket skrivet om biverkningar och det verkar dessutom vara så att fenylbutazon ger fler och allvarligare biverkningar än andra NSAIDs (Kallings, 1993). Allvarliga biverkningar var orsak till att användning av fenylbutazon till människa förbjöds och man kan därför fråga sig om det inte vore bra att införa ett förbud även på hästsidan? Det finns ju trots allt många andra NSAIDs att välja bland. Att användningen fortfarande är omfattande på hästsidan är ett tydligt exempel på hur viktigt priset är i valet av läkemedel till djur. Jag kan dock tycka att veterinären har ett ansvar och bör skriva ut det läkemedel som har

bäst effekt och minst risk för biverkningar. Om fenylbutazon tillåts vid tävling kan det däremot bli svårt för en veterinär att välja ett annat läkemedel p.g.a. påtryckningar från ägare och/eller ryttare. Trots att biverkningar oftast ses vid högre doser och längre behandlingsperioder än rekommenderat finns det en individuell känslighet som inte går att komma ifrån (Kallings, 1993; Reed et al., 2006). Känsliga hästar kan riskera att drabbas av allvarliga biverkningar om fenylbutazon tillåts.

Behandling med fenylbutazon kan ge upphov till magsår hos hästar. Tävlingshästar som dessutom pressas hårt och utfodras med stora mängder kraftfoder borde därmed löpa större risk för att utveckla magsår vid behandling med fenylbutazon, framför allt i samband med träning och tävling. Hämmning av proteoglykansyntesen orsakat av fenylbutazon (Beluche et al., 2001) är en annan viktig effekt att ha i åtanke vid behandling och framför allt då osteoartrit är behandlingsorsak. Återhämtning av broskmetabolismen krävde mer än två veckor, vilket det inte skulle finnas utrymme för om användning av fenylbutazon tillåts vid tävling. En tredje intressant effekt av fenylbutazon är ökning av hjärtfrekvens (Mitten et al., 1996; Kallings, 1998) och tryck i höger förmak (Mitten et al., 1996) som har visats under träning. Vilken betydelse denna effekt har verkar inte vara studerad. Det finns dock misstankar om att andra NSAIDs på humansidan har bidragit till att många unga fotbollsspelare dött av hjärtpåverkan.

Dagens analystekniker blir alltmer välutvecklade och kan upptäcka mindre och mindre halter av vissa substanser och därmed blir det svårt för myndigheter att bestämma rapporteringsnivå vid dopingkontroller. Barker (2008) har studerat kontaminering av läkemedel i hästarnas miljö och fann att NSAIDs var vanligast förekommande. Fenylbutazon var näst vanligast och fanns som högst i koncentrationen 85,8 ng/ml. Det är dock osäkert om dessa koncentrationer kan ge upphov till positiva dopingtest. Uppkomsten av ett positivt dopingtest påverkas även av exponeringssätt, exponeringsfrekvens och en tidsfaktor. Ett argument mot nollgräns är alltså att det finns en kontaminering i miljön, men å andra sidan kan det enkelt motargumenteras med iakttagelse av försiktighet genom användning av separata medicineringsstall/boxar och noggrannhet för att undvika möjlig exponering från miljön. Ett annat argument för nollgräns är att ett blodprov inte är helt rättvisande. Vid låga plasmakoncentrationer är koncentrationen av fenylbutazon högre i inflammatoriskt exsudat, vilket betyder att farmakologisk effekt kan förekomma på inflammationsplatsen trots en låg plasmakoncentration. Det är dock inte möjligt att ta prover från inflammatoriskt exsudat, då det är svårt att veta var det finns och om det överhuvudtaget finns.

Modellen för att beräkna irrelevant plasmakoncentration som Toutain och Lassourd (2002) har tagit fram visar att 10 ng/ml är irrelevant plasmakoncentration för fenylbutazon och att den nås först 70 timmar efter behandling. Modellen är teoretisk, men beräkningarna utförs med hjälp av känd farmakokinetik och kliniska data för fenylbutazon. Med hänsyn till vetenskapliga studier som visar att fenylbutazon har effekt vid mycket låg plasmakoncentration ligger det säkerligen en viss relevans i gränsen på 10 ng/ml.

Inom idrott och sport finns en känsla för ärlighet och rent spel. Att tävla blir meningslöst om inte alla som tävlar följer samma regler. Om ”Progressive list” hade satts i verk hade sporten blivit väldigt orättvis. Ryttare från olika länder hade fått tävla på olika villkor och det hade uppstått problem under stora tävlingar som VM och OS, då man måste komma fram till gemensamma regler. Tillåtelse av terapeutiska koncentrationer vid tävling skadar trovärdigheten hos ridsportsförbund och utgör ett hot mot sporten. Det föreligger hälsorisker för både häst och ryttare. Dagens tävlingshästar står redan under hård press och att då medicinera dem för att maskera hälta strider starkt mot vad som är etiskt rätt. Enligt svenska hästsportsregler är det inte tillåtet att få en häst som inte är i tävlingsmässigt skick att tävla med hjälp av medicinering och det står samtidigt också i strid mot svensk djurskyddslagstiftning.

Från och med 1994 blev det nollgräns för fenylbutazon under tävling och de gränser som har tillåtits tidigare (2 µg/ml) var dessutom lägre (Drevemo et al., 1994) än de som skulle tillåtas i och med ”Progressive list”. Att förslaget på att tillåta dessa tre substanser vid tävling gick igenom kan därför ses som ett stort steg i fel riktning. Förslaget på ”Progressive list” och all uppståndelse kring det tyder på stora skillnader i djurskyddssynen mellan olika länder. Troligtvis är det pengar som styr i de länder där djurskyddet helt förfaller. Jag tycker att det finns tillräckligt med vetenskaplig litteratur som visar att fenylbutazon har effekt redan vid låga plasmakoncentrationer. Biverkningar är ett problem som skulle kunna öka då användningen riskerar att öka med införandet av ”Progressive list”. För att inte äventyra sportens trovärdighet, hästarnas samt ryttarnas säkerhet och för att behålla ett gott djurskydd bör fenylbutazon och liknande läkemedel inte tillåtas vid någon koncentration i samband med träning och tävling.

REFERENSLISTA

- Barker, S.A. (2008). Drug contamination of the equine racetrack environment: a preliminary examination. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(5), 466-471.
- Beluche, L.A., Bertone, A.L., Anderson, D.E. & Rohde, C. (2001). Effects of oral administration of phenylbutazone to horses on in vitro articular cartilage metabolism. *American Journal of Veterinary Research*, 62(12), 1916-1921.
- Drevemo, S., Johnston, C., Kallings, P. & Roepstorff. (1994) Effects of phenylbutazone at low plasma concentrations on the locomotion pattern in lame horses. I *Proceedings of the 10th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Stockholm, Sweden, 1994*. ss. 23-27.
- FASS vet.. Fass.se OM DJURLÄKEMEDEL [online] (2010-03-01). 2009-08-28. Tillgänglig: http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.asp?NplID=19781215000013&DocTypeID=4&UserTypeID=1 [2010-03-01]
- Fennell, L.C. & Franklin, R.P. (2009). Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs administered at therapeutic dosages induce gastric ulcers in horses? *Equine Veterinary Education*, 21, 660-662.
- Foreman, J.H., Barange, A., Lawrence, L.M. & Hungerford, L.L. (2008). Effects of single-dose intravenous phenylbutazone on experimentally. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(1), 39-44.
- Hu, H.H., MacAllister, C.G., Payton, M.E. & Erkert, R.S. (2005). Evaluation of the analgesic effects of phenylbutazone administered at a high or low dosage in horses with chronic lameness. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(3), 414-417.
- Kallings, P. (1989). Doping Fenylbutazoneffekter vid låga plasmakoncentrationer hos häst. *Svensk veterinärtidning*, 41(3), 149-150.
- Kallings, P. (1993). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 9(3), 523-541.
- Kallings, P. (1998). Avhandling om doping av häst. Effekter av bronkodilaterande och icke-steroida anti-inflammatoriska medel på prestationsförmågan hos häst. *Svensk veterinärtidning*, 50(8/9), 389-390.
- Kamerling, S. & Owens, J.G. (1994). Models for assessing the relationship between drug concentration and drug effect in performance horses. *The British veterinary journal*, 150(6), 507-525.
- Keegan, K.G., Messer, N.T., Reed, S.K., Wilson, D.A. & Kramer, J. (2008). Effectiveness of administration of phenylbutazone alone or concurrent administration of phenylbutazone and flunixin meglumine to alleviate lameness in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69(2), 167-173.

- McConnico, R.S., Morgan, T.W., Williams, C.C., Hubert, J.D. & Moore, R.M. (2008). Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69(11), 1496-1505.
- Mitten, L.A., Hinchcliff, K.W. & Pate, J.L., (1996). Phenylbutazone increases right atrial pressure and heart rate of running horses. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 81(1), 312-317.
- Reed, S.K., Messer, N.T., Tessman, R.K. & Keegan, K.G. (2006). Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), 398-402.
- Soma, L.R., Gallis, D.E., Davis, W.L., Cochran, T.A. & Woodward, C.B. (1983). Phenylbutazone kinetics and metabolite concentrations in the horse after. *American journal of veterinary research*, 44(11), 2104-2109.
- Toutain, P., Autefage, A., Legrand, C. & Alvinerie, M. (1994). Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 17(6), 459-469.
- Toutain, P. & Lassourd, V., (2002). Pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to assess irrelevant plasma or urine drug concentrations in postcompetition samples for drug control in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 34, 242-249.