

En utvärdering av omeprazolbehandling vid magsår hos häst

An evaluation of omeprazole as treatment for gastric ulceration in horses

Lina Bogren

Handledare: Jonas Tallkvist, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

Delnummer i serie: 2015:48

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: gastric ulcer syndrome, magsår, omeprazol, behandling, häst

Key words: gastric ulcer syndrome, stomach ulceration, omeprazole, treatment, horse, equine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt.....	4
Anatomi och fysiologi.....	4
Riskfaktorer	5
Behandling	6
Farmakodynamik.....	7
Farmakokinetik.....	7
Beredningsformer	8
Pulver i alkaliskt medium.....	8
Enterogranulat	9
Intravenöst.....	9
Effektivitet.....	9
Bieffekter.....	10
Diskussion	10
Slutsats	13
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Diagnostisering av magsår hos häst har blivit allt vanligare de senaste åren med en förekomst på hela 90% inom vissa grupper. Alla hästar, oavsett ras och ålder, kan utveckla magsår men det är däremot inte alla hästar som uppvisar kliniska symtom. Det är vanligare att skador uppkommer i magsäckens kutana del än i körtelslemhinnan och diagnos ställs genom gastroskopi. Den största riskfaktorn för uppkomsten av kutana magsår hos häst tycks vara ökad träningsintensitet och det är ovanligt att magsår läker spontant vid fortsatt kontinuerlig träning. Vid behandling av magsår hos häst fokuseras det framförallt på att minska syraproduktionen och öka pH i magsäcken.

I den här litteraturstudien har omeprazol utvärderats som ett farmakologiskt behandlingsalternativ till hästar med magsår genom att väga fördelar mot nackdelar och vidare diskuterat hur behandlingen bör tillämpas i praktiken. Många preparat för behandling av magsår saknar bevisad effekt i tidigare studier och har en kort verkningsstid som kräver flera doser per dygn. Omeprazol verkar däremot vara ett mycket effektivt och praktiskt mer tillämbart alternativ både för behandling och i förebyggande syfte. Det krävs endast en dos dagligen och magsåren hos större andelen av de hästar som ingår i studierna har förbättrats eller läkts av helt. Inga allvarliga biverkningar har ännu rapporterats vid behandling med omeprazol på häst men tendenser till påverkan på metabolism av lipider, proteiner och mineraler samt försämrad njurfunktion har noterats i en undersökning.

Administrering sker framförallt via oral pasta och i Sverige finns endast ett preparat tillgängligt idag (GastroGard) eftersom patenten ännu inte har gått ut. Användningen i Sverige har begränsats delvis på grund av den höga kostnaden samt den karenstid för tävling på fyra dygn som är satt för omeprazol. Signifikanta skillnader i effekt hos omeprazol har uppmärksammats vad gäller individuell upptagningsförmåga i tarmen, administrering i förhållande till foder och träning, lokalisering av ulcus i magsäcken och vilken dos och beredningsform som används.

Inför framtiden pågår forskning som syftar till att förbättra den orala biotillgängligheten av omeprazol så att dosen och kostnaderna kan sänkas genom användning av exempelvis enterogranulat som beredningsform. Omeprazol får däremot inte vara en ersättning för god hästhållning och bäst resultat för läkning och mindre risk för återfall har erhållits då behandling med omeprazol har kombinerats med förändringar i hästens skötsel och utfodring.

SUMMARY

In recent years equine gastric ulcers as a diagnosis has become more common and the prevalence can be around 90% in certain groups of horses. All horses, regardless of breed and age, can develop stomach ulcers but not all individuals will express clinical symptoms. Ulcers in the squamous region of the stomach occurs more frequently than in the glandular mucosa and gastroscopy is needed for correct diagnosis. The most significant risk factor for the appearance of squamous ulceration seems to be increased physical exercise and spontaneous ulcer healing is rare as long as training intensity is sustained. Limiting the gastric acid production and increasing stomach pH is the main focus when treating gastric ulcers in horses.

In this literature study, omeprazole is evaluated as a pharmacological alternative for stomach ulcer treatment in horses by comparing benefits and risks with this treatment and discussing the best way to apply it in practice. Many substances used for ulcer treatment in horses have shown no effect in previous studies and the shorter duration require more frequent dosing. Omeprazole appears to be an effective and more convenient option for treatment and prevention of stomach ulcers in horses. Only one daily dose is used and improvement or complete healing is seen in most horses participating in the studies. There are no severe side effects observed when using omeprazole in horses even though signs of impact on lipid, protein and mineral metabolism and also on renal function have been noted in one study.

Omeprazole is mainly administered as an oral paste and in Sweden there is only one licensed product (GastroGard) available at present since the patent has not expired. The use of omeprazole products in Sweden has been limited by its high cost and the withdrawal period of four days before entering a competition. There has been significant diversity in the effect of omeprazole in relation to individual absorption in the gut, administration with regard to feeding and exercise, stomach ulcer localization and which dose and formulation is used.

Ongoing research is aiming to increase bioavailability of omeprazole in oral formulations and thereby lowering the dose and expenses in the future, for instance by using enteric coated granule. On the other hand, omeprazole is not supposed to be a replacement for good horse care and best results for gastric ulcer healing in horses was seen when treatment with omeprazole was combined with changes in management and feeding.

INLEDNING

Diagnostisering av magsår, *ulcus ventriculi*, hos häst har blivit allt vanligare de senaste åren och är idag en högst aktuell fråga. Förekomsten hos kapplöpningshästar i aktiv träning inom trav och galopp är 80 till 90 % i många studier som gjorts (Hammond *et al.*, 1986; Nieto *et al.*, 2001; Bell *et al.*, 2007a). Hos vanliga ridhästar som tränas regelbundet är prevalensen 50 till 60% (Bell *et al.*, 2007b, Lutherson *et al.*, 2009). Både föl och äldre hästar oavsett ras kan drabbas av magsår (Videla & Andrews, 2009).

Orsaker till den ökade prevalensen av magsår hos häst tros framför allt bero på förbättrade metoder att kunna upptäcka dem. På senare år har längre endoskop börjat användas vilket gör det möjligt att få en bättre överblick av hästens magsäck än tidigare (Sykes & Jokisalo, 2014). Det behöver inte vara en utdragen process att utveckla magsår hos hästar som är utsatta för de riskfaktorer som har konstaterats relevanta. Påbörjan till magsår uppkom efter bara två veckor hos samtliga friska hästar som sattes i intensiv kapplöpningssträning enligt en studie (Vatistas *et al.*, 1999). Det är inte alla hästar som uppvisar kliniska symtom vid magsår men när det sker kan de yttra sig på olika sätt. Vanligt är att hästen får försämrad aptit, återkommande kolik, viktminskning, matt päls, nedsatt prestationsförmåga, beteendeförändringar, ofta ställer sig i urineringsposition, kronisk diarré och visar obehag då sadelgjorden spänns åt (Murray *et al.*, 1989; Videla & Andrews, 2009; Sykes & Jokisalo, 2014).

Eftersom inte alla hästar med magsår visar kliniska symtom är det enda säkra sättet att diagnosticera magsår genom gastroskopi. Det finns ännu inga biomarkörer som kan användas för att säkert diagnosticera magsår hos häst trots att det har gjorts försök på olika metoder (Buchanan & Andrews, 2003). Med gastroskopi kan det dessutom konstateras vilken typ av magsår det handlar om och hur allvarlig skadan är (Sykes & Jokisalo, 2014). Utefter detta bestäms det vilka behandlingsåtgärder som bör vidtas.

Syftet med den här litteraturstudien var att utvärdera omeprazol som ett farmakologiskt behandlingsalternativ till hästar med magsår samt att diskutera fördelar och nackdelar med omeprazolbehandling och hur behandlingen bör tillämpas i praktiken. För att få en bättre inblick i hur omeprazol verkar undersöktes först hur och vart magsår hos häst uppstår och vilka riskfaktorer som kan tänkas ligga till grund för uppkomsten av dem.

MATERIAL OCH METODER

Det här arbetet är en litteraturstudie som diskuterar och besvarar den frågeställning som satts upp med hjälp av den information som tagits fram i utvalda vetenskapliga artiklar. Vid litteratursökning av vetenskapliga artiklar användes databaserna Web of Science, PubMed samt Google Scholar med sökorden: 'equine gastric ulcer syndrome'; '(gastric ulcer OR gastric ulceration) AND (horse* OR equine)'; 'pharmacokinetics AND omeprazole AND horses'; 'omeprazole AND (horse* OR equine)'. Litteratur hittades även genom källhänvisningar i samtliga reviewartiklar som ingick i studien. Avgränsningar gjordes med hänsyn till språk där endast svenska och engelska artiklar ingick och begränsades även till artiklar som inte enbart fokuserade på magsår hos föl.

LITTERATURÖVERSIKT

Anatomi och fysiologi

Hästens magsäck kan delas upp i tre regioner med en gemensam lumen. Den dorsala delen där *esophagus* ansluter till magsäcken består av ett flerskiktat kutant epitel. Resten av magsäcken består av körtelslemhinna med mukusbildande bägarceller och syraproducerande parietalceller. Körtelslemhinnan delas upp i *fundus* som är den mittersta delen av magsäcken och *pylorus* som är den sista delen av magsäcken innan den övergår i *duodenum*. Mellan den kutana slemhinnan och körtelslemhinnan finns en tydlig kant som kallas *margo plicatus*. Magsår hos häst går ofta under begreppet equine gastric ulcer syndrome (EGUS) och fokus på skillnaden mellan magsår i den kutana respektive körteldelen av hästens magsäck har ökat på senare år. Det har visat sig finnas skillnader i riskfaktorer samt respons vid behandling för magsår i de olika regionerna (Bell *et al.*, 2007b; Sykes & Jokisalo, 2014).

I hästens ventrala del av magsäcken ligger pH-värdet runt 3,0 medan det är ca 7,0 i den dorsala delen av magsäcken där den kutana slemhinnan är belägen (Husted *et al.*, 2008). Magsäckens körtelslemhinna utsätts normalt för lågt pH och har därför ett skyddande lager bestående av mucus och bikarbonat som förhindrar vävnadsskada (Murray, 1992). Den kutana slemhinnan har däremot ett begränsat skydd mot syra och försvarar sig istället genom snabb celltillväxt och keratinisering (Murray *et al.*, 1989).

Prevalensen av de olika typerna varierar också och magsår i den kutana slemhinnan är utan tvekan den vanligaste sorten och förekommer framförallt hos fullblodsgaloppörer, travhästar och tävlande distansritthästar (Dionne *et al.*, 2003; Bell *et al.*, 2007a; Tamzali *et al.*, 2011). Prevalensen av magsår i körtelslemhinnan är inte lika hög och är mer varierande mellan olika populationer (Murray *et al.*, 1989; Luthersson *et al.*, 2009). Många av dessa hästar har samtidigt ulcus i den kutana delen av magsäcken (Bell *et al.*, 2007a).

Jämfört med människan har hästar en hög basalproduktion av magsyra som produceras kontinuerligt trots att det inte finns föda i magsäcken (Campbell-Thompson & Merritt, 1990). Det sura innehållet i magsaften orsakas huvudsakligen av saltsyraproduktionen från parietalceller i körtelslemhinnan (Bell *et al.*, 2007b). Utsöndringen av saltsyra stimuleras av acetylcholin via vagusnerven, gastrin och histamin (Videla & Andrews, 2009). Saltsyra omvandlar pepsinogen till enzymet pepsin i magsäcken vilket sedan ska bryta ned proteiner i födan (Murray, 1992; Bell *et al.*, 2007b).

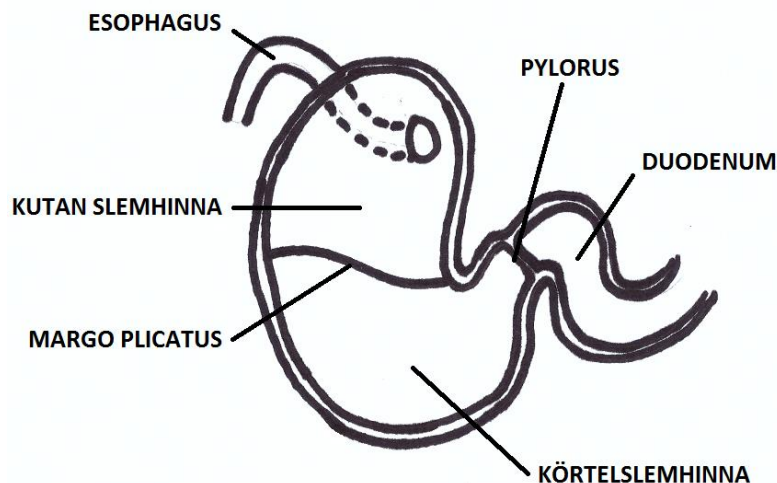


Bild 1. Schematisk bild över magsäckens anatomiska uppbyggnad hos häst.

Riskfaktorer

Skador på den kutana slemhinnan uppstår framförallt då den i högre utsträckning än normalt utsätts för magsäckens sura innehåll medan ulcus i körtelslemhinnan troligen beror på att de naturliga skyddsmekanismerna är nedsatta (Sykes & Jokisalo, 2015). Förutom den höga saltsyraproduktionen kan även flyktiga fettsyror som bildas vid nedbrytning av kolhydrater i födan, gallsyra, mjölksyra samt enzymer som pepsin ha skadande effekt på magslemhinnan (Murray, 1992; Buchanan & Andrews, 2003; Videla & Andrews, 2009).

Kutana magsår har visat sig öka i frekvens och grad i takt med ökad träningsintensitet. Detta tros bero på att trycket i hästens buk ökar vid rörelse vilket leder till att magsäcken komprimeras och den kutana delen då får en ökad exponering av magsyra (Lorenzo-Figueras & Merritt, 2002). Det finns även en teori att de olika gångarterna hästarna rör sig i kan ha betydelse för uppkomsten av ulcus i magslemhinnan eftersom magsår har observerats hos fler galoppörer än travare och hos fler varmlod som travar än hos de som tävlar i passgång (Dionne *et al.*, 2003). Gastrinkoncentrationen i plasma har även visat sig öka hos motionerande hästar vilket kan ha betydelse eftersom gastrin leder till stimulerad saltsyraproduktion (Buchanan & Andrews, 2003; Videla & Andrews, 2009).

Uppstallning och uppdelade och för få fodringstillfällen kan även utgöra viktiga riskfaktorer till magsår. Betesgående hästar har vanligtvis ett mer kontinuerligt intag av föda under en längre tid än de som står uppstallade. Därför menar Buchanan & Andrews (2003) att hästen vid betesgång får ett jämnare flöde av saliv och föda som buffrar magsyran och hindrar den från att skada magslemhinnan. I en studie gjord av Bell *et al.* (2007a) märktes inte alls någon skillnad på prevalens av magsår hos hästar som gick på bete och de som var uppstallade. Inte heller någon skillnad i pH-värde i magsäckens olika regioner kunde uppmätas vid de olika hållningsformerna (Husted *et al.*, 2008).

Det finns även andra möjliga riskfaktorer: generell stress, transport, foder med högt energiinnehåll, begränsad tillgång till vatten, sjukdom och NSAID-behandling kan vara bidragande orsaker av olika stor betydelse (Luthersson *et al.*, 2009; Videla & Andrews, 2009).

I studier gjorda av Dionne *et al.*, (2003) har hästens medfödda temperament även diskuterats som en predisponerande faktor för uppkomsten av magsår där en högre frekvens registrerades hos de lite nervigare fullbloden jämfört med de oftast lugnare varmlöden.

Till skillnad från människan har däremot *Helicobacter* spp. inte visat sig ha någon större betydelse för uppkomst av magsår hos häst. Det kan dock ske sekundära infektioner med patogena opportunisterna och naturligt förekommande magbakterier i redan uppkomna sår i hästens magslemhinna (Videla & Andrews, 2009).

Behandling

Det är ovanligt att magsår hos hästar läker spontant vid fortsatt kontinuerlig träning (Andrews *et al.*, 1999). Vid behandling av magsår hos häst ligger fokus framför allt på att minska syraproduktionen och öka pH i magsäcken (Videla & Andrews, 2009). På detta sätt kan tillfrisknandet underlättas eftersom magslemhinnan har en naturligt bra läkningsförmåga (Sykes & Jokisalo, 2015). Det är också viktigt att, om möjligt, ändra på de misstänkta bakomliggande orsakerna till uppkomsten av magsår eftersom det är väldigt hög återfallsrisk då behandlingen avslutas (Andrews *et al.*, 1999).

De vanligaste preparaten vid behandling av magsår är:

- Protonpumpshämmare (omeprazol)
- Histamin typ 2-antagonister (cimetidin och ranitidin)
- Mukosaskyddande substanser (sukralfat och bismuth)
- Antacider (magnesiumkarbonat och aluminiumkarbonat)
- Syntetiska hormoner (misoprostol och oktreetid)
- Antibiotika och probiotika
- Prokinetiska substanser (betanekol och erytromycin laktobionat)
- Olika fodertillskott (olja)

(Buchanan & Andrews, 2003; Orsini *et al.*, 2003; Videla & Andrews, 2009)

Av dessa är det inte alla substanser som har bevisad effekt och många har en kort verkningsstid som kräver flera doser per dygn. Omeprazol har, till skillnad från de övriga, visat signifikant läkningseffekt på egen hand (Orsini *et al.*, 2003).

Det är rekommenderat att en gastroskopi utförs på hästen för att identifiera hur allvarlig skadan är innan behandling påbörjas och för att senare kunna följa upp eventuell förbättring. Finns inte tillgång till gastroskopi kan en testbehandling påbörjas för att se om det kan ge klinisk effekt (Hepburn, 2011). Oftast behandlas bara de hästar som visar kliniska symtom på magsår eftersom behandling med de tillgängliga preparat som innehåller omeprazol i nuläget är kostsam (MacAllister, 1999; Nieto *et al.*, 2001). Behandlingstiden för omeprazol vid magsår hos häst är rekommenderad till 14-28 dagar beroende på hur allvarlig skadan i magslemhinnan är och det finns även en individuell variation i läkningstid (MacAllister, 1999). Om tillgång till gastroskopi finns kan behandlingen följas upp efter 14 dagar och dosen sänkas om såren verkar vara läkta. Kliniska symtom kan dock upphöra innan fullständig läkning av magsåren skett (Andrews *et al.*, 1999). Omeprazol kan utöver intensivbehandling också användas profylaktiskt i en lägre dos under en längre tid på hästar där riskfaktorer är svåra att eliminera för att förhindra

uppkomsten av nya magsår, exempelvis på hästar som fortsätter intensiv träning (Andrews *et al.*, 1999; Nieto *et al.*, 2001).

I Sverige är den enda registrerade och godkända produkten med omeprazol för häst GastroGard. Det är därför emot kaskadprincipen att använda ett billigare preparat för ett annat djurslag om det inte finns godtagbara skäl för det (Hepburn 2011).

Farmakodynamik

Omeprazol är den första protonpumpsinhibitorn som utvecklats (MacAllister, 1999) och det är en substituerad benzimidazol (Lind *et al.*, 1983). Omeprazol utövar sin effekt genom att binda irreversibelt till protonpumpen väte-kalium-adenosintrifosfatas (H+K+ATPas). Detta är ett enzym som finns hos parietalcellerna i magslemhinnan och är verksamt i det sista steget vid saltsyraproduktionen. Omeprazol förhindrar enzymernas aktivitet till dess att nya enzymer har producerats (Rang & Dale, 2012). Läkemedlet inhiberar därmed transporten av vätejoner in i magsäcken och följderna blir att syraproduktionen i hästens magsäck hämmas och pH-värdet i magen stiger (Nieto *et al.*, 2001) oavsett vad som är den ursprungliga orsaken till parietalcellsaktivering (Lind *et al.*, 1983). Effekten av omeprazol är dos- och tidsberoende (Andrews *et al.*, 1999). Parietalcellernas totala syrasekretion har hämmats med 69-99% efter 5 dagars daglig behandling med omeprazol då olika doser och beredningsformer använts (Andrews *et al.*, 1992; Jenkins *et al.*, 1992a; Daurio *et al.*, 1999).

Farmakokinetik

Det har genom forskning visats att omeprazol behöver ett skydd av något slag för att undvika nedbrytning i den kraftigt sura miljön i hästens mage och den främre delen av tarmen. Detta för att substansen inte ska hinna brytas ned innan den når den del av tarmen där den ska absorberas (Merritt *et al.*, 2003). Hos häst absorberas omeprazol vid oral giva relativt dåligt (10-20%) jämfört med hos människa (ca 60%) och kräver därför högre dos (Andrews *et al.*, 1992; Birkmann *et al.*, 2014; Sykes *et al.*, 2014a). Biotillgängligheten förbättras då dosen och behandlingstiden ökar eftersom ett ökat pH-värde i magen tillåter större mängd omeprazol att passera till tarmen utan att brytas ned (Rang & Dale, 2012).

Foderintag i samband med administrering av omeprazol oralt har inte visat sig ha någon betydelse för biotillgängligheten vid vissa studier (Sykes *et al.*, 2014a; Sykes *et al.*, 2015). I kontrast till detta har resultat i ett tidigare försök gett högre biotillgänglighet hos fastande hästar vid administrering av oral omeprazol (Daurio *et al.*, 1999). Merritt *et al.* (2003) såg dessutom en ökad effekt av behandlingen då hästen fodrades med kraftfoder strax efter oral administrering. Effekten av foder på biotillgängligheten kan möjligtvis vara beroende av vilken beredningsform som används (Sykes *et al.*, 2014a).

Eftersom omeprazol är verksamt under en längre tid på grund av sin irreversibla bindningsförmåga, rekommenderas det att administrering sker en gång om dagen (Jenkins *et al.*, 1992b). Enligt vissa studier har omeprazol visat sig ha syrahämmande effekt i upp till 24 timmar (Jenkins *et al.*, 1992ab; Daurio *et al.*, 1999). Senare studier, där mer avancerade mätinstrument använts för att mäta pH-värdet i magsäcken hos hästarna i försöket, har däremot ifrågasatt den långa verkningstiden och erhållit resultat som tyder på att den kan vara kortare

än 12 timmar hos en del individer. Det har därför spekulerats huruvida tidpunkten vid administrationstillfället skulle spela roll och författaren rekommenderar med sina studier som grund att omeprazol bör administreras 4-8 h innan träning för bästa effekt (Merritt *et al.*, 2003). Vid ett annat försök som gjorts på administrering relaterat till den dagliga träningen kunde däremot ingen fördel ses vid behandling innan fysisk aktivitet jämfört med efter (Sykes *et al.*, 2014b). Sykes *et al.* (2014c) påpekar att skillnaden i verkningstid kan bero på hur stor dosen som administreras är och att en längre verkningstid kan uppnås med en högre dos.

Omeprazol distribueras snabbt ut, på bara några minuter, från blodet till de extravaskulära områden på basalsidan av parietalcellerna i vilka substansen är verksam (Jenkins *et al.*, 1992b). Substansen ansamlas i parietalcellernas canaliculi genom s.k. ”ion trapping” då pH här är lågt och omeprazol är en svag bas (Lind *et al.*, 1983). När omeprazol når körtelslemhinnan via blodet omvandlas det genom den sura miljön till sin aktiva form, ett sulfonamidderivat, vilken då kan binda till och hämma protonpumpen (Andrews *et al.*, 2006). Första passageeffekten av omeprazol hos häst är signifikant (FASS, 2013) och nedbrytningen av omeprazol sker i levern där eventuell leversjukdom kan påverka metabolismen (Buchanan & Andrews, 2003; Videla & Andrews, 2009). Det har inte noterats att omeprazol ackumuleras i kroppen vid upprepad administrering (Jenkins *et al.*, 1992b). Det tar 3-5 dagar innan maximal syrahämning förmåga och steady state uppnås oavsett vilken beredningsform som används (Andrews *et al.*, 1992; Jenkins *et al.*, 1992a; Andrews *et al.*, 2006)

Halveringstiden hos omeprazol på häst är kortare än den uppmätta halveringstiden på människa och hund vilken visat sig vara ungefär den dubbla (Jenkins *et al.*, 1992b). Omeprazol metaboliseras snabbt i kroppen och avlägsnas genom utsöndring i urin och galla. 43-61% av den absorberade dosen elimineras via urinen medan en mindre andel kommer ut via faeces (FASS, 2013).

Tabell 1. Jämförelse mellan de olika beredningsformernas dosrekommendationer och egenskaper

	Pulver i alkaliskt medium	Enterogranulat	Intravenös suspension
Behandlingsdos	4 mg/kg ¹	1 mg/kg ²	0,5-1,0 mg/kg ³
Profylaktisk dos	1-2 mg/kg ¹	0,5 mg/kg ⁴	-
Biotillgänglighet	10,5% ⁵	≤ 20% ⁶	100% ³
Halveringstid	0,5-8 h ⁵	-	30 min ⁶

¹Orsini *et al.*, 2003; ²Birkmann *et al.*, 2014; ³Andrews *et al.*, 2006; ⁴Sykes & Jokisalo, 2015; ⁵FASS, 2013; ⁶Sykes *et al.*, 2014a.

Beredningsformer

Pulver i alkaliskt medium

GastroGard, vilket är namnet på ett preparat som finns på marknaden idag, är en oral pasta som innehåller ett buffrande alkaliskt medium för att skydda den aktiva substansen omeprazol i pulverform från att brytas ned i hästens magsäck (Andrews *et al.*, 1999).

Enterogranulat

Det har även utförts studier på omeprazol som är täckt av ett skydd i form av enterogranulat i en oral pasta där det har visat sig lika effektivt att behandla med 1 mg/kg av ett enterogranulat som med GastroGard 4 mg/kg (Birkmann *et al.*, 2014). En ökad biotillgänglighet eftersträvas med denna beredningsform för att därmed kunna använda en lägre dos med likvärdig effekt (Sykes *et al.*, 2014d). Det verkar även vara viktigt vilket transportmedium som används eftersom enterogranulat har gett bättre effekt vid administrering i en alkalisk pasta än i en surare suspension (Nieto *et al.*, 2002).

Intravenöst

Omeprazol kan även ges som injektionslösning intravenöst. Intravenös administrering ger en snabbare effekt och 100% biotillgänglighet eftersom första passageeffekten kan undvikas. Det behövs därför inte en lika hög dos som vid oral administrering (Andrews *et al.*, 2006).

Effektivitet

Omeprazol har visat sig vara effektivt vid behandling av hästar av många olika raser och åldrar och även hos hästar som har fortsatt att tränas aktivt inom kapplöpning (Nieto *et al.*, 2001). Studier har gett resultat med förbättring hos över 90% av behandlade hästar som lidit av magsår och 60-90% har blivit helt friska (Andrews *et al.*, 1999; Nieto *et al.*, 2002).

Behandling med omeprazol via oral administrering ger dock inte effekt hos alla individer. Det är framförallt faktorer som påverkar absorptionen av substansen som tros ha betydelse i dessa fall. Det finns en teori att om absorptionen inte är hög nog uppnås inte en plasmakoncentration som är tillräcklig för att läkemedlet ska ha klinisk effekt (Sykes *et al.*, 2014a). I flera försök har däremot väldigt låga eller omätbara plasmakoncentrationer erhållits hos vissa individer men ändå gett en signifikant effekt vid behandling med omeprazol vilket tyder på att plasmakoncentrationen inte verkar fungera som ett bra mått på behandlingens effektivitet (Jenkins 1992a; Birkmann *et al.*, 2014). Troligtvis beror det på att omeprazol som tagits upp i tarmen försvinner snabbt från blodet och den aktiva substansen binder till sitt målenzym irreversibelt vilket ger en lång verkningstid (Birkmann *et al.*, 2014).

Hästar med dysfagi eller gastroesofageal reflexsjukdom kan behöva behandlas med intravenös administrering eftersom intag av oralt administrerat preparat är försvårat vid dessa åkommor (Andrews *et al.*, 2006). Det kräver dock användning av preparat som inte är registrerade för rätt djurslag och då måste hänsyn tas till kaskadprincipen med tillräckligt bra motivering för att få använda dem (Videla & Andrews, 2009; Hepburn, 2011).

Hästar med magsår i körtelslemhinnan svarar sämre på behandling med omeprazol än hästar med kutana magsår. Detta har påvisats vid ett flertal försök där 70-90% av de kutana magsåren läkte medan mindre än hälften av de skador lokaliserade i körtelslemhinnan försvann. Det kan tyda på att det behövs särskilda rekommendationer för behandling av magsår i körtelregionen och att de resultat som erhållits vid behandling av kutana magsår inte är direkt applicerbara på ulcus i körtelslemhinnan. I dagsläget rekommenderas en förlängd behandlingstid för denna typ av magsår och det har även diskuterats att omeprazolbehandlingen kan behöva kompletteras

med antibakteriella substanser eftersom sårsläkningen i körtelslemhinnan möjligtvis kan försvåras av en pågående bakterieinfektion (Sykes *et al.*, 2014bcd).

Bieffekter

På människor och kaniner har negativa effekter kunnat ses vid långtidsbehandling med omeprazol då det skett en spridning av bakterier ut i kroppen som lett till sjukdom. Detta eftersom bakterierna har haft en ökad överlevnadsförmåga i magsäcken då syraproduktionen hämmats (Buchanan & Andrews, 2003). Enligt studier som har gjorts på vuxna fullblod och föl av rasen Tennessee walking horse där omeprazol har överdoserats i form av GastroGard i tio gånger den rekommenderade dosen under 21 dagar och i fem gånger den rekommenderade dosen i 91 dagar har däremot inga kliniska bieffekter kunnat påvisas som följd av behandlingen. Det fanns heller inga onormala förändringar i magsäck och lever eller i den biokemiska och hematologiska bilden hos hästarna som behandlades. Omeprazol i oral pasta anses därför vara säkert att ge till både föl och äldre hästar (Plue *et al.*, 1999). Det finns dock resultat som pekar på att omeprazolbehandling kan ha en effekt på hästens metabolism av lipider, proteiner och mineraler som en följd av det förhöjda pH-värdet i mage och tarm. I samma studie sågs även tendenser till försämrad njurfunktion hos de behandlade hästarna trots att behandlingen endast pågick i 11 dagar (Mélo *et al.*, 2014). Det saknas studier på dräktiga och lakterande ston och därför bör behandling med omeprazol på dessa djur undvikas (FASS, 2013).

DISKUSSION

Utan gastroskopi kan det vara svårt att veta om hästen har magsår när de kliniska symtomen inte är tydliga. Många hästägare riskerar dessutom att förbise eventuella symtom, exempelvis kan en grönig häst uppfattas som en naturlig del av personligheten och inte som ett symtom på magsår. Då det enligt Sykes & Jokisalo (2014) finns hästar med allvarliga subkliniska magsår kan det vara en god idé att rutinemässigt undersöka sin häst för att vara på den säkra sidan och kunna förebygga skador innan de har gått för långt. Hos hästar med konstaterade magsår utan kliniska symtom tycks det vara vanligt att avvakta med behandling, kanske för att de inte anses utgöra ett problem.

Det finns ett flertal mer eller mindre beprövade metoder för behandling av redan existerande skador i hästens magslemhinna men också för att förebygga uppkomsten av nya magsår (Buchanan & Andrews, 2003; Orsini *et al.*, 2003; Videla & Andrews, 2009). Att döma av resultat i olika studier verkar ändå omeprazol vara ett mycket effektivt alternativ eftersom magsåren hos en stor andel av de hästar som ingår i studierna förbättras eller läks av helt (Nieto *et al.*, 2002; Orsini *et al.*, 2003).

Eftersom omeprazol endast har förekommit som oral pasta i ett alkaliskt medium (GastroGard) på marknaden under en lång tid är det svårt att få en tydlig bild av vilket administrationsätt och vilken beredningsform som är mest effektiv. Olicensierade preparat som använts i studier och är framställda på olika sätt kan ha egenskaper som skiljer sig åt vilket gör dem svåra att jämföra med varandra. I studier har omeprazol både som pulver i alkaliskt medium och som enterogranulat varit mycket effektiva vid sina rekommenderade doser på 4 respektive 1 mg/kg kroppsvikt (Birkmann *et al.*, 2014). Det skulle vara en fördel om en mindre dos omeprazol kan

användas i varje giva om det istället går att höja biotillgängligheten genom exempelvis enterogranulat. Det verkar däremot krävas ytterligare forskning inom detta område eftersom de studier som hittills gjorts vid jämförelse av behandling med oral pasta i alkaliskt medium och enterogranulat vid olika doseringar har gett blandade resultat. Det enteriska höljet som använts i studier har ännu inte visat sig vara tillräckligt effektivt för att höja biotillgängligheten väsentligt och kanske är det något som kan arbetas vidare på för att förbättra.

Det kan vara bra med ett större urval av administrationssätt och beredningsformer eftersom de verkar ha olika bra effekt på olika individer. Intravenös administration verkar vara ett bra alternativ för hästar som har problem med att ta orala läkemedel men även i akutfall då effekt behöver uppnås så fort som möjligt (Andrews *et al.*, 2006). I dessa fall skulle en startdos intravenöst kunna övervägas för att få en snabbare effekt och sedan övergå till oral administrering. Orala administrationssätt är praktiska eftersom djurägaren själv kan ge läkemedlet till hästen och då behandlingstiden oftast är lång är det utvecklingen av dessa typer av preparat som det bör fokuseras mest på. Omeprazol har också fördelen att det bara behöver administreras en gång om dagen jämfört med andra antiulcerösa substanser (Orsini *et al.*, 2003).

Omeprazol har dessutom visat skillnad i effektivitet beroende på vilken typ av magsår hästen har (Sykes *et al.*, 2014bcd). I senare studier har uppmärksamheten ökat för skillnader mellan ulcus i magsäckens kutana del och i körtelslemhinnan. Fokus har ofta legat på kutana magsår eftersom de är vanligast förekommande men det bör även tas reda på mer om magsår i körtelslemhinnan eftersom riskfaktorerna här är mer oklara och behandlingsresponsen med omeprazol är sämre. Det medför att behandling både farmakologiskt och genom fysiska förändringar försvåras väsentligt. Kanske kan predisponering för magsår i körtelslemhinnan även ha genetisk och immunologisk bakgrund. Det bör läggas stor vikt på att det ställs rätt diagnos genom en noggrann gastroskopi för att veta hur behandlingen ska läggas upp på bästa sätt.

Det kan tänkas att tidpunkten för administrering av omeprazol har betydelse vid behandling eftersom hästen utsätts för störst risk för uppkomst av magsår under fysisk träning och att det därför skulle vara av betydelse att ha maximal effekt av läkemedlet under det tidsintervallet. Enligt studier gjorda av Sykes *et al.* (2014b) verkar det dock inte finnas någon fördel beroende på vilken tid på dygnet omeprazol administreras. Detta tycks anmärkningsvärt eftersom Merritt *et al.* (2003) har resultat som pekar på att den syrahämmande effekten av omeprazol är kortare än tidigare studier visat. Eftersom kutana magsår påstås uppkomma framförallt vid träning (Hammond *et al.*, 1986, Dionne *et al.*, 2003) kan det tyckas logiskt att en bättre respons på omeprazol därför bör erhållas om substansen utövar sin största effekt just under denna tid, vilket alltså inte har kunnat bekräftas. Det kan behövas ytterligare studier för att undersöka denna teori noggrannare.

Om hästen inte svarar på behandlingen skulle det kunna bero på den individuella variationen i hur bra upptagsförmågan är i tarmen. Då inga allvarliga bieffekter har kunnat påvisas, trots förhöjda doser omeprazol upp till 10 gånger den normala dosen (Plue *et al.*, 1999), skulle det kanske kunna vara ett alternativ att höja dosen hos individer som svarar dåligt på behandling. Intravenös administrering kan även övervägas för att få tillräcklig effekt. Det verkar däremot behövas ytterligare forskning på hur behandling med omeprazol genom påverkan på

gastrointestinalt pH kan påverka hästens metabolism, njurfunktion och oönskad tillväxt av bakterier eftersom det fortfarande finns osäkerheter angående eventuella bieffekter.

Enligt Andrews *et al.* (1999) är det en hög risk för återfall efter avslutad behandling med omeprazol om de riskfaktorer som är predisponerande för magsår inte minimeras. Det är antagligen mindre risk att hästar som tas ur träning från kapplöpningsbanan får återfall än de som fortsätter i träning eftersom den hårda fysiska träningen oftast upphör. Bäst resultat för läkning har erhållits då omeprazolbehandling har kombinerats med förändringar i hästens skötsel och utfodring (Birkmann *et al.*, 2014). Det mest gynnsamma i längden, både för häst och ägare, skulle alltså vara om det går att göra förändringar i hästens miljö, foder och träning så att den utsätts för mindre stress och en minskad exponering för saltsyra på magslemhinnan. Detta skulle på sikt bli mer ekonomiskt och praktiskt fördelaktigt för hästägaren då hästen blir friskare, mer harmonisk och kan prestera bättre. Om hästen redan har allvarliga magsår, exempelvis hästar som kommer direkt från kapplöpningsbanan, eller om det inte går att förändra hästens hållningssätt, kan det vara en god idé att genomföra en behandling med ett omeprazolpreparat för att få skadorna att läka. Behandling med omeprazol skulle eventuellt vara ett alternativ att använda tillfälligt under en kortare period då det förväntas att hästen utsätts för onormalt mycket stress eller en större exponering för saltsyra på magslemhinnan. Exempelvis vid transport, innan operation då hästen ska svältas, inför tävlingar där karensreglerna tillåter det eller vid flytt till ett nytt stall.

Karenstiden vid tävling för preparat som innehåller omeprazol skiljer sig mellan olika länder. På Svenska Ridsportförbundets hemsida om karenstider för tävlingshästar (2014) står det att den i Sverige är 96 timmar. Att omeprazol inte förbättrar hästens naturliga prestationsförmåga utan endast återställer den till normal nivå skulle vara ett argument för att överväga att tillåta det i tävlingsssammanhang. Det handlar i detta fall även om en djurskyddsfråga där det eftersträvas att hästarna ska vara så friska och välmående som möjligt vilket omeprazol skulle kunna bidra till. Ett motargument till detta skulle istället vara att hästen bör vara i tävlingsmässigt skick för att få delta vilket inte ska döljas av att hästen går på läkemedelsbehandling.

Eftersom företaget som tillverkar GastroGard har haft patent på marknaden under lång tid har det varit dyrt att behandla hästar med omeprazol vilket kan ha orsakat en motvilja att använda sig av denna behandlingsmetod. Vid behandling av magsår bara under en månad ligger kostnaden på flera tusen och det hindrar heller inte magsåren från att komma tillbaka då behandlingstiden är över vilket medför att behandlingen varit förgäves och en längre förebyggande behandling med omeprazol kan ofta vara ekonomiskt ohållbart. Den svenska patenttiden för GastroGard löper däremot ut inom kort. Då nya och billigare preparat kan komma ut på marknaden och konkurrera med GastroGard kan det eventuellt leda till en ökad och mer spridd användning av omeprazol på häst. Det är framförallt en fördel för konsumenterna att det kan komma ut billigare preparat på marknaden eftersom det blir mer tillgängligt för allmänheten då behandlingskostnaderna sänks. En nackdel kan vara att djurägare tar till farmakologisk behandling direkt istället för att prioritera hästens miljö, foder- och livskvalitet. Uppkomsten av magsår kan ofta hindras genom behandling med omeprazol men det finns många andra hälsoaspekter att ta hänsyn till hos hästar som lever i en stressig miljö,

inte minst hästens psykiska välmående. Om en häst går på långtidsbehandling med omeprazol kanske de faktorer som påverkar hästen negativt ignoreras och de kan eventuellt ge upphov till andra lidanden utöver magsår.

Slutsats

Sammanfattningsvis verkar omeprazol vara ett bra sätt att farmakologiskt behandla kutana magsår på häst och det som framförallt tycks tala emot behandling med omeprazol är kostnaden. Det preparat (GastroGard) och den dosering (4 mg/kg kroppsvikt) som idag finns på den svenska marknaden har visat sig mycket effektiv för avläkning av magsår hos häst. Det tycks däremot behövas ytterligare forskning på hur magsår i körtelslemhinnan optimalt ska behandlas samt hur omeprazol kan påverka hästens metabolism och bakterieflora i mage och tarm. Om riskfaktorer som framkallar magsår hos hästen inte kan åtgärdas eller om den kräver akut förbättring kan både korttids- och långtidsbehandling med omeprazol rekommenderas. Vilken dos, behandlingstid och beredningsform som används bör baseras på en individuell bedömning av hästen genom gastroskopi där en uppskattning av ulcerationernas grad, lokalisering och förbättring genom uppföljande undersökningar kan göras. Mer forskning behövs dock på hur biotillgängligheten kan förbättras vid oral administrering och därmed sänka dosen och kostnaderna genom användning av exempelvis enterogranulat. Trots att omeprazol är ett effektivt hjälpmedel för att behandla magsår hos häst får de bakomliggande motiven inte förbises och hästhållningen bör därför ses över ordentligt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Andrews, F. M., Christine C. Jenkins, J. T. Blackford, Donita L. Frazier, S.-G. Olovsson, och H. Mattsson. (1992). Effect of Oral Omeprazole on Basal and Pentagastrin-Stimulated Gastric Secretion in Young Female Horses. *Equine Veterinary Journal*, 24: 80–83.
- Andrews, F. M., R. L. Sifferman, W. Bernard, F. E. Hughes, J. E. Holste, C. P. Daurio, R. Alva, och J. L. Cox. (1999). Efficacy of Omeprazole Paste in the Treatment and Prevention of Gastric Ulcers in Horses. *Equine Veterinary Journal*, 31: 81–86.
- Andrews, Frank M., Nicholas Frank, Carla S. Sommardahl, Benjamin R. Buchanan, Sarah B. Elliott, och Vern A. Allen. (2006) Effects of Intravenously Administrated Omeprazole on Gastric Juice pH and Gastric Ulcer Scores in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 20: 1202–1206.
- Bell, RJW, JK Kingston, TD Mogg, och NR Perkins. (2007a). The prevalence of gastric ulceration in racehorses in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 55: 13–18.
- Bell, RJW, TD Mogg, och JK Kingston. (2007b). Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: A review. *New Zealand Veterinary Journal*, 55: 1–12.
- Birkmann, K., H.k. Junge, E. Maischberger, M. Wehrli Eser, och C.c. Schwarzwald. (2014). Efficacy of Omeprazole Powder Paste or Enteric-Coated Formulation in Healing of Gastric Ulcers in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28: 925–933.
- Buchanan, Benjamin R., och Frank M. Andrews. (2003). Treatment and Prevention of Equine Gastric Ulcer Syndrome. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 19: 575–597.
- Campbell-Thompson, M. L., och A. M. Merritt. (1990). Basal and Pentagastrin-Stimulated Gastric Secretion in Young Horses. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 259: 1259–1266.
- Daurio, C. P., J. E. Holste, F. M. Andrews, A. M. Merritt, J. T. Blackford, F. Dolz, och D. R. Thompson. (1999). Effect of Omeprazole Paste on Gastric Acid Secretion in Horses. *Equine Veterinary Journal*, 31: 59–62.
- Dionne, Rachel M., Andre Vrins, Michele Y. Doucet, och Julie Pare. (2003). Gastric Ulcers in Standardbred Racehorses: Prevalence, Lesion Description, and Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17: 218–222.
- FASS (2013-12-03). *GastroGard*.
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20040607003718> (2015-03-06)
- Hammond, C. J., D. K. Mason, och K. L. Watkins. (1986). Gastric Ulceration in Mature Thoroughbred Horses. *Equine Veterinary Journal*, 18: 284–287.
- Hepburn, Richard. (2011). Gastric Ulceration in Horses. *In Practice*, 33: 116–124.
- Husted, L., L. C. Sanchez, S. N. Olsen, K. E. Baptiste, och A. M. Merritt. (2008). Effect of Paddock vs. Stall Housing on 24 Hour Gastric pH within the Proximal and Ventral Equine Stomach. *Equine Veterinary Journal*, 40: 337–341.
- Jenkins, Christine C., J. T. Blackford, F. Andrews, Donita L. Frazier, H. Mattsson, S.-G. Olovsson, och A. Peterson. (1992a). Duration of Antisecretory Effects of Oral Omeprazole in Horses with Chronic Gastric Cannulae. *Equine Veterinary Journal*, 24: 89–92.
- Jenkins, Christine C., Donita L. Frazier, J. T. Blackford, F. M. Andrews, H. Mattsson, S.-G. Olovsson, och Margaret McCleod. (1992b). Pharmacokinetics and Antisecretory Effects of Intravenous Omeprazole in Horses. *Equine Veterinary Journal*, 24: 84–88.

- Lind, T., C. Cederberg, G. Ekenved, U. Haglund, och L. Olbe. (1983). Effect of Omeprazole--a Gastric Proton Pump Inhibitor--on Pentagastrin Stimulated Acid Secretion in Man. *Gut*, 24: 270–276.
- Lorenzo-Figueras, Mireia, och Alfred M. Merritt. (2002). Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 63: 1481–1487.
- Luthersson, N., K. Hou Nielsen, P. Harris, och T. D. H. Parkin. (2009). Risk Factors Associated with Equine Gastric Ulceration Syndrome (EGUS) in 201 Horses in Denmark. *Equine Veterinary Journal*, 41: 625–630.
- MacAllister, C. G. (1999). A Review of Medical Treatment for Peptic Ulcer Disease. *Equine Veterinary Journal*, 31: 45–49.
- Mélo, Stephânia Katurchi Mendes, Tito Alves Santiago, Thaisa de Lima Duarte, José Mário Girão Abreu, Helena Emília Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso, och Hélio Cordeiro Manso Filho. (2014). A Proton-Pump Inhibitor Modifies the Concentration of Digestion Biomarkers in Healthy Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34: 1318–1323.
- Merritt, A. M., L. C. Sanchez, J. A. Burrow, M. Church, och S. Ludzia. (2003). Effect of GastroGard and Three Compounded Oral Omeprazole Preparations on 24 H Intragastric pH in Gastrically Cannulated Mature Horses. *Equine Veterinary Journal*, 35: 691–695.
- Murray, M. J. (1992). Review Article: Aetiopathogenesis and Treatment of Peptic Ulcer in the Horse: A Comparative Review. *Equine Veterinary Journal*, 24: 63–74.
- Murray, M. J., Carolyn Grodinsky, C. W. Anderson, P. F. Radue, och G. R. Schmidt. (1989). Gastric Ulcers in Horses: A Comparison of Endoscopic Findings in Horses with and without Clinical Signs. *Equine Veterinary Journal*, 21: 68–72.
- Nieto, J. E., S. J. Spier, L. van Hoogmoed, F. Pipers, B. Timmerman, och J. R. Snyder. (2001). Comparison of Omeprazole and Cimetidine in Healing of Gastric Ulcers and Prevention of Recurrence in Horses. *Equine Veterinary Education*, 13: 260–264.
- Nieto, Jorge E., Sharon Spier, Frank S. Pipers, Scott Stanley, Monica R. Aleman, Donald C. Smith, och Jack R. Snyder. (2002). Comparison of paste and suspension formulations of omeprazole in the healing of gastric ulcers in racehorses in active training. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221: 1139–1143.
- Orsini, James A., Marie Haddock, Lynne Stine, Eileen K. Sullivan, Tara S. Rabuffo, och Gary Smith. (2003). Odds of moderate or severe gastric ulceration in racehorses receiving antiulcer medications. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223: 336–339.
- Plue, R. E., H. G. Wall, C. Daurio, D. K. Attebery, J. L. Cox, och D. H. Wallace. (1999). Safety of Omeprazole Paste in Foals and Mature Horses. *Equine Veterinary Journal*, 31: 63–66.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). The gastrointestinal tract. I: Hyde, M. & Mortimer, A. (red), *Rang and Dale's pharmacology*. Sjunde upplagan. London: Churchill Livingstone, 360-371.
- Svenska Ridsportförbundet (2014-12-30). *Karenstider för läkemedel till häst*.
<http://www3.ridsport.se/Tavling/Dopning/Karenstidslistor/Karenstider-for-lakemedel/> (2015-03-06)
- Sykes, B. W., och J. M. Jokisalo. (2014). Rethinking Equine Gastric Ulcer Syndrome: Part 1- Terminology, Clinical Signs and Diagnosis. *Equine Veterinary Education*, 26: 543–547.

- Sykes, B., och J. M. Jokisalo. (2015). Rethinking Equine Gastric Ulcer Syndrome: Part 3 – Equine Glandular Gastric Ulcer Syndrome (EGGUS). *Equine Veterinary Education*. doi:10.1111/eve.12287. 2015-02-16
- Sykes, B. W., K. M. Sykes, och G. D. Hallowell. (2014b). A Comparison between Pre- and Post Exercise Administration of Omeprazole in the Treatment of Equine Gastric Ulcer Syndrome: A Blinded, Randomised, Clinical Trial. *Equine Veterinary Journal*, 46: 422–426.
- Sykes, B. W., K. M. Sykes, och G. D. Hallowell. (2014c). A Comparison of Two Doses of Omeprazole in the Treatment of Equine Gastric Ulcer Syndrome: A Blinded, Randomised, Clinical Trial. *Equine Veterinary Journal*, 46: 416–421.
- Sykes, B. W., K. M. Sykes, och G. D. Hallowell. (2014d). A Comparison of Three Doses of Omeprazole in the Treatment of Equine Gastric Ulcer Syndrome: A Blinded, Randomised, Dose–response Clinical Trial. *Equine Veterinary Journal*. doi:10.1111/evj.12287. 2015-03-05
- Sykes, B. W., C. Underwood, C. M. McGowan, och P. C. Mills. (2014a). Pharmacokinetics of Intravenous, Plain Oral and Enteric-Coated Oral Omeprazole in the Horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. doi:10.1111/jvp.12169. 2015-02-23
- Sykes, B. W., C. Underwood, C. M. McGowan, och P. C. Mills. (2015). The Effect of Feeding on the Pharmacokinetic Variables of Two Commercially Available Formulations of Omeprazole. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. doi:10.1111/jvp.12210. 2015-02-23
- Tamzali, Y., C. Marguet, N. Priymenko, och F. Lyazrhi. (2011). Prevalence of Gastric Ulcer Syndrome in High-Level Endurance Horses. *Equine Veterinary Journal*, 43: 141–144.
- Vatistas, N. J., R. L. Sifferman, J. Holste, J. L. Cox, G. Pinalto, och K. T. Schultz. (1999). Induction and Maintenance of Gastric Ulceration in Horses in Simulated Race Training. *Equine Veterinary Journal*, 31: 40–44.
- Videla, Ricardo, och Frank M. Andrews. (2009). New Perspectives in Equine Gastric Ulcer Syndrome. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 25: 283–301.