

Johanna Penttinen ja Olli Mäkelä

Hevosen osteoartriitin lääkehoito

Osa 2: systeeminen hoito

Medical treatment of osteoarthritis in the horse

Part 2: systemic treatment

YHTEENVETO

Ontumavikojen hoito muodostaa merkittävän osan hevospraktikon työsarasta. Osteoartriitti on hevosella tyypillinen ontuman aiheuttaja. Osteoartriitin hoitoon voidaan nivelensisäisen hoidon sijaan valita myös systeeminen lääkehoito. Kirjoituksen toisessa osassa käsitellään tulehduskipulääkkeiden, hyaluronihapon, polysulfatoitun glykosaminoglykaanin, pentosaanipolysulfaatin, tiludronaatin ja glukosamiinin käyttöä hevosen osteoartriitin hoidossa.

SUMMARY

The treatment of osteoarthritis is an important part of equine practice. In selected cases, systemic therapy may be preferred over the use of intra-articular medications. In the second part of the article, we review the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, hyaluronic acid, polysulfated glycosaminoglycan, pentosan polysulphate, tiludronate, and glucosamine.

JOHDANTO

Ontumaviat ovat hevosilla erittäin yleisiä¹⁻² ja osteoartriitin hoito on merkittävä osa ontumapraktiikkaa. Nivelensisäinen lääkitys on usein ensisijainen hoito osteoartriitissa.³⁻⁴ Osteoartriitin systeemiseen lääkehoitoon nivelensisäisen hoidon sijaan voidaan päätyä esimerkiksi silloin, kun hoidettavia niveliä on useita. Systeemihoidon etuna on lääkkeen annon helppous ja nivelinfektion riskin välttäminen. Systeemihoidolla ei toisaalta välttämättä saavuteta yhtä tehokasta hoitovastetta kuin nivelensisäisellä hoidolla. Osteoartriitin systeemisten lääkehoitojen tehosta ollaan usein vahvasti eri mieltä ja henkilökohtaiset kokemukset vaikuttavat suuresti praktikoiden hoitokäytäntöihin. Tässä kirjoituksen toisessa osassa käsitellään hevosen osteoartriitin systeemistä lääkehoitoa.

TULEHDUSKIPULÄÄKKEET

Eikosanoidit (prostaglandiinit, leukotrieenit ja tromboksaanit)

ovat keskeisiä tulehduksen välittäjäaineita, joita muodostuu solukalvoilla olevasta arakidonihaposta (kuva 1). Osteoartriitin kannalta keskeisimmän eikosanoidin, prostaglandiini E2:n (PGE2) määrän on todettu olevan koholla tulehtuneessa nivelessä ja se on mukana aiheuttamassa osteoartriitin rustovaurioita.⁵⁻⁸ Tulehduskipulääkkeet ovat aineita, jotka vaikuttavat syklo-oksigenaasi-entsyymien (COX-1 ja COX-2) inhibition kautta eikosanoidien synteesiä hillitsevästi ja lieventävät näin tulehdusreaktiota. Tulehduskipulääkkeillä on todennäköisesti myös muita, vielä osittain tuntemattomia vaikutusmekanismeja.⁹ Tulehduskipulääkkeet kumuloituvat alhaisen pH:nsa ansiosta tulehduseritteeseen, minkä takia niiden vaikutus on tehokkaampi ja kestää pidempään kuin puoliintumisaika plasmassa antaisi olettaa.¹⁰⁻¹¹ Tulehduskipulääkkeiden teho PGE2-synteesiä estävänä ja osteoartriitin oireita lievittävänä lääkityksenä on todettu useassa tutkimuksessa.^{7,12-14}

Tulehduskipulääkkeiden raportoituja haittavaikutuksia hevosilla

YDINKOHDAT:

- Osteoartriitti on hevosella yleinen sairaus.
- Hevosen osteoartriitin systeemisiin hoitovaihtoehtoihin kuuluvat merkittävimpinä tulehduskipulääkkeet, hyaluronihappo, polysulfatoitu glykosaminoglykaani, pentosaanipolysulfaatti, tiludronaatti sekä glukosamiini ja kondroitiinisulfaatti.

ovat mahahaavaumat, munuaisvauriot ja paksusuolen tulehdus.¹⁵⁻¹⁷ Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutukset hevosilla ovat harvinaisia käytettäessä suositusannoksia.¹¹ Suositusannoksia ei tule ylittää eikä eri tulehduskipulääkkeitä käyttää samanaikaisesti.¹⁶ Tulehduskipulääkkeillä saattaa olla nivelrustolle haitallisia vaikutuksia,^{15,18-19} mutta riittävän näytön puuttuessa ja lukuisten tutkimusten osoittamien hyötyjen vuoksi^{7,12-14,20-22} tulehduskipulääkkeiden käyttö hevosen osteoartriitin hoidossa lienee edelleen perusteltua.

Fluniksiinimeglumiini (fluniksii-

ni) on Suomessa laajalti käytetty tulehduskipulääke hevospraktiikassa. Fluniksiinin tehoa ähkykivun hoidossa pidetään kiistattona²³⁻²⁵ ja sen teho ortopedisten sairauksien hoidossa on myös hyvä.²⁶⁻²⁸ Fluniksiini imeytyy hyvin suun kautta annosteltuna.²⁹ Fluniksiinin suositusannos ortopedisen kivun hoidossa on 1,1 mg/kg kerran vuorokaudessa.³⁰ Lihaksensisäisesti annettuna fluniksiinin on raportoitu aiheuttavan turvotusta injektiokohdassa.¹¹ Lihaksensisäisen fluniksiini-injektion on todettu olevan potentoivana tekijänä klostridimyonekroositapauksissa hevosilla.³¹ Edellä mainituista syistä fluniksiinia ei tulisi antaa hevoselle lihaksensisäisesti.¹⁵ Suomessa on saatavilla useita fluniksiinivalmisteita sekä suonensisäisesti että suun kautta annettavaksi. Injektiovalmisteita voidaan tarvittaessa käyttää myös suun kautta.²⁹

Meloksikaami on hevospraktiikassa nimenomaan ortopedisten ongelmien hoitoon suositeltu tulehduskipulääke. Meloksikaamilla on COX-2-selektiivisempi vaikutus kuin monilla muilla tulehduskipulääkkeillä.¹³ COX-2 on tulehduksen indusoima entsyymi, kun taas COX-1 on vastuussa elimistön normaalitoimintoihin tarvittavien prostaglandiinien tuottamisesta. Vaikka COX-2-selektiivisyyden voidaan ajatella olevan toivottu ominaisuus tulehduskipulääkkeessä, selkeää näyttöä COX-2-selektiivisyyden eduista ei ole. Meloksikaamin suositusannos on 0,6 mg/kg suonensisäisesti tai suun kautta kerran vuorokaudessa. Suomessa hevosille on saatavilla suonensisäisesti ja suun kautta annettavat valmisteet.

Karprofeenillä on suhteellisen heikko COX-inhibitiovaikutus mutta hyvä anti-inflammatorinen teho.^{21,32-33} Karprofeenin on todettu hevosien rustosoluviljelmässä vähentävän PGE2-pitoisuutta ja lisäävän kondrosyyttien proteoglykaanituotantoa, minkä takia sitä

pidetään kondroprotektiivisena elirustoa suojaavana tulehduskipulääkkeenä.²¹⁻²² Karprofeeniä voidaan juuri heikon COX-inhibition takia pitää turvallisempina kuin voimakkaamman COX-inhibition omaavia tulehduskipulääkkeitä²¹ ja rustoa suojaavan ominaisuutensa takia karprofeeni saattaa olla tulevaisuudessa ensisijainen tulehduskipulääkevalinta osteoartriitin hoidossa hevosella.¹⁵ Karprofeenin suositusannos hevoselle on 0,7 mg/kg suonensisäisesti kerran vuorokaudessa.¹⁸ Suun kautta annettaessa on käytetty annosta 1,4 mg/kg kerran vuorokaudessa.¹⁵ Suomessa karprofeeniä ei ole saatavilla valmisteena, jolla olisi indikaatio hevosien hoitoon.

Ketoprofeenilla on hyvä ortopedistä kipua lievittävä vaikutus.³⁴ Ketoprofeenin suositusannos hevoselle on 2,2 mg/kg kerran vuorokaudessa. Tutkimuksissa ketoprofeeniä on käytetty myös annoksella 3,6 mg/kg, jolloin on saatu parempi kipua poistava vaikutus ilman haittavaikutuksia.³⁴ MacAllisterin ym. tutkimuksessa ketoprofeenilla todettiin olleen vähemmän haittavaikutuksia kuin fenyylibutatsonilla ja fluniksiinilla.³⁵ Owensin ym. tutkimuksissa ketoprofeenilla ei kuitenkaan ollut yhtä hyvää analgeettista vaikutusta kuin fenyylibutatsonilla.⁷ Ketoprofeeniä on Suomessa saatavilla hevoselle suonensisäisesti annettavana valmisteena.

Vedaprofeenin farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa on tutkittu hevosilla³⁶, mutta kliinisiä tutkimuksia tehosta osteoartriitin hoidossa hevosilla ei ole julkaistu. Koirilla tehdyssä tutkimuksessa vedaprofeeni osoittautui kohtalaisen hyvin siedetyksi ja tehokkaaksi tulehduskipulääkkeeksi.³⁷ Vedaprofeenin aloitusannos on 2 mg/kg ja ylläpitoannos 1 mg/kg suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Sitä on Suomessa saatavilla hevosille myyntiluvallisena suun kautta annettavana valmisteena.

Naprokseenia on hevosilla tutkittu erityisesti lihasperäisen kivun hoidossa. Sen tehoa ortopedisen kivun lievittämisessä pidetään hyvänä. Naprokseenin ohjeannos hevosille on 10 mg/kg kerran vuorokaudessa suun kautta annettuna.¹¹ Naprokseenia ei ole Suomessa saatavilla hevosille myyntiluvallisena valmisteena.

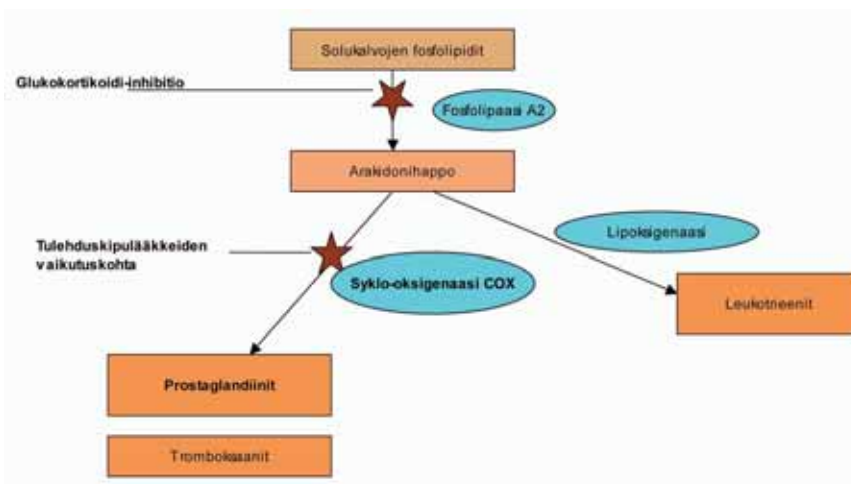
Mefenaamihapon tiedetään imeytyvän hevosille suun kautta annettuna.³⁸ Vaikkei mefenaamihapon käytöstä hevosille tiedäksemme ole muuta tutkittua tietoa, on sitä Suomessa käytetty niin sanottuna off label -hoitona.

Fenyylibutatsoni on maailmalla edelleen laajalti käytössä mutta Suomessa sen käyttö hevosille on kielletty.

HYALURONIHAPPO

Hyaluronihappo on sulfatoimaton glykosaminoglykaani, jolla on suuri molekyylipaino ja jota muodostuu nivelkalvolla, rustosoluissa ja fibroplasteissa. Se on tärkeä nivelruston ja nivelnesteen rakenneosa. Hyaluronihappo toimii muun muassa rustopintojen liukasteena ja nivelpintojen iskunvaimentajana.^{3,5,39} Osteoartriitissa hyaluronihapon määrä vähenee.⁴⁰⁻⁴¹ Hyaluronihapon nivelensisäistä käyttöä on käsitelty artikkelin ensimmäisessä osassa.

Hyaluronihappoa voidaan käyttää systeemisesti suonensisäisesti tai suun kautta annettuna. Suonensisäisesti annettuna sen on todettu vähentävän niveltulehdusta ylläpitäviä entsyymejä, vähentävän kliinisiä oireita, pienentävän prostaglandiinin pitoisuutta nivelessä sekä vähentävän tulehdusmuutoksia nivelkalvolla.⁴² Vaikutuksen mekanismi on epäselvä. Useista nivelen ulkopuolisista soluista on löydetty hyaluronihapporeseptoreita, mikä voi olla osaselytyksenä systeemisesti annetun hyaluronihapon vaikutukselle.⁴³ Vaikutus saattaa välittyä hyvin verisuonite-



KUVA 1.

Kaavio tulehduksen arakidonihappojohdannaisten välittäjäaineiden synnystä ja niiden inhibitiosta.

tun synovian kautta. Kilpailevilla vinttikoirilla suonensisäisen hyaluronihapon käytöstä on raportoitu hyviä tuloksia artriitin ja synoviitin hoidossa.⁴⁴ Kliininen näkemys on, että hyaluronihapon käytöllä saadaan parempia tuloksia akuuteissa lievissä synoviiteissa kuin pidemmälle edenneessä osteoartriitissa. Suun kautta annettavalla hyaluronihappovalmisteella on saatu hyviä tuloksia irtopalaleikkauksen jälkeisen kinnernivelen effuusion vähentämisessä,⁴⁵ mutta tuotetta ei vielä ole Suomen markkinoilla.

POLYSULFATOITU GLYKOSAMIINIGLYKAANI (PSGAG)

PSGAG on puolisynteettinen ruston glykosaminoglykaaneja muistuttava aine, jolla in vitro -tutkimuksissa on todettu olevan PGE₂-synteesiä hillitsevä ja kondrosyyttien proteoglykaanituotantoa stimuloiva vaikutus.⁴⁶⁻⁴⁷ PSGAG:n nivelensisäistä käyttöä hevosien osteoartriitin hoidossa on käsitelty kirjoituksen ensimmäisessä osassa.

Polysulfatoitua glykosaminoglykaania on saatavilla lihaksensisäisesti annettavana injektiona. Valmistajan suosittelema annos hevoselle on 500 mg lihakseen neljän vuorokauden välein enin-

tään seitsemän kertaa. Erään tutkimuksen mukaan pitoisuuksia, joilla todettiin hyötyvaikutuksia rustosoluviljelmämalleissa, ei saavuteta systeemillä antotavalla.⁴⁶ Toisessa kliinisessä tutkimuksessa PSGAG-hoidolla ei saatu merkittävää hoitovastetta.⁴⁸ Vaikka Yhdysvalloissa tehdyssä kyselytutkimuksessa eläinlääkärit arvioivat aineen kohtalaisen tehokkaaksi hevosien osteoartriitin hoidossa,⁴⁹ systeemisen PSGAG:n tehosta on hyvin vähän tieteellistä näyttöä.

PENTOSAANI-POLYSULFAATTI

Pentosaanipolysulfaatti on syntetttinen, nivelrustoa suojaavien lääkeaineiden ryhmään kuuluva aine. Sillä on antitromboottinen ja heikko anti-inflammatorinen vaikutus. Se vähentää tulehduksen välittäjäaineiden synteesiä ja lisää hyaluronihappo- ja proteoglykaanisynteesiä.^{47,50-51} Pentosaanipolysulfaatin käyttöä hevosilla on tutkittu, mutta julkaistuja kliinisiä tutkimuksia ei ole. Sen suositusannos hevoselle on 2–3 mg/kg lihakseen kerran viikossa neljän viikon ajan. Muilla eläinlajeilla tehdyissä tutkimuksissa pentosaanipolysulfaatin hyötyvaikutus on osoitettu vaihtelevilla annoksilla; Golding

ja Ghosh raportoivat aineen rustoa suojaavasta vaikutuksesta kaniineilla vasta annoksella 10 mg/kg joka toinen vuorokausi annettuna, kun taas Rogachefskyn ym. tutkimuksessa vastaava vaikutus koirilla saatiin aikaan annoksilla 2 mg/kg kerran viikossa annettuna.⁵²⁻⁵³ Pentosaanipolysulfaattia on käytetty alkavan tai lievän osteoartriitin hoidossa varsinkin silloin, kun hoidetaan useita niveliä yhtä aikaa. Haittavaikutuksena on raportoitu trombosytopenia.⁵⁴ Pentosaanipolysulfaatin antitromboottisen vaikutuksen takia sitä ei suositella käytettäväksi tilanteissa, joissa verenpuutteen riski on lisääntynyt, kuten leikkausten yhteydessä.⁵⁰ Suomessa ei ole saatavilla hevosille myyntiluvallista pentosaanipolysulfaattivalmistetta.

TILUDRONAATTI

Tiludronaatti kuuluu bisfosfonaatteihin, jotka inhiboivat osteoklastiaktiiviteettia luussa.⁵⁵ Bisfosfonaatteja käytetään ihmisillä osteoporoosin hoidossa. Bisfosfonaateista tiludronaatti on käytössä vain hevosilla. Tutkimukset viittaavat tiludronaatin antiresorptiiviseen vaikutukseen,⁵⁶ mutta kliinisestä tehosta hevosilla ei juuri ole julkaistuja tieteellisiä tutkimuksia. Sädeluuntuman hoidossa tiludronaattilla saatiin kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa hyviä tuloksia.⁵⁷ Tuoreessa tutkimuksessa saatiin lupaavia tuloksia myös rinta- ja lannerangan osteoartriitin hoidossa hevosilla.⁵⁸ Tiludronaatti voi aiheuttaa haittavaikutuksina ähkyoireita ja ohimenevää hypokalsemiaa. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu kliinisesti merkittäviä haittoja.⁵⁶ Tiludronaatin suositusannos on 1 mg/kg hitaana suonensisäisenä infuusiona. Kirjoittajat ovat laimentaneet tiludronaatin kokonaisannoksen litraan fysiologista natriumkloridiliuosta ja antaneet lääkkeen hitaana suonensisäisenä infuusiona noin 45 mi-

nuutin kuluessa. Lääkkeen annon yhteydessä hevoset ovat saaneet detomidiinia 0,01 mg/kg ja fluniksiinia 1,1 mg/kg suonensisäisesti. Jos tiludronaattia aiotaan käyttää toistuvasti, on huomionarvoista, että bisfosfanaattien pitkäaikaisvaikutuksia ei vielä tunneta.⁵⁹

GLUKOSAMIINI JA KONDROITIINISULFAATTI

Glukosamiini ja kondroitiinisulfaatti ovat ravintolisiä, joiden tehoa ei ole osoitettu lääkkeitä vaaditulla tavalla. Niiden vaikutusmekanismit eivät ole täysin selvillä.⁶⁰ Glukosamiinia käytetään ihmisillä ja seuraeläimillä osteoartriitin hoidossa. Hevosille on olemassa suun kautta annettava glukosamiinia ja kondroitiinisulfaattia sisältäviä valmisteita. Glukosamiini on glykosaminoglykaanien rakennosa ja aiemmin sen ajateltiin toimivan ruston rakennusaineena rustovaurion paranemisprosessissa. Tutkimuksissa glukosamiinilla on kuitenkin havaittu lähinnä anti-inflammatorisia vaikutuksia. In vitro -tutkimuksissa glukosamiinin on todettu hillitsevän tulehduksen välittäjäaineiden synteisiä ja MMP-aktivaatiota hevosien rustosoluviljelmässä.⁶¹⁻⁶² Monet in vitro -tutkimukset on kuitenkin tehty niin korkeilla lääkeainepitoisuuksilla, ettei niitä voida nykyisillä suositusannoksilla (glukosamiini 22 mg/kg ja kondroitiinisulfaatti 8,8 mg/kg) saavuttaa in vivo. Kliinisiä tutkimuksia glukosamiinin ja kondroitiinisulfaatin käytöstä hevosilla on julkaistu hyvin vähän.

KIRJALLISUUS

- Rossdale PD, Hopes R, Wingfield Digby NJ, Offord K. Epidemiological study of wastage among racehorses 1982 and 1983. *Vet Rec.* 1985;116:66–9.
- Jeffcott LB, Rossdale PD, Freestone J, Frank CJ, Towers-Clark PF. An assessment of wastage in thoroughbred racing from conception to 4 years of age. *Equine Vet J.* 1982;14:185–98.
- Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intra-articular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:226–42.
- Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:609–26.
- Caron JP. Osteoarthritis. Kirjassa: Ross MW, Dyson SJ. *Diagnosis and management of lameness in the horse.* 1. painos. Saunders 2003, 572–91.
- Gibson KT, Hodge H, Whitem T. Inflammatory mediators in equine synovial fluid. *Aust Vet J.* 1996;73:148–51.
- Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML, Prescott-Mathews JS. Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. *Am J Vet Res.* 1996;57:866–74.
- Spiers S, May SA, Bennett D, Edwards GB. Cellular sources of proteolytic enzymes in equine joints. *Equine Vet J.* 1994;26:43–7.
- Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1989; suppl 3:163–70.
- Owens JG, Kamerling SG, Barker SA. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses and horses with acute synovitis. *J Vet Pharmacol Therap.* 1995;18:187–95.
- Lees P, Higgins AJ. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Vet J.* 1985;17:83–96.
- Toutain P-L, Cester CC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint. *Am J Vet Res.* 2004;65:1533–41.
- Moses VS, Hardy J, Bertone AL, Weisbrode SE. Effects of anti-inflammatory drugs on lipopolysaccharide-challenged and -unchallenged equine synovial explants. *Am J Vet Res.* 2001;62:54–60.
- Lees P, Higgins AJ. Flunixin inhibits prostaglandin production in equine inflammation. *Res Vet Sci.* 1984;37:347–9.
- Goodrich LR, Nixon AJ. Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *Vet J.* 2006;171:51–69.
- Reed SK, Messer NT, Tessman RK, Keegan KG. Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *Am J Vet Res.* 2006;67:398–402.
- Karcher LF, Dill SG, Anderson WI, King JM. Right dorsal colitis. *J Vet Intern Med.* 1990;4:247–53.
- Caron JP, Genovese RL. Principles and practices of joint disease treatment. Kirjassa: Ross MW, Dyson SJ. *Diagnosis and management of lameness in the horse.* 1. painos. Saunders. 2003, 746–64.
- Dingle JT. Prostaglandins in human cartilage metabolism. *J Lipid Mediat.* 1993;6:303–12.
- Fradette M-E, Celeste C, Richard H, Beauchamp G, Laverty S. Effects of continuous oral administration of phenylbutazone on biomarkers of cartilage and bone metabolism in horses. *Am J Vet Res.* 2007;68:128–33.
- Armstrong S, Lees P. Effects of R and S enantiomers and a racemic mixture of carprofen on the production and release of proteoglycan and prostaglandin E2 from equine chondrocytes and cartilage explants. *Am J Vet Res.* 1999;60:98–104.
- Frean SP, Abraham LA, Lees P. In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res Vet Sci.* 1999;67:183–90.
- Gerdemann R, Deegen E, Kietzmann M, Venner M. Effect of flunixin meglumine on plasma prostanoid concentrations in horses with colic in the perioperative period. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1997;104:365–8.
- Semrad SD, Hardee GE, Hardee MM, Moore JN. Low dose flunixin meglumine: effects on eicosanoid production and clinical signs induced by experimental endotoxaemia in horses. *Equine Vet J.* 1987;19:201–6.
- Lowe JE, Sellers AF, Brondum J. Equine pelvic flexure impaction. A model used to evaluate motor events and compare drug response. *Cornell Vet.* 1980;70:401–12.
- Erkert RS, MacAllister CG, Payton ME, Clarke CR. Use of force plate analysis to compare the analgesic effects of intravenous administration of phenylbutazone and flunixin meglumine in horses with navicular syndrome. *Am J Vet Res.* 2005;66:284–8.
- Kallings P, Johnston C, Drevemo S. Effects of flunixin on movement and performance of standardbred trotters on the track. *Equine Vet J Suppl.* 1999;30:270–3.
- Hamm D, Turchi P, Johnson JC, Lockwood PW, Thompson KC, Katz T. Determination of an effective dose of eltenac and its comparison with that of flunixin meglumine in horses after experimentally induced carpalitis. *Am J Vet Res.* 1997;58:298–302.
- Pellegrini-Masini A, Poppenga RH, Sweeney RW. Disposition of flunixin

me glumine injectable preparation administered orally to healthy horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27:183–6.

30. Lees P, Higgins AJ. Flunixin inhibits prostaglandin E2 production in equine inflammation. *Res Vet Sci.* 1984;37:347–9.

31. Peek SF, Semrad SD, Perkins GA. Clostridial myonecrosis in horses (37 cases 1985–2000). *Equine Vet J.* 2003;35:86–92.

32. Armstrong S, Lees P. Effects of carprofen (R and S enantiomers and racemate) on the production of IL-1, IL-6 and THF- α by equine chondrocytes and synoviocytes. *J Vet Pharmacol Therap.* 2002;25:145–53.

33. Lees P, McKellar Q, May SA, Ludwig B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Vet J.* 1994;26:203–8.

34. Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML. Effects of ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in the horse. *Equine Vet J.* 1995;27:296–300.

35. MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1993;202:71–7.

36. Lees P, May SA, Hoeijmakers M, Coert A, Rens PV. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. *J Vet Pharm Ther.* 1999;22:96–106.

37. Nell T, Bergman J, Hoeijmakers M, Van Laar P, Horspool LJ. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract.* 2002;43:208–12.

38. Bland SA, Blake JW, Ray RS. Mefenamic acid blood and urine levels in the horse determined by derivative gas-liquid chromatography – electron capture. *J Chromatogr Sci.* 1976;14:201–3.

39. Rydell NW, Butler J, Balazs EA. Hyaluronic acid in synovial fluid. VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet Scand.* 1970;11:139–55.

40. Tulamo RM, Houttu J, Tupamäki A, Salonen M. Hyaluronate and large molecular weight proteoglycans in synovial fluid from horses with various arthritides. *Am J Vet Res.* 1996;57:932–7.

41. Hilbert BJ, Rowley G, Antonas KN. Hyaluronic acid concentration in synovial fluid from normal and arthritic joints of horses. *Aust Vet J.* 1984;61:22–4.

42. Kawcak CE, Frisbie DD, Trotter GW, McIlwraith CW, Gillette SM, Powers BE ym. Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *Am J Vet Res.* 1997;58:1132–40.

43. Johnson BA, Haines GK, Harlow LA, Koch AE. Adhesion molecule expression in human synovial tissue. *Arthritis Rheum.* 1993;36:137–46.

44. Gannon JR. Clinical experiences with intravenous use of sodium hyaluronate in racing greyhounds. *Aust Vet J.* 1998;76:474–5.

45. Bergin BJ, Pierce SW, Bramlage LR, Stromberg A. Oral hyaluronan gel reduces post operative tarsocrural effusion in the yearling thoroughbred. *Equine Vet J.* 2006;38:375–8.

46. Frean SP, Lees P. Effects of polysulfated glycosaminoglycan and hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes. *Am J Vet Res.* 2000;61:499–505.

47. Frean SP, Cambridge H, Lees P. Effects of anti-arthritis drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage. *J Vet Pharm Ther.* 2002;25:289–98.

48. Trotter GW, Yovich JV, McIlwraith CW, Norrdin RW. Effects of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage. *Can J Vet Res.* 1989;53:224–30.

49. Caron JP, Kaneene JB, Miller R. Results of a survey of equine practitioners on the use and perceived efficacy of polysulfated glycosaminoglycan. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209:1564–8.

50. Dart AJ, Perkins N, Dowling BA, Batterham T, Livingston C, Hodgson DR. The effect of three different doses of sodium pentosan polysulphate on haematological and haemostatic variables in adult horses. *Aust Vet J.* 2001;79:624–7.

51. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Semin Arthr Rheum.* 1999;28:211–66.

52. Golding JC, Ghosh P. Drugs for osteoarthritis: I. The effects of pentosan polysulphate (SP54) on the degradation and loss of proteoglycans from articular cartilage in a model of osteoarthritis induced in the rabbit knee joint by immobilisation. *Curr Ther Res.* 1983;32:173–84.

53. Rogachefsky RA, Dean DD, Howell DS, Altman RD. Treatment of canine osteoarthritis with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate. *J Osteoarthr Cart.* 1993;1:105–14.

54. Gironell A, Altés A, Arboix A, Fontcuberta J, Muñoz C, Martí-Vilalta JL. Pentosan polysulfate-induced thrombocytopenia: a case diagnosed with an ELISA test used for heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 1996;73:51–2.

55. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80–100.

56. Varela A, Lepage OM, Doucet M, Marcoux M, Garnerio P. Tiludronate in horses: tolerance and short-term effects on bone metabolism. *Ann Med Vet.* 2002;147:123–30.

57. Denoix JM, Thibaud D, Riccio B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Equine Vet J.* 2003;35:407–13.

58. Coudry V, Thibaud D, Riccio B, Audigie F, Didierlaurent D, Denoix J-M. Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. *Am J Vet Res.* 2007;68:329–37.

59. Ott SM. Editorial: Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90:1897–9.

60. Lozada CJ. Glucosamine in osteoarthritis: questions remain. *Cleve Clin J Med.* 2007;74:65–71.

61. Byron CR, Orth MW, Venta PJ, Lloyd JW, Caron JP. Influence of glucosamine on matrix metalloproteinase expression and activity in lipopolysaccharide-stimulated equine chondrocytes. *Am J Vet Res.* 2003;64:666–71.

62. Fenton JJ, Chlebik-Brown KA, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine on interleukin-1-conditioned articular cartilage. *Equine Vet J Suppl.* 2002;34:219–23.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Johanna Penttinen, ELL
Artikkelin teko aikaan työskentele Hyvinkään Hevossairaalaassa, Hyypäräntie 41, 05800 Hyvinkää, 020 774 9610. Yhteystiedot nyt: Yliopistollinen eläinsairaala, johanna.penttinen@helsinki.fi, puh. 050 310 2668

Olli Mäkelä, ELT, Hevossairauksien erikoiseläinlääkäri, Hyvinkään Hevossairaala.