

Clinical pharmacology of
nonsteroidal
anti-inflammatory drugs in
equine medicine

Literature review

K. Kanizsai^{1*}
R. Simon²
Z. Somogyi³
Á. Jerzsele³

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők klinikai farmakológiája a lógyógyászatban Irodalmi összefoglaló

Kanizsai Krisztián^{1*}, Simon Réka², Somogyi Zoltán³, Jerzsele Ákos³

1. Dr. Kanizsai Krisztián állatorvos,
H-8053 Bodajk, Diófa utca 48.

2. Bászna Sertés Zrt., Mátészalka

3. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani
Tanszék, Budapest

*e-mail: drkanizsai.krisztian@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők szakirodalmi adatok alapján bemutatják a gyulladáscsökkentő hatóanyagokat, amelyek fontos elemei a humán- és állatgyógyászatnak egyaránt. A hatékony terápia alapja krónikus gyulladás esetén a kiváltó tényező megszüntetése mellett a célzott hatás eléréséhez a megfelelő hatóanyag kiválasztása. Ehhez azonban elengedhetetlen a gyulladás élettani folyamatainak ismerete. Megfelelő használat esetén csökkenthető a leggyakrabban a gasztrointesztinális rendszerben és a vesékben kialakuló mellékhatások előfordulása, azonban ennek minimalizálásához ajánlott a terápia során COX-2 enzim szelektív hatóanyagok alkalmazása.

SUMMARY

The use of anti-inflammatory agents is an important element of both human and veterinary medicine. In chronic inflammation, effective therapy is based on the selection of the right active substance to achieve the targeted effect, in addition to the elimination of the underlying cause. However, knowledge of the physiological processes of inflammation is essential. When used appropriately, the incidence of adverse effects, most commonly in the gastrointestinal system and kidney, can be reduced, but to minimise this, the use of COX-2 enzyme selective agents is recommended.

Ó

A fájdalomcsillapítás és a gyulladáscsökkentés a gyógyítás fontos elemét képezik az állatorvoslásban és a humán gyógyászatban egyaránt. Helyes kivitelezésükhöz elengedhetetlen, hogy a gyulladás mechanizmusa alapján megfelelő hatóanyagot válasszunk ki a célzott hatás eléréséhez. A gyulladás élettani válasz a szöveti sérülésekre, amely során hisztamin, citokinek, eikozanoidok és egyéb gyulladásos mediátorok szabadulnak fel [1]. Ezek a mediátorok különböző hemodinamikai változásokon keresztül alakítják ki a gyulladás öt klasszikus tünetét, amelyek a kipirultság, melegség, duzzanat, fájdalom, valamint a fízológias funkciók kiesése. A gyulladás akut fázisa során a szervezet a normál funkció visszaállítására törekszik, azonban a folyamat krónikussá válhat, ha a gyulladást kiváltó okot nem sikerül megszüntetni. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásával az eikozanoidok képződésének csökkentésén keresztül tudjuk befolyásolni a gyulladás folyamatát [2, 3].

**AZ NSAID-ok
a COX enzimek
gátlása révén
csökkentik a
gyulladásokeltő
mediátorok
képződését**

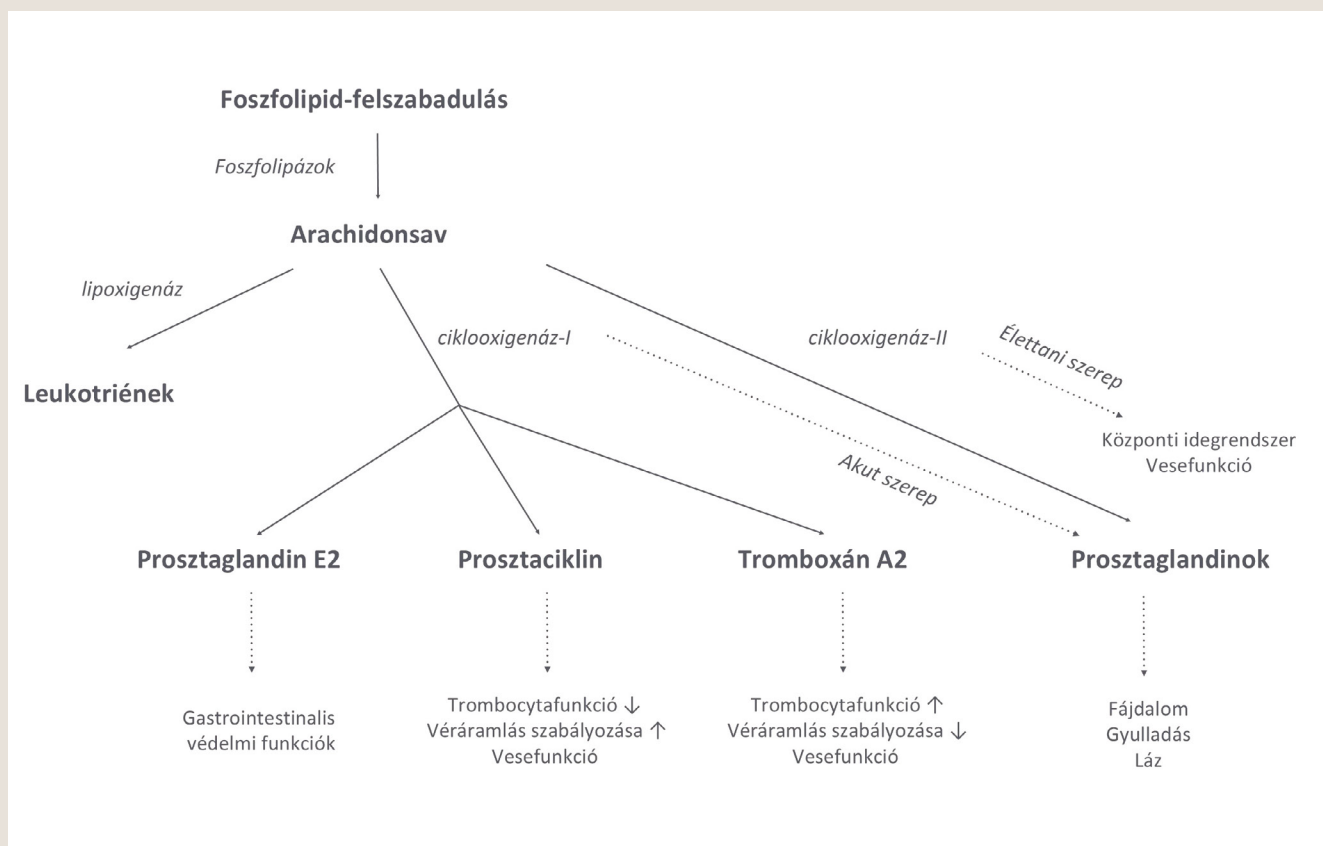
**Az NSAID-ok
mellékhatásai
leggyakrabban a
konstitutív COX-1 enzim
gátlásához köthetőek**

**A gyulladás
élettani válasz
a szöveti
sérülésekre**

A gyulladás kezdetén a sejtekből foszfolipidek szabadulnak fel, amely egy foszfolipáz-A2-mediált folyamat részeként arachidonsavvá alakul a szöveti sérülés helyén [4]. A felszabadulást citokinek és a komplementrendszer segíti elő [5]. Az ezután beinduló arachidonsav-kaszád során különböző eikozanoidok, azaz prosztaglandinok, leukotriének és tromboxán-A2 (TXA2) képződik [4]. A prosztaglandinok és TXA2 képződését a ciklooxygenáz (COX) enzimek mediálják, a leukotriének képződéséért a lipoxigenáz enzimek felelősek. A nem-szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) hatóanyagok a ciklooxygenáz enzimek inhibitorai. A ciklooxygenáz enzimnek legalább két izoenzime ismert [6, 7]. A COX-1 enzim olyan élettani folyamatokban szerepet játszó anyagok képződését teszi lehetővé, amelyek szabályozzák a veseműködést, fenntartják a vesék és az emésztő szervrendszer keringését, a gyomor és béltraktus mucosa rétegének integritását, valamint lehetővé teszik a thrombocytá-aggregációt [4]. A COX-2 enzimre specializált funkciók jellemzőek, amelyek fontos szerepet játszanak a láz, a gyulladás és a fájdalom kialakulásában [8]. A COX-1 és COX-2 enzimek szerepét az **1. ábra** foglalja össze.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők mellékhatásainak kialakulása leggyakrabban a konstitutív COX-1 enzim gátlásához köthető [8]. A leggyakrabban kifejeződő mellékhatások a gyomor-bél rendszerben kialakuló ischaemiás sérülések és a gyomorfekély [9]. Kialakulásának oka a hatóanyagok okozta helyi irritáció mellett a COX-1 enzim gátlása miatt a védelmi feladatokat ellátó prosztaglandin (PGE₂) csökkent szintje [4]. A mellékhatások kialakulásának gyakoriságára így leginkább a COX-2:COX-1 hányadossal kifejezett szelektivitás alapján lehet következtetni [10]. Az arányszám minél nagyobb értéket vesz fel egy adott hatóanyag esetében, annál szelektívebben gátolja a COX-2 enzim működését [11]. A hányados az állatfajok között más-más értékeket vesz fel, ill. egyes egyedek között is lehetnek eltérések. A lovak esetében leggyakrabban alkalmazott hatóanyagokhoz tartozó COX-2:COX-1 hányadosokat az **1. táblázat** foglalja össze.

Egyéb gastrointestinalis mellékhatások lehetnek a gyenge hasmenés és a kólikás tünetek. Egyes esetekben fenilbutazon alkalmazásakor colitis alakulhat ki, amely elsősorban a tágremese jobb felső fekvését érinti [12]. A PGE₂ és PGI₂ képződésének gátlásával az NSAID hatóanyagok befolyásolják a veseműködést, amely leginkább beszűkült vesefunkció és dehidrált állapot esetén jelent problémát [2, 13]. A vérlemezkék aggregációjának gátlásához szükséges tromboxán (TXA₂) képződésének csökkenése is mellékhatások kialakulásához vezethet, azonban ezt néhány készítmény esetében, leginkább a szalicilátok alcsoportjába tartozó hatóanyagok esetén hatásként használhatjuk ki [14].



1. ÁBRA. Az arachidonsav-kaszád és a ciklooxigenáz enzimek szerepe a szervezetben [2]

FIGURE 1. The role of arachidonic acid cascade and cyclooxygenase enzymes in the body [2]

1. TÁBLÁZAT. Lovak esetén leggyakrabban alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagok szelektivitás értékei a ciklooxigenáz-1 és ciklooxigenáz-2 enzimre vetítve [10]

TABLE 1. Selectivity values of the most commonly used equine nonsteroidal anti-inflammatory drugs relative to cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 [10]

Hatóanyag	Szelektivitás (EC_{50} COX-2:COX-1)	Forrás
fenilbutazon	0,302	[8]
flunixin	0,336	[8]
ketoprofen	0,48	[2]
karprofen	1,996	[8]
meloxicám	3,806	[8]
firokoxib	268–643	[38]

A COX-1 enzim gátlása mellett a COX-2 enzim tartós gátlása is mellékhatásokhoz vezethet, hiszen ez az enzim szerepet játszik a vérér-homeosztázis fenntartásában, valamint az agyi, vese-, petefészek- és herefunkciók megfelelő működésében [10].

Lovakban NSAID-okat leginkább légzőszöveti, vázrendszeri, hasúri fájdalmak, ill. gyulladós folyamatok alkalmaznak

Lovakban a nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának főbb indikációi közé tartoznak a légzőszöveti és vázrendszeri eredetű fájdalmak, a hasüregben kialakuló gyulladós folyamatok, ill. a hasi fájdalom [3, 15]. Az esetek többségében a fennálló gyulladás, fájdalom vagy láz csillapítására több hatóanyag közül is választhatunk. Néhány hatóanyag esetén lehetnek speciális indikációk, azonban a hatóanyag választása sok esetben a páciens egészségügyi állapotától, valamint a mellékhatások minimalizálása érdekében a hatóanyag szelektivitásától függ [2]. Magyarországon engedélyezett állatgyógyászati készítményekben fenilbutazon, szuxibuzon, ketoprofen, vedaprofen, meloxicám, flunixin-meglumin, metamizol-nátrium, és firokoxib hatóanyagokhoz férhetünk hozzá. A hatóanyagok ajánlott dózisait a **2. táblázat** foglalja össze.

2. TÁBLÁZAT. Lovaknál alkalmazható nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagok ajánlott adagolása (po. = szájon át történő alkalmazás, iv. = intravénás alkalmazás, im. = intramuszkuláris alkalmazás, q = időegységenként. A dőlt betűvel jelzett hatóanyagok nem találhatóak meg Magyarországon lovakra engedélyezett állatorvosi gyógyszerkészítményekben.)

TABLE 2. Recommended dosage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for use in horses (po. = oral, iv. = intravenous, im. = intramuscular administration, q = per unit time. Active substances *in italics* are not included in veterinary medicinal products authorised for equine use in Hungary.)

Csoport	Hatóanyag	Beadási mód	Dózis (mg/ttkg)	Szakirodalmi forrás
Butil-pirazolinidek	Fenilbutazon	po, iv.	4,4 mg/ttkg, q24h 2,2 mg/ttkg, q12 h	[15]
	Szuxibuzon	po, iv.	6,25 mg/ttkg, q12h 3,125 mg/ttkg, q12h	[20]
Fenamát-származékok	Flunixin	po, iv., im.	1,1 mg/ttkg, q24h	[39]
Propionsav-származékok	Karprofen	po, iv.	1,4 mg/ttkg, q24h 0,7 mg/ttkg, q24h	[30]
	Ketoprofen	iv.	2,2 mg/ttkg, q24h	[31]
	Vedaprofen	po	2 mg/ttkg, majd 1 mg/ttkg, q12h	[34]
Oxicam-származékok	Meloxicám	po, iv.	0,6 mg/ttkg, q24h	[35]
Pirazonok	Metamizol-nátrium	i.v.	20-50 mg/ttkg	[27]
COX-2 szelektív inhibitorok	Firokoxib	po, iv.	0,1 mg/ttkg, q24 h	[10]

A leggyakrabban alkalmazott fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatóanyag a fenilbutazon

A kaszkád alapján *off label* használatra ezen kívül egyes esetekben helyi kezelésre diklofenák alkalmazására is lehetőség van.

A fennálló gyulladásos folyamatok esetén, ill. mozgásszervi és visceralis eredetű fájdalom csillapítására lovakban a leggyakrabban alkalmazott hatóanyag a *fenilbutazon*. Alkalmazása esetén azonban (a többi NSAID alkalmazásához hasonlóan) a sántaságvizsgálat során nem állapítható meg valós sántasági fok a szervezetben lévő hatóanyag fájdalomcsillapító hatása miatt [10]. A fenilbutazon hatóanyag-tartalmú készítmények szájon át vagy intravénás alkalmazással is használhatók, im. és sc. beadása azonban kontraindikált a beadás után fellépő szövetirritáció és lehetséges nekrosis miatt [15]. Takarmánnyal együtt szájon át történő alkalmazása késlelteti a felszívódást, azonban a felszívódás mértékét nem befolyásolja [16]. A hatóanyagra nem jellemző COX-1 enzim-szelektivitás, így a használata körültekintést igényel. Az ajánlott, maximális 4,4 mg/ttkg napi dózisban, naponta egyszeri vagy kétszeri alkalmazással, 3–4 napon át történő alkalmazásával azonban használata a publikációk alapján biztonságos [15]. A dózis növelésével nem tapasztalható szignifikánsabb hatásnövekedés, azonban megemelkedik a gastrointestinalis, valamint a vesékben kialakuló mellékhatások kialakulásának esélye [17].

A szuxibuzon metabolizációja során fenilbutazon és oxifenilbutazon képződik

Lovak gyulladásal járó kórképeiben lehetőség van a *szuxibuzon* használatára. A molekulát a szervezetben gyors metabolizáció jellemzi, amely folyamat során fenilbutazon és oxifenilbutazon képződik [18]. A gyulladáscsökkentő hatásért a képződő aktív metabolitok felelősek, azonban a szuxibuzon alkalmazása csökkentheti a mellékhatások kialakulásának esélyét [19]. A fenilbutazonnal összehasonlítva kisebb mértékben okoz helyi irritációt szájon át történő beadás után a gyomor-bél rendszerben, így használata során kisebb valószínűséggel alakul ki gyomorfekély [13]. Alkalmazása intravénás és szájon át történő beadással lehetséges, a Magyarországon engedélyezett állatgyógyászati készítmények között azonban csak szájon át alkalmazható formában található meg. A terápia megkezdésekor a készítményt naponta kétszer, szájon át történő alkalmazással, 3,3–6,6 mg/ttkg hatóanyag dózissal ajánlott adagolni. A kezelés során a beadott mennyiségeket minden második nap felezni szükséges a legkisebb, még klinikailag hatékony dózis eléréséig [20].

A flunixin visceralis, ill. szemfájdalom, valamint endotoxaemia esetén használatos

A *flunixin* a fenilbutazon mellett a másik leggyakrabban használt nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag a lógyógyászatban. Legfőbb indikációi közé tartoznak a lázzal, fájdalommal, ill. kólikás tünetekkel járó kórképek, valamint a savós patairha-gyulladás. A lógyógyászatban ezt a hatóanyagot tekintik a leghatékonyabbnak a visceralis, ill. a szemfájdalom csökkentésére. A gyomor-bél rendszerben jelentkező sérülések esetén gyakran endotoxinok szabadulnak fel, amely a foszfolipáz A2 és eikozanoidkaskádón keresztül nagyfokú COX-2 enzimfelszabadulást eredményez [21]. Endotoxaemia esetén a leggyakrabban lovakban alkalmazott hatóanyag a flunixin. Ugyan a flunixin kis adagban (0,25 mg/ttkg) képes csökkenteni az akut szisztémás mellékhatásokat és a klinikai tüneteket endotoxaemia esetén, azonban használata során gátolhatjuk a bélrendszerben a villusok és mucosaréteg újraképződését [2]. Egyes publikációk alapján az vékonybél-eredetű kólikás fájdalom esetén meloxicám alkalmazása ajánlott a flunixin helyett [22].

A metamizol-nátrium nem tartozik az NSAID-ok közé

A *metamizol-nátrium* hatóanyagot sok esetben tévesen a nem-szteroid gyulladáscsökkentők közé sorolják. Fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatását komplex mecahnizmuson keresztül fejti ki. A lipopoliszacharidok által kiváltott láz esetén képes a prosztaglandin-dependens és independens útvonalakat is gátolni [23, 24]. Lovak esetében leginkább kólikás eredetű fájdalom esetén, spazmolitikus hatása miatt görcsökkel járó kórképekben, valamint láz csillapítására alkalmazhatjuk [25]. Humán alkalmazása sok esetben kontraindikált a gyakran kialakuló mellékhatások miatt, azonban az állatorvosi publikációk

alapján használata során ritkák a mellékhatások. [26]. A szervezetbe kerülve az anyamolekulát gyors metabolizmus jellemzi, amely során számos metabolit képződik, így az anyamolekula csupán rövid ideig tartózkodik a véráramban [27]. Alkalmazása 5–22 mg/ttkg dózisban ajánlott. Farmakokinetikai publikációk alapján a hatóanyag megfelelő koncentráció kialakítására képes az iv. beadás mellett im. alkalmazásban is [25, 27]. Azonban a lehetséges tályogképződés, valamint nekrotizáló légyszöveti kórképek kialakulásának veszélye miatt az im. alkalmazása ellenjavalt [28].

Versenylovakban a ketoprofen a vázizomrendszerre gyakorolt gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása miatt használják

A nem szelektív NSAID-hatóanyagok csoportján belül a propionsavszármazékok közül lovakban a *ketoprofen* és a *vedaprofen* hatóanyagokat alkalmazhatjuk. Versenylovak esetén a ketoprofen kiváló választás lehet a vázizomrendszerre gyakorolt gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító hatása miatt [29]. Ízületgyulladás esetén képes az ízületben szekvesztrálódni, így hosszabb időn keresztül képes fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatás kifejtésére [30]. A hatóanyagra nem jellemző COX-2 enzimszelektivitás, így hosszan tartó alkalmazását a lehetséges mellékhatások miatt érdemes kerülni [2]. 2,2 mg/ttkg dózisban, egyszeri iv. alkalmazás után akár 120 órán keresztül képes a gyulladásos mediátorok képződését gátolni [31]. A vedaprofen hatóanyag egy újabb generációba tartozó propionsav-származék, amely szelektívebben képes a COX-2 enzim működését gátolni, csökkentve ezzel az emésztőrendszerben és vesékben kialakuló mellékhatások előfordulását [32]. A ketoprofennel ellentétben jó szájon át történő biológiai hasznosulás jellemzi, így lehetőség van orális alkalmazásra [33]. Alkalmazása egyszeri, 2 mg/ttkg dózissal, szájon át történő beadás után 1 mg/ttkg dózissal terápiában ajánlott [34].

A meloxicám vemhes kancákban és csikókban is biztonságos

Az oxikámok csoportjába tartozó *meloxicámot* COX-1 szelektivitás (EC_{50} COX-2:COX-1 = 3,806) jellemzi [8]. Kisebb kockázattal alkalmazható, mint a flunixin vagy a fenilbutazon, használata leginkább rizikópáciensek, vemhes kancák és csikók esetében ajánlott [35]. Kiválóan alkalmazható ortopédiai műtétek utáni fájdalomcsillapításra és gyulladáscsökkentésre, valamint akut ízületgyulladás okozta sántaság és gyulladás csökkentésére [36]. Endotoxaemia esetén hatékonysága kiemelkedő, a flunixinnal ellentétben pedig nem gátolja a regenerációs folyamatokat a gyomor-bél rendszerben [22]. Alkalmazása iv., ill. szájon át történő beadási móddal is lehetséges, szájon át történő alkalmazásakor ajánlott egy parenterális feltöltő dózis alkalmazásával kezdeni a terápiát [37]. Használata 0,6 mg/ttkg dózisban, naponta egyszeri beadással alkalmazva ajánlott [35].

A firocoxib hosszan tartó használat esetén is biztonságos

A nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagok által kiváltott mellékhatások minimalizálásához érdemes COX-2 szelektív hatóanyagot választani a kezeléshez. A coxibok csoportját nagyfokú COX-2 szelektivitás jellemzi, tagjai közül lovakban a *firocoxib* hatóanyag használata a leggyakoribb. A mellékhatások kialakulása hosszan tartó alkalmazása során is minimális, így a használata elsődleges rizikópáciensek esetén ajánlott. Kiválóan alkalmazható vázizomeredetű, kólika okozta és posztoperatív fájdalom csillapítására, valamint osteoarthritis okozta sántaság kezelésére. Alkalmazása szájon át, ill. iv. injekció formájában, 0,1 mg/ttkg dózisban ajánlott, azonban a vérplazmában állandósult gyógyszerkoncentráció eléréséhez ajánlott egy feltöltő dózist (0,3 mg/ttkg) alkalmazni a terápia megkezdésekor [15].

IRODALOM

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song X-J, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161:1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
2. Knych HK (2017) Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 33:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.001>
3. Citarella G, Heitzmann V, Ranninger E, Bettschart-Wolfensberger R (2023) Analgesic Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Horses with Abdominal Pain: A Systematic Review. *Animals (Basel)* 13:3447. <https://doi.org/10.3390/ani13223447>
4. Cashman JN (1996) The Mechanisms of Action of NSAIDs in Analgesia. *Drugs* 52:13–23. <https://doi.org/10.2165/00003495-199600525-00004>
5. Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 27:479–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00617.x>
6. Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibanovichi-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, Rodríguez-Velázquez D, Miranda-Cortés AE (2020) Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS One* 15:e0223697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>
7. Rangel-Nava A, Ramírez-Urbe JM, Recillas-Morales S, Ibanovichi-Camarillo JA, Venebra-Muñoz A, Sánchez-Aparicio P (2019) Pharmacological Regulation in the USA and Pharmacokinetics Parameters of Firocoxib, a Highly Selective Cox-2, by Pain Management in Horses. *J Equine Vet Sci* 77:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.02.007>
8. Beretta C, Garavaglia G, Cavalli M (2005) COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. *Pharmacol Res* 52:302–306. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.04.004>
9. Soma LR, Uboh CE, Maylin GM (2012) The use of phenylbutazone in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 35:1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01299.x>
10. Flood J, Stewart AJ (2022) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Toxicities in Horses. *Animals (Basel)* 12:2939. <https://doi.org/10.3390/ani12212939>
11. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, Ehrich EW, Gijon-Baños J, Kvien TK, Van Rijswijk MH, Warner T, Zeidler H (1999) Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 38:779–788. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.8.779>
12. McConnico RS, Morgan TW, Williams CC, Hubert JD, Moore RM (2008) Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. *ajvr* 69:1496–1505. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.11.1496>
13. Monreal L, Sabaté D, Segura D, Mayós I, Homedes J (2004) Lower gastric ulcerogenic effect of suxibuzone compared to phenylbutazone when administered orally to horses. *Res Vet Sci* 76:145–149. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2003.10.004>
14. Buntenkötter K, Osmer M, Schenk I, Schänzer W, Machnik M, Düe M, Kietzmann M (2017) Pharmacokinetics and in vitro efficacy of salicylic acid after oral administration of acetylsalicylic acid in horses. *BMC Vet Res* 13:28. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0955-1>
15. Jacobs CC, Schnabel LV, McIlwraith CW, Blikslager AT (2022) Non-steroidal anti-inflammatory drugs in equine orthopaedics. *Equine Vet J* 54:636–648. <https://doi.org/10.1111/evj.13561>
16. Lees P, Taylor JBO, Higgins AJ, Sedgwick AD (1988) In vitro and in vivo binding of phenylbutazone and related drugs to equine feeds and digesta. *Res Vet Sci* 44:50–56. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(88\)90013-6](https://doi.org/10.1016/0034-5288(88)90013-6)
17. Hu HH, MacAllister CG, Payton ME, Erkert RS (2005) Evaluation of the analgesic effects of phenylbutazone administered at a high or low dosage in horses with chronic lameness. *J Am Vet Med Assoc* 226:414–417. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.414>
18. Jaraiz V, Rodriguez C, San Andres MD, Gonzalez F, San Andres MI (1999) Pharmacokinetics and bioequivalence of two suxibuzone oral dosage forms in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 22:247–254. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00219.x>
19. Delbeke FT, Vynckier L, Debackere M (1993) The disposition of suxibuzone in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 16:283–290. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1993.tb00175.x>
20. Knottenbelt DC, Malalana F (2015) *Saunders equine formulary*. Second edition. Saunders, Oxford
21. King JN, Gerring EL (1989) Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. *Equine Vet J* 21:38–42. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1989.tb05653.x>
22. Marshall JF, Blikslager AT (2011) The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. *Equine Vet J Suppl* 140–144. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00398.x>
23. Jasięcka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ (2014) Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish J Vet Sci* 17:207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
24. Schug SA, Manopas A (2007) Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21:15–30. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.12.002>
25. Giorgi M, Aupanun S, Lee H-K, Poapolathep A, Rychshanova R, Vullo C, Faillace V, Laus F (2017) Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites in healthy horses. *J Vet Pharmacol Ther* 40:165–171. <https://doi.org/10.1111/jvp.12342>
26. de Macêdo LB, Mouta AN, Araújo-Silva G, Urizar JTP, de Paula VV (2021) Pharmacokinetic properties of metamizole active metabolites in Northeastern Brazilian donkeys (*Equus asinus*). *J Vet Pharmacol Ther* 44:842–849. <https://doi.org/10.1111/jvp.12998>
27. Yılmaz İ, Maraş Z, Uğur Y, Erkan Özgür M, Durmaz M, İbrahim Ulusoy H, Erdoğan S (2021) Pharmacokinetic Profiles of Metamizole Metabolites after Intramuscular and Intravenous Administration in Healthy Arabian Horses. *J Vet Pharmacol Ther* 44:927–936. <https://doi.org/10.1111/jvp.13003>
28. Kahn LH, Styrt BA (1997) Necrotizing Soft Tissue Infections Reported with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Ann Pharmacother* 31:1034–1039. <https://doi.org/10.1177/106002809703100914>

29. Knych HK, Arthur RM, Steinmetz S, McKemie DS (2016) Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers following intravenous and oral administration to exercised Thoroughbred horses. *Vet J* 207:196–198. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.018>
30. Goodrich LR, Nixon AJ (2006) Medical treatment of osteoarthritis in the horse – a review. *Vet J* 171:51–69. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>
31. Knych HK, McKemie DS, Kass PH, Stanley SD, Blea J (2023) Ketoprofen in horses: Metabolism, pharmacokinetics, and effects on inflammatory biomarkers. *Drug Test Anal.* <https://doi.org/10.1002/dta.3543>
32. Janett F, Aebi L, Burger D, Imboden I, Hässig M, Kindahl H, Thun R (2005) Influence of vedaprofen (Quadrisol) on quality and freezability of stallion semen. *Theriogenology* 64:1867–1877. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.04.013>
33. Lees P, May SA, Hoeijmakers M, Coert A, Rens PV (1999) A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. *J Vet Pharmacol Ther* 22:96–106. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.1999.00173.x>
34. Rojer H, Aurich C (2010) Treatment of persistent mating-induced endometritis in mares with the non-steroid anti-inflammatory drug vedaprofen. *Reprod Domest Anim* 45:e458–460. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01572.x>
35. Walliser U, Fenner A, Mohren N, Keefe T, deVries F, Rundfeldt C (2015) Evaluation of the efficacy of meloxicam for post-operative management of pain and inflammation in horses after orthopaedic surgery in a placebo controlled clinical field trial. *BMC Vet Res* 11:113. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0427-4>
36. De Grauw JC, Van De Lest CHA, Brama PAJ, Rambags BPB, Van Weeren PR (2009) *In vivo* effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis. *Equine Vet J* 41:693–699. <https://doi.org/10.2746/042516409X436286>
37. Urayama S, Tanaka A, Kusano K, Sato H, Nagashima T, Fukuda I, Fujisawa C, Matsuda H (2019) Oral Administration of Meloxicam Suppresses Low-Dose Endotoxin Challenge-Induced Pain in Thoroughbred Horses. *J Equine Vet Sci* 77:139–143. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.03.001>
38. Kvaternick V, Pollmeier M, Fischer J, Hanson PD (2007) Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 30:208–217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00840.x>
39. Knych HK, Arthur RM, McKemie DS, Chapman N (2015) Pharmacokinetics and effects on thromboxane B₂ production following intravenous administration of flunixin meglumine to exercised thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Ther* 38:313–320. <https://doi.org/10.1111/jvp.12197>

Közlésre érk.: 2024. júl. 1.