

Vliv přípravků na bázi suxibuzonu a fenylobutazonu aplikovaných na povrch krmiva na rozvoj žaludečních vředů u koní *

Frank M. Andrews, DVM, MS, DACVIM (LAIM)^a

Craig R. Reinemeyer, DVM, PhD^b

Susan L. Langhofer, DVM, MS, DACVIM (SAIM)^{c,†}

^aEquine Health Studies Program
Department of Veterinary Clinical Sciences
School of Veterinary Medicine
Louisiana State University
Baton Rouge, LA 70803

^bEast Tennessee Clinical Research
80 Copper Ridge Farm Road
Rockwood, TN 37854

^cDechra Pharmaceuticals PLC
11 Yeomanry Road
Battlefield Enterprise Park
Shrewsbury, Shropshire, SY1 3EH
United Kingdom

KLINICKÝ VÝZNAM

Osmnáct dospělých, zdravých koní bylo rozděleno do tří skupin (šest ve skupině), kteří buď neužívali žádnou léčbu, 15 po sobě jdoucích dní užívali fenylobutazon (FBZ) nebo 15 po sobě jdoucích dní užívali suxibuzon (SBZ), v doporučených dávkách podle příbalové informace. Před zahájením a po skončení léčby koně podstoupili endoskopii a byly jim přiřazeny hodnoty skóre žaludečních vředů. Skóre počtu žaludečních vředů a závažnosti byly podobné ve všech ošetřených skupinách. Tato zjištění naznačují, že při podávání v doporučených dávkách po dobu 15 dní nezpůsobují FBZ ani SBZ zvýšení počtu nebo závažnosti žaludečních vředů více, než by se dalo očekávat ve vztahu k tradičnímu ustájení a intermitentnímu způsobu krmení. Koně léčené FBZ také neměli žaludeční vředy závažnějšího stupně než koně léčené SBZ, což naznačuje, že SBZ podle všeho nenabízí výhodu oproti FBZ v prevenci žaludečních vředů při použití v doporučených dávkách. Nicméně vředy v jiných oblastech gastrointestinálního traktu (např. pravý dorzální kolon, duodenum) nebyly u koní v této studii hodnoceny.

■ ÚVOD

Z důvodu svých analgetických a protizánětlivých vlastností se NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky) běžně používají k léčbě bolesti a zánětu u koní. Nejčastěji používaným NSAID je fenylobutazon (FBZ) a deriváty sloučeniny jako suxibuzon (SBZ).^{1,2} Tyto NSAID jsou většinou z bezpečnostních a praktických důvodů podávány perorálně² ve formě několika přípravků určených pro koně, které se aplikují na povrch krmiva.

Žaludeční vředy jsou jedním z příznávaných nežádoucích účinků spojených s podáním FBZ koním. Tyto události však byly primárně hlášeny pouze tehdy, když byl FBZ podáván ve vyšších dávkách, než je v současnosti doporučováno. Například Collins a Tyler³ pozorovali klinickou toxicitu pouze u koní léčených FBZ v dávkách > 8,8 mg/kg/den. Patofyziologické změny u těchto koní zahrnovaly ulcerativní kolitidu, enteropatii se ztrátou proteinů a vředy žaludku a ústní dutiny. 262 koní užívajících dávky 8,8 mg/kg/den po dobu maximálně 4 dnů nebo 2,2 až 4,4 mg/kg/den po delší dobu nevykazovalo žádné konzistentní důkazy o toxicitě.³ Podobné příznaky toxicity byly hlášeny u poníků užívajících 10 až 12 mg/kg/den po dobu delší než 7 dní.^{4,7} Ulcerace se také zdály být častější, pokud měli koně nedostatek vody.⁸ Ulcerace jsou mnohem méně časté u zdravých dospělých koní, kterým je FBZ podáván v aktuálně doporučených dávkách.^{2,9} Nicméně dlouhodobé užívání (> 15 dní) v terapeutických dávkách je spojeno s tvorbou vředů v různých oblastech gastrointestinálního traktu.^{2,9,10}

Žaludeční vředy způsobené podáváním FBZ jsou výsledkem jak systémových, tak lokálních mechanismů.⁵ Systémová toxicita je důsledkem vazokonstrikce související s inhibicí prostaglandinu nebo toxických účinků na endotel a místní obranyschopnost (např. snížená produkce mucinu).⁹ Lokální mechanismus se vztahuje k rychlé absorpci a zachy-

cení FBZ uvnitř povrchových buněk sliznice, což vede k poškození buněk.^{11,12} Proto jsou novější formy FBZ, které brání lokálnímu podráždění, jako jsou např. entericky potahované léky nebo proléčiva, považovány za obecně lépe tolerované.¹³

SBZ je proléčivo, které je systémově metabolizováno na FBZ, čímž se obchází lokální účinky na žaludeční sliznici. V důsledku toho by SBZ měl být přinejmenším stejně bezpečný jako FBZ, pokud jde o tvorbu žaludečních vředů.¹³ Cílem této studie bylo zhodnotit, zda léčivé přípravky aplikované na povrch krmiva obsahující buď FBZ, nebo SBZ způsobí žaludeční vředy, pokud jsou podávány zdravým dospělým koním. Předpokládali jsme, že ani FBZ ani SBZ nezpůsobí žaludeční vředy, pokud jsou koním podávány v terapeutických dávkách.

■ MATERIÁL A METODY

Pro případné zařazení do studie bylo vybráno dvacet dospělých koní (10 klisen a 10 valachů) od stáda z místního zařízení. Tyto koně představovali typická jezdecká plemena zahrnující amerického honáckého koně, tennesseeského mimochodníka a křížence. Na začátku období aklimatizace se jejich věk pohyboval mezi 3 až 14 roky a den před tím, než byla studie zahájena, byla jejich tělesná hmotnost v rozmezí 294 až 467 kg.

Vybraní koně se aklimatizovali v testovacím zařízení po dobu nejméně 14 dnů za podmínek podobných těm, které byly očekávány v průběhu studie. Koně byli umístěni jednotlivě v podobných boxech a vystaveni okolním podmínkám, které byly průběžně sledovány, ale nebyly regulovány. Všichni koně byli krmeni komerčním „sladkým“ krmivem (Co-Op 11% Sweet Horse Feed Coarse, Tennessee Farmers Cooperative, La Vergne, TN) složeným ze směsi extrudovaných pelet, pražené kukuřice

*Prostředky pro tento výzkum poskytla společnost Dechra Pharmaceuticals PLC, Shrewsbury, Shropshire, UK.

[†]Pro písemný kontakt je k dispozici dr. Longhoferová: email, susan.langhofer@dechra.com.

a loupání ovsu. Každému koni bylo nabídnuto denní množství krmiva odpovídající přibližně 0,5 % jeho živé hmotnosti. Krmivo bylo rozděleno na dvě stejné porce, které byly nabízeny ráno a večer. Vzhledem k tomu, že léčivo bylo aplikováno na povrch krmiva, všechno nespotebované krmivo bylo před dalším krmením odebráno a nezkonzumovaná část se zvážila a zaznamenala. Každému koni bylo rovněž nabízeno seno odpovídající 2 % jeho živé hmotnosti (podobně rozdělené na ranní a večerní porci). Voda nezahnutá do medikace byla dodávána místními zařízeními a byla k dispozici ad libitum.

Před začátkem období aklimatizace bylo všem vybraným koním, kteří nebyli v poslední době léčeni antihelmintiky, aplikován odčervující přípravek na bázi ivermektin-praziquantel (Equimax pasta, Pfizer Animal Health) k odstranění existujících parazitů. Léčebný protokol je uveden v tabulce 1. Všichni koně dostávali denně po dobu 8 dnů před podáním zkoumaného léku omeprazol (GastroGard pasta, Merial, Ltd.; 4,0 mg/kg p.o. q24h), aby léčba mohla být zahájena s nízkým nebo nulovým skórem žaludečních vředů.

Klinické pozorování zdravotního stavu bylo po dobu aklimatizace denně prováděno vyšetřovateli studie nebo vyškoleným technikem. Poslední den aklimatizace nebylo podáno krmivo z důvodu očekávané gastroscopie a všichni koně byli vyšetřeni veterinárním lékařem pro zhodnocení celkového zdravotního stavu. Po podání xylazinu (200 mg

Den	Událost
Dny -14 až -1	Aklimatizační období
Dny -8 až -1	Léčba omeprazolem
Den -1	Provádění gastroscopie, přiřazování skóre žaludečních vředů, přijímání koní do studie
Dny 0 až 14	Podávání léčby v podobě přípravku aplikovaného na povrch krmiva
Den 15	Provádění gastroscopie a přiřazování skóre žaludečních vředů; konec studie

nosti zjištěných při počáteční gastroscopii. Koně se shodným skórem žaludečních vředů byli sekundárně seřazeni vzestupně podle svého identifikačního čísla. Každá trojice za sebou jdoucích koní představovala jedno opakování, každý kůň z trojice byl náhodně zařazen do jedné ze dvou ošetřovaných skupin nebo do kontrolní skupiny. Randomizace byla provedena podle postupu SAS PLAN (SAS Institute, Cary, NC).

Maskování bylo dosaženo díky rozdělení povinností tak, že kliničtí vy-

Cílem této studie bylo zhodnotit, zda léčivé přípravky aplikované na povrch krmiva obsahující buď fenylbutazon, nebo suxibuzone způsobují žaludeční vředy, když jsou podávány zdravým dospělým koním.

i.v.) pro sedaci, byla provedena gastroscopie pomocí 3m gastrokopu (Karl Storz, Goleta, CA) napojeným ke 300W zdroji xenonového světla. Jakmile se endoskop dostal do žaludku, byl žaludek naplněn vzduchem pro lepší vizualizaci nežláznaté a žláznaté sliznice. Přebytkové nečistoty ze sliznice byly odstraněny proudem vody. Vyšetřena byla nežláznatá sliznice, žláznatá sliznice a margo plicatus a sliznice byla ohodnocena podle skóre počtu vředů a závažnosti pomocí standardizovaného systému (tabulka 2).¹⁴ U některých koní byla ze žaludku odsáta zbytková žaludeční šťáva pro lepší vizualizaci žláznaté sliznice. Také pylorický svěrač, časté místo vředů vyvolaných NSAID, byl pozorován u všech koní kromě jednoho.

Kůň byl považován za způsobilý pro účast ve studii, pokud spolupracoval a byl zdravý (na základě fyzikálního vyšetření a klinického pozorování) a pokud počáteční skóre počtu žaludečních vředů a skóre závažnosti byly < 2. Koně mohli být vyloučeni ze studie po jejím zahájení, jestliže by u nich došlo k závažným nežádoucím účinkům, zraněním nebo nemoci; pokud by souběžně dostali nepovolené léky; zemřeli; nebo přestali spolupracovat.

Tato studie byla provedena v souladu se správnou klinickou praxí, směrnice GL9, International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) (Mezinárodní spolupráce pro harmonizaci technických požadavků na registraci veterinárních léčivých přípravků), červen 2000.¹⁵ Za všech okolností byl brán ohled na prospěch zvířat a použity schválené normy klinického výzkumu a dokumentace.

Postupy studie

Jednalo se o kontrolovanou, maskovanou klinickou studii provedenou na jednom místě. Koně byli rozříděni podle skóre počtu vředů a závaž-

šetřovatelé a pracovníci zařízení odpovědní za provádění klinických zdravotních pozorování a přiřazování skóre žaludečních vředů nevěděli, k jaké léčbě byli jednotliví koně přiřazeni. Ti, co měli na starosti dávkování, a pracovníci odpovědní za randomizaci, rozdělení a statistickou analýzu znali přidělení koní k ošetřovaným skupinám.

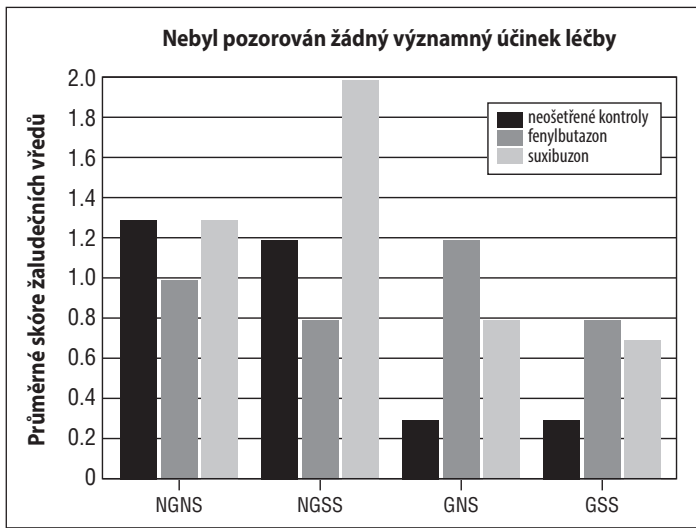
Oba přípravky zkoumané v rámci studie byly komerční produkty získané z komerčních zdrojů. Přípravky byly zabaleny v jednotlivých sáčcích obsahujících 1,0g fenylbutazonu (Equipalazone, Dechra Veterinary Products) nebo 1,5g suxibuzonu (Danilon Equidos, Janssen Animal Health) pro aplikaci na povrch krmiva. Oba léky byly podávány podle doporučení v příbalové informaci platné pro Velkou Británii. Proto koně přiřazení k léčbě FBZ dostávali dva sáčky dvakrát denně v den 0, jeden sáček dvakrát denně ve dnech 1 až 4 a poté jeden sáček jednou denně (večer). Koně přiřazení k léčbě SBZ dostávali dva sáčky dvakrát denně v den 0 a 1, jeden sáček dvakrát denně ve dnech 2 až 4 a poté jeden sáček denně (večer). Pro každou dávku byl použit celý sáček bez ohledu na hmotnost koně. Denní udržovací dávky (tj. po 4. dni) činily v rámci tohoto postupu přibližně 2,6 mg/kg FBZ a 3,5 mg/kg SBZ.

Léčba začala s večerním krmením v den 0 a pokračovala až po večerní krmení 14. den. Přípravky pro aplikaci na povrch krmiva byly podány přímo na odvážené krmné dávce jádra. Ke krmné dávce jádra pro kontrolní skupinu nebylo přidáno nic. Každému koni bylo pro konzumaci krmiva poskytnuto 60 minut, zbývající jádro bylo poté odejmuto (pokud nějaké zbylo).

Klinický zdravotní stav byl hodnocen dvakrát denně po celou dobu studie. Fyzikální vyšetření a gastroscopie byly zopakovány 15. den (tj. den poté, co léčba skončila) a byl opět zhodnocen počet a závažnost lézí. Toto druhé kolo hodnocení zahrnovalo výsledné proměnné použité v následných analýzách.

Skóre	Počet	Závažnost
0	0	Bez lézí
1	1–2 lokalizované léze	Povrchové (pouze slizniční) léze
2	3–5 lokalizovaných lézí	Zasahují do hlubších struktur (tj. hlubší než u skóre 1)
3	5–10 lokalizovaných lézí	Vícečetné léze s rozsahem závažnosti od 1 do 4
4	> 10 lézí nebo velmi rozsáhlé/rozptýlené léze	Stejně jako u skóre 2, ale léze se jeví více aktivní (hyperémie a/nebo ztemnělé středy)
5	Není použitelné	Stejně jako u skóre 4 plus aktivní krvácení nebo přilnavé sraženiny

*skóre počtu a závažnosti byly přiřazovány nezávisle



Obrázek 1. Průměrné skóre žaludečních vředů u neošetřených koní v kontrolní skupině, koně léčeni fenylbutazonem a koně léčeni suxibuzonem po 15 dnech léčby dávkami doporučenými v příbalové informaci. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi jednotlivými skóre vředů a žádný účinek léčby. (NGNS = skóre počtu nežláznatých; NGSS = skóre závažnosti nežláznatých; GNS = skóre počtu žláznatých; GSS = skóre závažnosti žláznatých)



Obrázek 3. Žaludeční vředy přítomné v místě malého zakřivení nežláznatého žaludku u koně, který byl léčen suxibuzonem ve formě přípravku aplikovaného na povrch krmiva (kůň č. 371).

Analýza dat

Každý kůň byl v rámci statistické analýzy považován za experimentální jednotku. Účinek léčby na skóre žaludečních vředů (tj. počet a závažnost lézí) byl hodnocen za použití postupu SAS GLIMMIX, který je vhodný pro ordinální data. Léčba byla zahrnuta jako jediný fixní účinek a vyhodnocována pomocí oboustranného testu při $\alpha = 0,05$. Pokud byl účinek léčby statisticky významný, ošetřené skupiny byly posouzeny metodou párového porovnávání.

Typ skóre	Kontrola	Fenylbutazon	Suxibuzon	p-hodnota†
Počet nežláznatých (jednotlivá skóre)	1,0 (0, 2, 4, 0, 1, 1)	1,0 (4, 2, 0, 0, 0, 0)	2,0 (2, 2, 2, 0, 0, 2)	,68
Závažnost nežláznatých (jednotlivá skóre)	1,5 (0, 1, 2, 0, 2, 2)	0,0 (1, 4, 0, 0, 0, 0)	2,0 (4, 2, 4, 0, 0, 2)	,35
Počet žláznatých (jednotlivá skóre)	0,0‡ (1, 0, 0, 0, 1)	1,0 (0, 2, 2, 3, 0, 0)	0,5 (3, 0, 0, 1, 0, 1)	,67
Závažnost žláznatých (jednotlivá skóre)	0,0‡ (1, 0, 0, 0, 1)	0,5 (0, 2, 1, 2, 0, 0)	0,5 (2, 0, 0, 1, 0, 1)	,76

*Medián (skóre jednotlivých koní)
†p-hodnota pro účinek léčby
‡Žláznatá sliznice nebyla u jednoho koně vyšetřena, a proto není uvedeno skóre



Obrázek 2. Normální žaludek se žláznatou a nežláznatou sliznicí a margo plicatus v malém zakřivení u koně, který byl léčen fenylbutazonem (kůň č. 375).



Obrázek 4. Žaludeční vředy přítomné v místě žláznatého žaludku u koně, který perorálně přijímal suxibuzon (kůň č. 209).

■ VÝSLEDKY

Jeden valach byl vyloučen kvůli vzpurné povaze a jedna klisna byla vyloučena kvůli skóre žaludečních vředů s hodnotou 2, ve studii tak zůstala konečná populace 18 koní (šest trojic). Všichni koně ochotně konzumovali krmivo s přidáním léčivem, v průměru více než z 99%. Horní a dolní limit dávek SBZ podávaných koním činily 3,0 g resp. 1,5 g. Horní a dolní limit podávaných dávek FBZ představovaly 2,0 g resp. 1,0 g. Nebyly zjištěny žádné zjevné nežádoucí účinky na léčbu a žádný z koní nebyl vyloučen po začátku studie. Pozorování abnormálního zdravotního stavu bylo zaznamenáno u několika koní, ale jednalo se většinou o mírné až středně závažné symptomy horních cest dýchacích (např. kašel, výtok z očí), u kterých nebyla prokázána souvislost s léčbou. Tyto příznaky byly pozorovány ve všech ošetřených skupinách.

Nežláznatá sliznice byla vizualizována u všech koní. Přibližně 90% žláznaté sliznice a pylorického svěrače byly při druhém endoskopickém vyšetření vizualizovány u všech koní kromě jednoho. U tohoto koně byla žláznatá sliznice zakryta potravou (tabulka 3), z toho důvodu mu nebylo přiděleno žádné skóre počtu vředů na žláznaté sliznici ani skóre závažnosti.

Medián skóre počtu žaludečních vředů a skóre závažnosti po ošetření jsou uvedeny v tabulce 3. Po léčbě omeprazolem a před zahájením podávání FBZ a SBZ (den -1) měli všichni koně skóre počtu žaludečních vředů a skóre závažnosti 0, s výjimkou jednoho koně se skóre počtu a závažnosti 1 (který byl náhodně přiřazen do skupiny s FBZ). Průměr a medián skóre počtu žaludečních vředů a závažnosti

se ve všech skupinách 15. den studie zvýšily, ale významný efekt léčby nebyl zaznamenán (tabulka 3 a obrázek 1). Průměrné skóre počtu žaludečních vředů a závažnosti byly zvýšeny u nežláznatého žaludku ve srovnání s žláznatým žaludkem (obrázek 1) a zvýšily se nad úroveň před léčbou u všech skupin. Zde nebyl u koní ve studii zjištěn žádný významný účinek léčby (tabulka 3). Normální stav žaludku byl pozorován u všech léčených a neléčených skupin v této studii (obrázek 2). Kromě toho neošetření kontrolní koně a koně léčení FBZ a SBZ měli žaludeční vředy v nežláznaté (obrázek 3) a žláznaté (obrázek 4) sliznici.

■ DISKUZE

Každodenní léčba buď pomocí FBZ nebo SBZ 15 po sobě následujících dnů nevedla k výrazně odlišným skóre počtu žaludečních vředů nebo závažnosti. Skóre počtu žaludečních vředů a závažnosti se významně zvýšily z výchozí hodnoty u všech skupin, včetně kontrol. Tyto údaje naznačují, že stres z „uvěznění“ ve stáji a model podávání krmiva dvakrát denně zvyšují počet žaludečních vředů a jejich závažnost spíše než léčba FBZ nebo SBZ. Bylo zdokumentováno, že stres z „uvěznění“ ve stáji a přesně daného modelu krmení ve srovnání se svobodnou volbou pastvy způsobuje žaludeční vředy u koní a zvyšuje jejich závažnost.^{16,17}

Předchozí výzkumy naznačují, že NSAID způsobují vředy především v žláznaté části žaludku koní.^{9,13,16} V této studii bylo skóre vředů vyšší v nežláznaté části žaludku, což podporuje závěr, že primárně zodpovědné jsou faktory, jako je stres a potrava.¹⁰ Skóre žaludečních vředů ≤ 1 u těchto koní při prvním endoskopickém vyšetření s největší pravděpodobností odráží podávání omeprazolu během období aklimatizace. Bylo prokázáno, že omeprazol pasta, inhibitor protonové pumpy parietálních buněk, léčí žaludeční vředy u koní.¹⁸ Stejně jako v předchozím výzkumu¹⁹ byl omeprazol použit i v této studii, aby mohla být zahájena léčba s výchozím skórem žaludečních vředů s nízkou až nulovou hodnotou.

Koně léčení SBZ neměli méně žaludečních vředů ve srovnání s koňmi léčenými ekvivalentními dávkami FBZ. To není překvapivé, vzhledem k tomu, že FBZ má relativně nízkou toxicitu, pokud je podáván v doporučených dávkách zdravým, dospělým koním.²⁹ Výhoda SBZ oproti FBZ spočívající v tom, že způsobuje menší množství a méně závažné žaludeční vředy, by se pravděpodobně prokázala u koní tehdy, pokud by byly tyto léky podávány v dávkách převyšujících doporučené terapeutické hladiny nebo mladým, dehydratovaným nebo oslabeným koním. Např. Monreal a kol.¹³ uvádí, že všech pět koní, kterým byl podáván více než dvojnásobek doporučené dávky FBZ, mělo žaludeční vředy ve srovnání s pouze dvěma koňmi z pěti, kteří byli léčení ekvivalentní dávkou SBZ. Vředy byly významně větší a hlubší u skupiny s FBZ a jeden kůň v této skupině jevil známky zjevné toxicity (např. měkké výkaly, zřetelná anorexie, hyponatremie).^{13,20} Denní udržovací dávky FBZ podávané koním v této studii činily přibližně 2,6 mg/kg, naopak dávky v předchozích studiích dosahovaly hodnot 5,25 až 10,5 mg/kg/den.²⁰

■ ZÁVĚR

Uvedená zjištění ukazují, že jak přípravek pro aplikaci na povrch krmiva na bázi SBZ, tak na bázi FBZ byly snadno zkonsumovány a že žádný přípravek – podaný v doporučeném dávkování – nezpůsobil žaludeční vředy ve větší míře, než by se dalo očekávat u dospělých koní chovaných ve stájích a krmených senem a jádrem dvakrát denně. Navíc léčba pomocí SBZ nevykazovala žádnou výhodu oproti FBZ v tom smyslu, že by u zdravých koní v této studii způsobila méně žaludečních vředů nebo méně závažné žaludeční vředy. Je však nutné zdůraznit, že dlouhodobé užívání (> 15 dnů) těchto a dalších NSAID, a to i v dávkách doporučených v příbalové informaci, může způsobit vyšší skóre žaludečních vředů ve srovnání s neošetřenou kontrolou. NSAID použité v této studii může rovněž způsobit vředy v jiných oblastech trávicího traktu, včetně duodena a tlustého střeva, ale uvedené oblasti nebyly v této studii hodnoceny.

■ PODĚKOVÁNÍ

Poděkování autorů si zaslouží dr. John Bukowski z WordsWorld Consulting za pomoc při přípravě tohoto rukopisu a dr. Steve Radecki za statistickou analýzu.

■ ODKAZY

1. Baller LS, Hendrikson DA. Management of equine orthopedic pain. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002;18:117-131.
2. Goodrich LR, Nixon AJ. Medical treatment of osteoarthritis in the horse—a review. *Vet J* 2006;171:51-69.
3. Collins LG, Tyler DE. Phenylbutazone toxicosis in the horse: a clinical study. *JAVMA* 1984;184:699-703.
4. Snow DH, Bogan JA, Douglas TA, Thompson H. Phenylbutazone toxicity in ponies. *Vet Rec* 1979; 105:26-30.
5. Snow DH, Douglas TA, Thompson H, et al. Phenylbutazone toxicosis in Equidae: a biochemical and pathophysiological study. *Am J Vet Res* 1981;42:1754-1759.
6. Traub JL, Gallina AM, Grant BD, et al. Phenylbutazone toxicosis in the foal. *Am J Vet Res* 1983;44:1410-1418.
7. Geor RJ, Petrie L, Papich MG, Rousseaux C. The protective effects of sucralfate and ranitidine in foals experimentally intoxicated with phenylbutazone. *Can J Vet Res* 1989;53:231-238.
8. Gunson DE, Soma LR. Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation. *Vet Pathol* 1983;20:603-610.
9. Meschter CL, Gilbert M, Krook L, et al. The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach. *Vet Pathol* 1990;27:244-253.
10. Murray MJ. Gastroduodenal ulceration. In: Reed SM, Bayly WW, eds. *Equine Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:615-623.
11. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis* 1994;12:210-222.
12. Rodríguez-Téllez M, Argüelles F, Herrerías JM Jr, et al. Antiinflammatory agents less dangerous for gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des* 2001;7:951-976.
13. Monreal L, Sabate D, Segura D, et al. Lower gastric ulcerogenic effect of suxibuzone compared to phenylbutazone when administered orally to horses. *Res Vet Sci* 2004;76:145-149.
14. MacAllister CG, Andrews FM, Deegan E, et al. A scoring system for equine gastric ulcers. *Equine Vet J* 1997;29:430-433.
15. US Dept. of Health and Human Services, FDA, Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry, Good Clinical Practice, VICH GL9, Final Guidance. 2001. Accessed August 2009 at www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052417.pdf.
16. Collier DS. Gastric ulceration: response to an unnatural environment. *Equine Vet J* 1999;29:5-6.
17. MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *JAVMA* 1993;202:71-77.
18. Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, et al. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equine Vet J Suppl* 1999;29:81-86.
19. Frank N, Andrews FM, Elliott SB, Lew J. Effects of dietary oils on the development of gastric ulcers in mares. *Am J Vet Res* 2005;66:2006-2011.
20. Homedes J, Sabate D, Mayos I. General and gastrointestinal tolerance of suxibuzone, orally administered to horses, compared to phenylbutazone. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20(suppl 1):163-164.