

LITTERATURSTUDIE

KOLIK HOS HÄST: METAMIZOL VS. HYOSCINBUTYLBROMID – VAD VET VI EGENTLIGEN?

FÖRFATTARE:

Ylva C Naeve, leg. veterinär

Nyligen har ett nytt preparat med behandlingsindikation kolik inregistrerats för häst i Sverige. Detta innebär att det finns två huvudsakliga läkemedel, metamizol och hyoscinbutylbromid, som var för sig eller i kombination finns tillgängligt vid medicinsk behandling av hästar med kolik. Val av läkemedel är till dels traditionsbundet och till dels beroende på tillgänglighet samt personliga erfarenheter av de olika preparaten. Artikeln är en litteraturstudie med mål att sammanfatta det vi till dags dato vet om metamizols och hyoscinbutylbromids påverkan på de kliniska parametrar som vanligen används vid beslutsprocessen om en kolikhäst kan behandlas enbart medicinskt eller om kirurgisk intervention krävs.

Kolik är en av de vanligaste anledningarna till att en hästägare tar kontakt med en veterinär och sjukdomstillståndet anses vara orsak till hög morbiditet och mortalitet hos häst (28). Kolik är, för en lekman, oftast en diagnos där smärta uppkommer från magtarmkanalen, men är för veterinärer ett samlingsnamn för tillstånd som orsakar abdominal smärta. Några av de vanligaste orsakerna till abdominal smärta hos häst är distension av tarmen på grund av gas eller foderinpackning/förstopning (16, 24).

Vid undersökning och behandling av hästar med kolik, oavsett om detta sker i fält eller på remissinstans, ligger fokus främst på att finna orsaken till koliken, få smärtan under kontroll och återställa vätskebalansen (16, 19, 24) (Fig.1). Det gäller att relativt snabbt kunna avgöra om patienten kan behandlas medicinskt, eller om en kirurgisk intervention är nödvändig. Denna beslutsprocess baseras på en rad kliniska parametrar så som allmän smärtestatus, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, slemhinnornas färg och fuktighet, kapillärfyllnadstid, borborygmi, mängd reflux vid nässvalgsondering och rektalundersöknings palpatoriska fynd (9,

16, 28). Även faktorer som respons på implementerad smärtbehandling, eller effekt av administrerad spasmolytika kan avgöra om fallet ska anses som medicinskt eller kirurgiskt. Därför är det av betydande vikt att de mediciner som används vid kolikbehandling inte maskerar kliniska parametrar, så som hjärtfrekvens, borborygmi och tecken på endotoxemi, vilka är hörnstenar i beslutsprocessen vad gäller vidare behandling av patienten (16). Vidare ska en kolikundersökning kunna företagas på ett sätt som är säkert för både patienten och veterinären. Till exempel en rektumruptur på grund av en spastisk ändtarm eller en allt för smärtpåverkad och orolig häst har i de flesta fall en fatal utgång för patienten (15). Ofta baseras valet av analgetikum och/eller spasmolytikum på befintlig litteratur, egen klinisk erfarenhet och till viss del på tradition och på tillgängligheten av läkemedel (13, 26). I Sverige finns i dag två produkter på marknaden med primär indikation kolik hos häst: Vetalgina (500 mg/ml metamizol natrium) och Spasmiumb (4 mg/ml butylskopolamin, 500 mg/ml metamizol natrium). Tidigare kunde även Buscopan Compositum (4 mg/ml



Spasmium vet. som innehåller hyoscinbutylbromid och metamizol samt Vetalgina vet. som innehåller metamizol.

butylskopolamin, 500 mg/ml metamizol natrium) tas in på licens, men detta veterinärmedicinska läkemedel, som är registrerat för häst utomlands, är nu ersatt med det i Sverige registrerade Spasmium.

Men vad vet vi egentligen till dags dato om hur de aktiva substanserna metamizol och hyoscinbutylbromid är klassificerade, och hur de påverkar de kliniska parametrar vi oftast använder för att avgöra om en kolikhäst ska behandlas medicinskt eller kirurgiskt?

Metamizol

I litteraturen råder det viss oenighet både om hur metamizol, även kallat dipyrone, ska klassificeras samt hur potent ett analgetikum det är. Historiskt sett har metamizol klassificerats som ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) från gruppen pyrazolonderivat med analgetisk effekt jämförbar med flunixin meglumin och fenylobutazon (4, 7, 13, 14). På senare tid har dock två andra klassificeringar föreslagits. Vissa menar att metamizol ska klassas som ett svagt NSAID med smärtstillande-, antipyretisk- och spasmolytisk effekt (10, 22) medan andra menar att det ska klassas som en antipyretisk icke-opioid smärtstillande substans (11, 30). Dessa delade meningar grundar sig i en avsaknad av en klar bild över hur metamizol utövar sin analgetiska effekt. Flertalet studier indikerar att metamizol i huvudsak är en COX-hämmare (10, 11, 13) och som en sådan selektivt hämmar COX-3 (3, 11). Andra studier visar att metamizol framför allt hämmar COX-2, dock via andra bindningsställen jämfört med klassiska NSAID, vilket ger en smärtstillande men inte antiinflammatorisk effekt (22). Ytterligare studier, som framför allt är utförda på smådjur, menar däremot att metamizol även har effekt på det opioiderga systemet (11, 30). Viss spasmolytisk effekt av metamizol har nämnts i litteraturen, även om denna effekt ej helt kunnat beläggas på studier utförda på kolikhästar (25). Verkningsmekanismen för denna spasmolytiska effekt är oklar, men tros till dels bero på att metamizol inhiberar den intracellulära frigörelsen av Ca^{2+} (11). Oavsett verkningsmekanism anses metamizol i dagsläget som ett potent analgetikum med relativt kortvarig effekt (10, 30) och eftersom det inte uppvisar samma antiinflammatoriska effekt som andra NSAID är risken för att maskera tecken på endotoxemi, vilken kan indikera kirurgi hos en häst som uppvisar koliksymptom (30), relativt små. Påverkan på hjärtfrekvens ställs i paritet med



Fig. 1: Initialt ligger fokus vid behandling av kolikhästen på smärtlindring, återställande av vätskebalans, samt att via respons på implementerad behandling avgöra om fallet är medicinskt eller kräver kirurgi.

läkemedlets analgetiska effekt, och en sänkning av hjärtfrekvensen hos kolikhästen ses som en god prognostisk indikation. Det förekommer rapporter om enstaka allergiska reaktioner vid injektion av metamizol (31), dock har det från humansidan funnits viss oro för agranulocytos. När metamizol använts till behandling av hundar med postoperativ smärta observerades inga hematologiska biverkningar (10). Vidare rapporteras det från studier på mindre husdjur betydligt färre mag-tarmrelaterade biverkningar såsom magsår och magblödningar, eftersom metamizol inte verkar ha samma inhibitoriska effekt på

prostaglandin som klassiska NSAID (10, 11, 17, 22, 30).

Hyoscinbutylbromid

Hyoscinbutylbromid, även kallat N-butylskopolammonium bromid (NBB), hyoscine-N-butylbromid eller butylskopolamin, omnämns i många studier både inom human- och veterinärmedicinen, vilket innebär att substansens klassificering och verkningsmekanism är väldokumenterad. Hyoscinbutylbromid är en alkaloid som utvinns från potatisväxten *Atropa Belladonna* (27) och klassificeras som ett parasympatolytika på grund av dess kompeta-

tiva inhibering av acetylcholin vid muskarinerga receptorer (2, 5, 15, 27). Verkningsmekanism kan liknas vid den av atropin (27). Hyoscinybutylbromid hämmar kontraktion av glatt muskulatur i mag-tarmkanalen, och används därför primärt som ett spasmolytikum (7, 8, 24, 25). På grund av hyoscinybutylbromids verkningsmekanism, samt det faktum att de flesta muscarinerga receptorantagonister är non-selektiva, påverkas även andra områden reglerade av det parasympatiska nervsystemet, som exempelvis hjärtfrekvens och blodtryck (5, 20, 29). Hyoscinybutylbromids analgetiska effekt står i relation till dess spasmolytiska verkan och i viss litteratur beskrivs hyoscinybutylbromid och butorfanol som lika potenta analgetika (2). Övergående takykardi i kombination med temporärt förhöjt blodtryck samt nedsatt borborygmi är de vanligast rapporterade biverkningarna hos bland annat häst vid behandling med hyoscinybutylbromid (5, 15, 19, 20, 21, 27, 29). Att läkemedlet påverkar det parasympatiska systemet och därmed vissa kliniska parametrar viktiga för beslutsprocessen om eventuell bukkirurgi har viss oro skapat för att använda hyoscinybutylbromid vid behandling av kolik. Utmaningsstudier på häst har dock inte visade några bestående biverkningar eller toxiska effekter (1).

Diskussion

I Europa har hyoscinybutylbromid, ofta i kombination med metamizol, använts i decennier vid behandling av vissa typer av kolik hos häst. Detta står i kontrast till Sverige, där mestadels metamizol allena eller i kombination med NSAID, så som flunixin meglumin används vid behandling av motsvarande patientkategori. Det har historiskt sett funnits en oro för att man vid behandling med hyoscinybutylbromid, som ger takykardi och tillfällig ileus, överväger bukkirurgi för tidigt och att prognostisering av fallet försvåras (1, 20). Parametrar så som respons på analgetika, hjärtfrekvens, borborygmi och tecken på endotoxemi utgör några av hörnstenarna vid den kliniska bedömningen

av en kolikhäst (9, 19, 28) och samtliga dessa parametrar påverkas av hyoscinybutylbromid och metamizol eller kombinationen av de två. De flesta studier på hyoscinybutylbromid rapporterar övergående takykardi, men i samtliga dessa studier återgår hästens hjärtfrekvens till det normala inom 30 minuter (1, 19, 24) till maximalt 60 minuter (5, 20, 27, 29) efter intravenös administration. Maximalt uppmätt hjärtfrekvens hos häst är $86 \pm 2,2$ slag/min 5 minuter efter intravenös administration av hyoscinybutylbromid (20). Jämförelsevis ses vid intravenös administration av metamizol ofta en sänkning av hjärtfrekvensen grundat dess analgetiska effekt hos patienten. Nedsatt borborygmi rapporteras i de flesta studier där hyoscinybutylbromid administrerats intravenöst, men även här återkommer normal intestinal motilitet inom 30 minuter (1, 7, 19, 25, 26) till maximalt 60 minuter (20, 29). Undantaget är duodenum där det i en specifik studie demonstrerats upp till 120 minuter nedsatt kontraktilitet i just detta tarmavsnitt (7). Motsvarande upplevs ofta en ökande borborygmi efter administration av metamizol.

Flertalet studier har demonstrerat tydlig spasmolytisk effekt hos hyoscinybutylbromid (2, 8, 15, 25), medan andra studier omnämner en viss spasmolytisk effekt hos metamizol utan klarlagd verkningsmekanism (11, 30). Då orsaken till smärta vid kolik är multifaktoriell och beroende på typ av kolik råder viss diskrepans i analgetisk respons mellan de studier som jämför hyoscinybutylbromid, hyoscinybutylbromid i kombination med metamizol och metamizol allena. Regleringen av gastrointestinal motilitet är en komplex interaktion mellan neurala-, hormonella-, vaskulära- och neuromuskulära banor, där acetylcholin är den primära exitatoriska neurotransmittorn i mag-tarmkanalen hos de flesta arter (12). Vanligen orsakas kolik av foderimpackningar och/eller ökad gasproduktion orsakat av felaktig jäsning med distension av ett tarmavsnitt till följd (24, 32, 33). Detta leder i sin tur till antingen

spasmer i tarmavsnittet oralt för en foderinpackning eller ileus. Rubbningsar av tarmotilitet, både hyper- och hypomotilitet, är en bevisad orsak till visceral smärta på grund av stimulering av sträckreceptorer i tarmväggen (8). Ballongstudier, där visceral smärta skapas genom att distendera ett utvalt tarmavsnitt, har länge accepterats som en god modell för kolik hos häst (2, 13, 25). I en äldre ballongstudie utförd på två ponnyer jämfördes den analgetiska effekten av hyoscinybutylbromid och metamizol. Studien visade tydligt att hyoscinybutylbromid hade bättre analgetisk effekt än metamizol. Resultatet beror troligen på att smärta endast skapades via en kortvarig distension av tarmen, vilket inte gav tillräckligt med tid för smärteaktionen att stimulera frigivning av prostaglandin och därmed aktivera den analgetiska verkningsmekanism som metamizol, i denna studie klassat som ett NSAID, har som mål (25). Även i en fältstudie utförd på 23 hästar med kolik beskrevs dålig analgetisk effekt av metamizol, denna gång jämfört med flunixin meglumin. Denna studie saknar dock tydlig design, vilket leder till att det inte tydligt framgår vilka hästar som vid klinisk undersökning sederats med detomidin, som i sig har viss analgetisk effekt. Resultatet av denna studie är därför svårtolkat (4). Andra studier har visat potent analgetisk effekt av metamizol, men dessa studier avhandlar primärt postoperativ smärta hos mindre husdjur där det pågår en aktiv prostaglandinsyntes (10, 30). Enstaka studier antyder viss synergistisk effekt mellan hyoscinybutylbromid och metamizol, där hyoscinybutylbromid analgetiska effekt sätter in omedelbart medan metamizol har en längre varande analgetisk effekt (7). Grundat hyoscinybutylbromids goda spasmolytiska effekt frånråds upprepade doser med kortvarigt intervall, då det föreligger risk för utveckling av ileus (2, 7). Inom humanmedicinen har frågan om administrering av engångsdos hyoscinybutylbromid till patienter med redan diagnosticerad paralytisk ileus som ska genomgå kontraströntgen lyfts, men här menar man att effekten



FOTO: ADOBE STOCK

Vid undersökning och behandling av hästar med kolik ligger fokus främst på att finna orsaken till koliken, få smärtan under kontroll och återställa vätskebalansen. Därefter avgörs om patienten kan behandlas medicinskt, eller om en kirurgisk intervention är nödvändig.

av läkemedlet är så pass kortvarig att det är osannolikt att preparatet skulle få betydande negativ effekt hos denna kategori patienter (5).

Den dokumenterat positiva och kortvariga effekten av hyoscinbutylbromid i kombination med den potenta analgetiska effekten av metamizol gör att ett kombinationspreparat kan rekommenderas till hästar med spasmodisk kolik, gaskolik och enkla förstoppningar, trots övergående takykardi och övergående nedsatt borborygmi (1, 7, 19, 24, 25, 26, 27). Dosen som använts i de allra flesta studier är den som står att läsa hos de respektive tillverkare av kombinationspreparatet. Dock bör man vara uppmärksam på att den anticholinerga effekten av hyoscinbutylbromid gör att preparatet inte lämpar sig för hästar där det kardiovaskulära systemet är komprometterat (20). Inom humanmedicinen avråds även administration av hyoscinbutylbromid till patienter med diagnostiserat glaukom (5). Hyoscinbutylbromids användbarhet vid oftalmologisk undersökning hos häst har studerats, men fokus för studien låg endast på preparatets mydriatiska effekt (21), och därför bör viss försiktighet iakttas vid behandling av kolikhästar med samexisterande glaukom. Vidare bör försiktighet iakttas när det finns misstanke om kolik till följd av gräsbetessjuka, en form av dysautonomi. Den patologiska mekanismen för gräs-

betessjuka är klarlagd, degeneration av det enteriska nervsystemet samt påverkan på cholinerga receptorer och dessa receptorer är även målet för ett parasympatolytika som hyoscinbutylbromid (18, 23).

Den övergående takykardi samt den temporärt nedsatta borborygmin är de två parametrar som kan göra den vane vetalginanvändaren något motvillig att byta till ett kombinationspreparat. Tryggheten i att känna sitt läkemedel och hur en patient reagerar på det skall icke förringas i en situation där snabba beslut skall tas. Dock är framför allt takykardin, men även den nedsatta tarmmotiliteten, snabbt övergående. Det är författarens personliga erfarenhet att hjärtfrekvensen vid behandling med hyoscinbutylbromid stabiliserar sig under tiden som patienten undersöks, och att bedömning om patienten svarat på behandling eller ej samt vidare diskussion om kirurgisk intervention, ej skiljer sig nämnvärt vid bruk av Spasium eller Vetalgina.

Både hyoscinbutylbromid i kombination med metamizol eller metamizol allena har visat sig vara effektivt vid behandling av kolikhästar, och är förstahandsvalet för många veterinärer som ser och behandlar kolikhästar i fält. De flesta studier rörande den analgetiska och spasmolytiska effekten hos dessa två preparat evaluerar effekten hos fullvuxna hästar. Fler studier där fokus låg på kolik hos föl

orsakat av bland annat mekoniumförstoppning och diarré hade varit av intresse. Gastrointestinal hypermotilitet och gastrointestinala spasmer är bevisade orsaker till visceral smärta hos unga djur, vilket i sin tur gör dem ovilliga att dia. Hos kalvar med nutritionellt inducerad diarré visar en studie snabbare återhämtning hos de som behandlades med hyoscinbutylbromid i kombination med metamizol jämfört med de som behandlats med ett placebopreparat (6). En studie på föl med liknande design hade varit efterfrågat, då snabb och effektiv behandling hos föl med kolik orsakat av diarré är önskvärt ur flera perspektiv. Hyoscinbutylbromid har god avslappande effekt av glatt muskulaturen i rektum hos vuxna hästar (15). Detta är en effekt som kan tänkas önskvärd hos föl med mekoniumförstoppning där administration av retentionslavemang övervägs. Dock saknas information om hyoscinbutylbromids effekt hos föl med mekoniumförstoppning och där med information om substansen skulle kunna ge en bättre effekt av retentionslavemang. Även flera studier för att klarlägga metamizols spasmolytiska effekt hade varit av intresse, då verkningsmekanismen fortfarande är delvis okänd. •

ARTIKEL MED REFERENS FINNS PÅ:

<https://www.svenskveterinartidning.se/vetenskapliga-artiklar/>

- 1 Bertone J.J. Clinical field efficacy and safety of N-butylscopolammonium bromide in horses. *Proc Am Ass equine Practnrs*, 2002, 48, 370-374.
- 2 Boatwright C.E., Fubini S.L.F., Grohn Y.T., and Goossens L. A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butorphanol tartrate for analgesia using a balloon model of abdominal pain in ponies. *Can J Vet Res*, 1996, 60, 65-68.
- 3 Chandrasekharan N.V., Dai H., Turepu Roos K.L., Evan-son N.K., Tomsik J., Elton T.S. and Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 21, 13926-13931.
- 4 Cristina R.T., Gurban Marcu A., Dumitrescu E. and Degi J. Activity of flunixin meglumine and metamizole in a field study on 23 horses with colic. *Lucrări științifice Med Vet* 2012, 4, 166-171
- 5 Dyde R., Chapman A.H., Gale R., Mackintosh A. and Tolan D.J.M. Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide. *Clin Radiol*, 2008, 63, 739-743.
- 6 Fallon R.J., Quirke J.F., Limper J., Justus C. and Larkin H. The effect of Buscopan Compositum on claf nutritional diarrhoe. *Vet Res Commun*, 1991, 15, 475-482.
- 7 Gooma N., Uhlig A. and Schusser G.F., Effect of Buscopan® compositum on the motility of the duode-num, cecum and left ventral colon in healthy concious horses. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, 2011, 124, 168-174.
- 8 Hart K.A., Sherlock C.E., Davern A.J., Lewis T.H., and Robertson T.P. Effect of N-butylscopolammonium bromide on equine ileal smooth muscle activity in an ex vivo model *Equine Vet J*, 2015, 47, 450-455.
- 9 Ihler, C.F., Venger, J.L., Skjerve, E. Evaluation of cli-nical and laboratory variables as prognostic indicators in hospitalised gastrointestinal colic horses. *Acta Vet Scand*, 2004, 45, 109-118.
- 10 Imagawa V.H., Fantoni D.T., Tatarunas A.C., Mastro-cinque A., Almeida T.F., Ferreira F. and Posso I.P. The use of different doses of metamizol for post-operative anal-gesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 2011, 38, 385-393.
- 11 Jasiecka A., Małanka T. and Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*, 2014, 17/1, 207-214.
- 12 Koenig J. and Cote N. Equine gastrointestinal moti-lity - ileus and pharmacological modification. *Can Vet J*, 2006, 47, 551-559.
- 13 Kohn C.W. and Muir Ill W.W. Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J Vet Intern Med*, 1988, 2/2, 85-91.
- 14 Lees P. and Higgins A.J. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Vet J*, 1985, 17/2, 83-96.
- 15 Luo T., Bertone J.J., Greene H.M. and Wickler S.J. A comparison of N-butylscopolammonium and lidocain for control of rectal pressure in horses. *Vet Ther*, 2006, 7/3, 243-248.
- 16 Mair T. and Edwards B. Medical treatment of equi-ne colic. In *Practice*, 1998, 20/10, 578-584.
- 17 Marshall J.F. and Blikslager A.T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the equine intestine. *Equine Vet J*, 2011, 43, 140-144..
- 18 Milne E. Grass sickness: an update. In *Practice* 1997, 19/3, 128-133.
- 19 Moore R.M., Jenne B., Jenne M. and Leise B.S. Medical treatment of horses with colic. In: *Proceedings of the 11th Int Congress of WEVA*, 2009 - Guarujá, SP, Brazil
- 20 Morton A.J., Varney C.R., Ekiri A.B. and Grosche A. Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses *Equine Vet J*, 2011, 43, 117-122.
- 21 Palermo J., Hollingsworth S., Kass P., Moore S. and Pusterla N. Field use of N-butylscopolammonium bromide to facilitate thorough ophthalmic examination in horses. *Vet. J*, 2016, 211, 104-105.
- 22 Pierre S.C., Schmidt R., Brenneis C., Michaelis M., Geisslinger G. and Scholich K. Inhibition of cyclooxyge-nases by dipyron. *Br J Pharmacol*, 2007, 151/4, 494-503.
- 23 Pirie R.S., Jago R.C., and Hudson N.P.H. Equine Grass Sickness. *Equine Vet J*, 2014, 545-553.
- 24 Plumme A.E. Impactions of the small and large intestines. *Vet Clin Equine* 2009, 25, 317-327.
- 25 Roelvink M.E., Goossens L., Kalsbeck H.C. and Wensing T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyro-ne, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 1991, 129/17, 378-80.
- 26 Sanches L.C. and Robertson S.A. Pain control in horses: what do we really know? *Equine Vet J*, 2014, 46, 517-523.
- 27 Shutt L.E. and Bows J.B. Atropine and hyoscine. *Anaesthesia*, 1979, 34/5, 476-490.

REFERENSER

- 28** Southwood L.L. Acute Abdomen. Clin Tech Equine Pract, 2006, 5, 112-126.
- 29** Sundra T.M., Harrison J.L., Lester G.D., Raidal S.L and Phillips J.K. The influence of spasmolytic agents on heart rate variability and gastrointestinal motility in normal horses. Res Vet Sci, 2012, 93/3, 1426–1433.
- 30** Tacke S., Henke J. and Erhardt W. Schmerztherapie mit metamizol. Tierärztl Prax 2008, 36, 19–25.
- 31** Tjälve H., Ekström P. och Bengtsson A-K. Biverkningar rapporterade hos häst. SVT 2016, 6-7, 17-22.
- 32** White N.A. Colic treatment and post-colic nutrition. In: Pagn J.D. Advances in equine nutrition 4th ed. Nottingham University Press, Nottingham, UK, 2009, 327-345.
- 33** Wong D.M., Davis J.L. and White N.A. Motility of the equine gastrointestinal tract: physiology and pharmacotherapy. Equine Vet Educ, 2011, 23/2, 88-100.