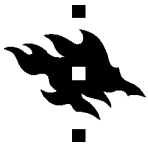


HEVOSDOPING KIRJALLISUUSKATSAUS JA VAIKUTUSTEN ARVIOINTI

Emilia Vanhala
Lisensiaatin tutkielma 2009
Farmakologia ja
toksikologia
Kliinisen hevos- ja
pieneläinlääketieteen laitos
Eläinlääketieteellinen
tiedekunta
Helsingin yliopisto



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta	Laitos - Institution – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos	
Tekijä - Författare – Author: Emilia Vanhala		
Työn nimi - Arbetets titel – Title: Hevosdoping. Kirjallisuuskatsaus ja vaikutusten arviointi.		
Oppiaine - Läroämne – Subject: Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia		
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma	Aika - Datum – Month and year 12/2009	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 42
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Hevosten suorituskykyyn vaikuttaminen on kielletty eläinsuojelulain nojalla. Lisäksi Hippoksen kilpailusäännöt kieltävät kaikenlaisen vaikuttamisen hevosen kilpailusuoritukseen. Hippoksella on myös dopingin käytön suhteen nollatoleranssi, jonka mukaan hevosen dopingnäytteistä ei saa löytyä lääkeainejäämiä. Hevosurheilussa dopingtarkoituksessa käytettyjen aineiden mahdollisia vaikutuksia eläimen suorituskykyyn ei ole koottu yksien kansien väliin. Tässä tutkielmassa tarkastellaan aineita, joita on käytetty tarkoituksena parantaa hevosen suorituskykyä, sekä pohditaan tutkimuksiin perustuen kyseisten aineiden todellista vaikutusta.</p> <p>Furosemiidi on diureetti, jota käytetään nesteenpoistolääkkeenä esimerkiksi kongestiivisen sydänvian hoidossa. Hevosilla sen tavallisin käyttötarkoitus on EIPH:n (exercise-induced pulmonary hemorrhage) hoito. Furosemidin on todettu joissakin tapauksissa pienentävän EIPH:n vakavuusastetta, mutta se ei ole täysin pystynyt ehkäisemään verenvuotoa. Furosemidin mahdollisen suorituskykyä parantavan vaikutuksen oletetaan perustuvan sen aiheuttamaan diureesiin, jolloin hevosen ruumiinpaino alenee ja eläin pystyy juoksemaan nopeammin. Tieteellisissä tutkimuksissa furosemidin ei kuitenkaan ole todettu merkittävästi parantavan hevosten suorituskykyä. On mahdollista, että furosemiidi häiritsee muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkeaineiden näkymistä veri- ja virtsanäytteissä.</p> <p>Klenbuteroli on β_2-agonisti, joka laajentaa keuhkoputkia rentouttamalla niiden sileitä lihaksia. Sitä onkin käytetty hevosilla hengitystiesairauksien hoidossa. Tämän vaikutuksen vuoksi sitä on käytetty myös dopingaineena. Klenbuterolilla voi myös olla haitallisia vaikutuksia hevosen sydänlihaksen toimintaan ja palautumiskykyyn urheilusuorituksen jälkeen.</p> <p>Kofeiini on keskushermostoa stimuloiva aine, jonka piristävä vaikutus perustuu sen kykyyn estää keskushermostoa lamaavan adenosiniin toimintaa. Kofeiini myös kiihdyttää sykettä ja stimuloi hengitystä. Kofeiinia on luonnollisesti esimerkiksi kahvissa, teessä ja suklaassa, joten ympäristökontaminaation seurauksena hevoseen joutuvat pienet kofeiinimäärät ovat mahdollisia. Hevosissa kofeiini voi aiheuttaa kiihtyneisyyttä ja lisätä liikkumisaktiivisuutta.</p> <p>Tulehduskipulääkkeillä voidaan lievittää esimerkiksi tuki- ja liikuntaelinten kipua ja poistaa ontuminen, jolloin hevonen on näennäisesti kilpailukunnossa.</p> <p>Natriumbikarbonaatin ("milkshake") käytön tarkoituksena on lisätä hevosen kestävyyttä. Bikarbonaatti puskuroi lihaksissa muodostuvaa maitohappoa. Natriumbikarbonaatilla ei kuitenkaan ole todettu olevan vaikutusta hevosen suorituskykyyn.</p> <p>Kirjallisuuskatsauksen pohjalta vaikuttaisi siltä, ettei olisi dopingvalvonnallisesti perusteltua testata muita kuin sellaisia aineita, joiden vaikutuksesta urheilusuoritukseen on kiistaton näyttö. Eläinsuojelullisesti on perusteltua testata myös muita aineita.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Hevonen, suorituskyky, klenbuteroli, furosemiidi, kofeiini, tulehduskipulääkkeet		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin tiedekirjasto		
Työn valvoja (professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Valvoja: Outi Vainio Ohjaaja: Marja Raekallio		

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	2
2 SUORAAN HEVOSEN SUORITUSKYKYYN VAIKUTTAVAT AINEET	3
2.1 Klenbuteroli.....	3
2.1.1 Yleistä	3
2.1.2 Vaikutukset hengityselimistöön.....	4
2.1.3 Vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön	5
2.1.4 Vaikutukset kehon rasvapitoisuuteen.....	8
2.1.5 Vaikutukset immuunijärjestelmän toimintaan.....	9
2.2 Kofeiini	11
2.2.1 Yleistä	11
2.2.2 Vaikutukset suorituskykyyn	11
2.3 Nandroloni.....	13
2.3.1 Yleistä	13
2.3.2 Vaikutukset suorituskykyyn ja palautumiseen	13
3 VÄLILLISESTI HEVOSEN SUORITUSKYKYYN VAIKUTTAVAT AINEET	15
3.1 ”Milkshakes”	15
3.1.1 Yleistä	15
3.1.2 Vaikutukset.....	16
3.2 Muita dopingaineita	18
3.2.1 Kipulääkkeet.....	18
3.2.2 Furosemidi	22
3.2.3 Kapsaisiini	28
4 DOPINGNÄYTTEIDEN ANALYYSIA HAITTAAVAT AINEET.....	29
5 POHDINTA	32
6 VIITTEET.....	35

1 JOHDANTO

Eläimen suorituskyvyn keinotekoinen kohottaminen, alentaminen tai ylläpitäminen lääkkeillä tai vastaavilla valmisteilla on eläinsuojelulain mukaan kielletty.⁷² Hippos ry:n kilpailusääntöjen mukaan kaikki hevosten lääkitseminen on kielletty neljä vuorokautta ennen kilpailua. Lisäksi eri lääkeaineille on olemassa ohjeelliset varoajat. Joillekin luonnossa esiintyville aineille on määritetty raja-arvot, jotka eivät saa ylittyä dopingnäytteessä. Kilpailuissa on käytössä niin sanottu nollatoleranssi eli hevosista otetuista dopingnäytteistä ei saa löytyä lääkettä riippumatta siitä, onko lääkkeellä mahdollisesti vaikutusta hevosen suorituskykyyn vai ei.⁷³

Tutkielman tarkoituksena on kartoittaa kirjallisuudessa julkaistujen tieteellisten tutkimusten avulla hevosurheilussa käytettyjä dopingaineita ja niiden mahdollisia vaikutuksia hevosen suorituskykyyn, koska hevosdopingista ei ole tuoretta yhteenvetoa. Tutkimuksista tarkastellaan kahta näkemystä: aineen suorituskykyä suoraan parantavaa vaikutusta ja välillistä vaikutusta (esimerkiksi aineen estäessä elimistön uupumista tai kipua). Mahdollista suorituskyvyn paranemista verrataan aineen käytöstä aiheutuviin riskeihin. Tutkielman johtopäätöksiä voisi mahdollisesti käyttää apuna myös antidopingtyössä.

Työssä keskitytään niin sanottuun positiiviseen dopingiin eli aineisiin, joiden tarkoituksena on parantaa hevosen suorituskykyä. Eläintä rauhoittavat aineet on jätetty tutkielmasta pois. Mukaan on otettu aineita, joita Suomessa on ravikilpailujen yhteydessä löydetty hevosista. Tällaisia aineita ovat muun muassa kipulääkkeet ja nandroloni. Suurin osa Suomessa raveissa hevosista havaituista lääkejäämistä on ollut varoaikarikkomuksia, varsinaisia dopingrikkomuksia on ollut viime vuosina vain pari kappaletta.(Katja Hautala 2009, henkilökohtainen tiedonanto)

2 SUORAAN HEVOSEN SUORITUSKYKYYN VAIKUTTAVAT AINEET

2.1 Klenbuteroli

2.1.1 Yleistä

Klenbuteroli on β_2 -agonisti, joka laajentaa keuhkoputkia ja sitä onkin käytetty hevosilla, jotka kärsivät puhkurista (COPD, chronic obstructive pulmonary disease).¹ Klenbuterolin on myös havaittu helpottavan keuhkoputkentulehduksen ja pneumonian oireita.² Ihmisurheilussa klenbuterolia on käytetty anabolisena dopingaineena. Naudoilla ja lampailla klenbuterolia on käytetty kasvattamaan lihasmassaa ja samalla vähentämään rasvan määrää ruhossa.^{3, 4} Ihmiset ovat saaneet ikäviä sivuvaikutuksia syötyään klenbuterolilla lääkityn eläimen lihaa. Tällaisia oireita ovat olleet esimerkiksi pahoinvointi, huimaus, lihaskouristukset sekä sydämen tiheälyöntisyys.^{3, 4}

Sympaattisen hermoston vapauttamat katekoliamiinit vaikuttavat β -reseptoreihin, jotka jaetaan β_1 -, β_2 - ja β_3 -reseptoreihin.⁵ β_2 -reseptoreja on pääasiassa keuhkoputkien, luurankolihasen verisuonten, kohdun ja ruuansulatuskanavan sileässä lihaksessa.⁵ β_2 -reseptoreiden stimulaatio johtaa keuhkoputkien ja verisuonten laajenemiseen sekä hikoiluun. Myös glykogenolyysi lisääntyy reseptoriaktivaation seurauksena.⁵

Keuhkoputkia laajentavan vaikutuksensa vuoksi klenbuterolia on annettu kilpahevosille suorituskyvyn parantamiseksi.⁶ Klenbuterolilla ei kuitenkaan ole havaittu olevan vaikutusta terveiden hevosten hengityskykyyn levossa.^{6, 7} Albuteroli on toinen β_2 -agonisti, jota käytetään hevosilla suorituskyvyn parantamiseksi. Vaikutuksiltaan se on klenbuterolin kaltainen.^{5, 8} Klenbuterolia ja albuterolia voidaan antaa hevoselle suun kautta tai inhalaationa keuhkoputkeen,^{1, 8} mutta myös injektio on mahdollinen antotapa.⁹

Hippoksen suositusvaroaika klenbuterolille on neljätoista vuorokautta viimeisestä lääkityksestä.⁷⁴

2.1.2 Vaikutukset hengityselimistöön

Slocombe ym.⁶ tutkivat klenbuterolin vaikutusta hevosen hengityselinten toimintaan. Viisi lämminverihevosta sai klenbuterolia suoneen (0,8 µg/kg) kymmenen minuuttia ennen juoksumatolla suoritettavaa harjoitusta.⁶ Harjoituksen aikana hevosten hengityselimistön toimintaa tutkittiin muun muassa mittaamalla hengitystiheyttä, kaasunvaihtokykyä sekä keuhkojen resistanssia.⁶ Samat hevoset toimivat myös itsensä kontrolleina ilman lääkitystä. Klenbuterolilla ei havaittu olevan vaikutusta hevosten hengityselimistön toimintaan.⁶ Hevoset kärsivät hypoksemiasta ja asidoosista raskaimman liikuntasuorituksen aikana riippumatta siitä, oliko hevosta lääkitty vai ei. On mahdollista, että raskaan liikunnan aikana katekoliamiinien vapautuminen jo suurelta osin stimuloi hengitysteiden reseptoreja eivätkä eksogeeniset β-agonistit enää laajenna hengitysteitä enempää terveillä eläimillä.⁶

Myöskään toinen tutkimus ei havainnut klenbuterolilla olevan merkitsevää vaikutusta hevosten hengityselimistön toimintaan.¹⁰ Tässä tutkimuksessa viisi tervettä lämminveriruunaa sai klenbuterolia suoneen 0,8 µg/kg. Verrokkiliuoksena toimi vastaava tilavuus suolaliuosta.¹⁰ Hevoset suorittivat nelivaiheisen urheiluharjoituksen juoksumatolla. Klenbuterolia saaneet hevoset hyperventiloivat hieman liikunnan aikana ja tämä saattoi johtua keuhkoputkien laajenemisesta.¹⁰

Harkins ym.¹¹ tarkastelivat injektiona henkitorveen annetun klenbuterolin keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta. Tutkimuksessa käytettiin seitsemää puhkuria sairastavaa hevosta. Hevosille aiheutettiin bronkospasmi syöttämällä niille tallissa pölyistä heinää.¹¹ Bronkospasmi oli palautuva, sillä se saatiin laukeamaan atropiinilla. Hevoset saivat henkitorveen joko 90 mikrogrammaa klenbuterolia tai vastaavan tilavuuden suolaliuosta.¹¹ Klenbuterolilla ei havaittu olevan keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta puhkuria sairastavissa hevosissa, mikä oli yllättävää, sillä puhkuria sairastavat ovat yleensä hyvin herkkiä β₂-agonistien keuhkoputkia laajentaville vaikutuksille.¹¹

Klenbuterolin toistuvalla annostuksella ei myöskään havaittu olevan vaikutusta keuhkojen toimintaan.¹ Kuusi tervettä hevosta sai klenbuterolia suun kautta kahdesti päivässä yli viiden päivän ajan, jolloin saatiin aikaan vakaa klenbuterolipitoisuus plasmassa. Juoksumattotestillä seurattiin hevosten hapenottokykyä ja hengityksen minuuttitilavuutta eikä klenbuteroli vaikuttanut näihin.¹

Kearns ym.³ havaitsivat klenbuterolin yhdistettynä liikuntaan vähentävän hevosten hapenkulutusta. Hevoset myös uupuivat nopeammin klenbuterolia saatuaan.³ Lisäksi hevoset saivat klenbuterolista sivuvaikutuksia kuten hyvin runsas hikoilu ja vakava kiihtyneisyys. Sivuvaikutukset kestivät kymmenen päivää.³ Tutkimuksessa hevoset saivat klenbuterolia suun kautta 2,4 µg/kg kahdesti päivässä kahdeksan viikon ajan. Kontrollihevoset saivat vastaavan määrän melassia.³

Myös toinen tutkimus havaitsi klenbuterolin aiheuttavan hevosissa hikoilua ja levottomuutta, mutta vaikutukset olivat lyhytaikaiset.⁹ Hevoset saivat tutkimuksessa klenbuterolia kerta-annoksen suoneen. Tutkimuksessa havaittiin klenbuterolin merkitsevästi ja melko pitkäaikaisesti alentavan keuhkoresistanssia, mikä viittaa klenbuterolin aiheuttamaan keuhkoputkien laajenemiseen.⁹ Muutoksia hengitystiheydessä ei havaittu.⁹

Albuterolin on havaittu sekä lisäävän että vähentävän hapenkulutusta liikunnan aikana.^{5,8} Bailey ym.⁵ havaitsivat myös, että albuterolia saaneet hevoset jaksoivat juosta juoksumatolla kauemmin kuin lääkitsemättömät lajitoverinsa. Tässä tutkimuksessa albuterolia annettiin täysiverihevosille inhalaationa 900 mikrogrammaa.⁵ Toisessa tutkimuksessa albuterolia saivat lämminverihevoset, mutta annos ja antotapa oli sama kuin edellä mainitussa tutkimuksessa.⁸ Käytetyt lämminverihevoset olivat kliinisesti terveitä, mutta osalla hevosista havaittiin ilmasteiden hyperreaktiivisuutta, jota ilmensi hengitysteiden mastosytoosi.⁸

2.1.3 Vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön

Sleeper ym.⁷ tutkivat kroonisen klenbuterolin käytön vaikutusta sydämen toimintaan. Tutkimuksessa käytettiin kahtakymmentä lämminverihevosta, jotka jaettiin neljään

ryhmään. Ensimmäinen ryhmä sai klenbuterolia 2,4 µg/kg kahdesti päivässä yhdistettynä liikuntaan. Toinen ryhmä sai klenbuterolia, mutta ei liikuntaa. Kolmas ryhmä koostui aerobista liikuntaa saavista hevosista ilman lääkitystä ja neljäs ryhmä kontrollihevosista ilman lääkitystä ja säännöllistä liikuntaa.⁷ Tutkimus kesti kahdeksan viikkoa.⁷ Hevosten sydän kuvattiin ultraäänien avulla levossa ja heti liikuntaharjoituksen jälkeen. Kuvista määritettiin muun muassa sydämen vasemman kammion halkaisija, kammioväliseinän paksuus sekä aortanjuuren halkaisija.⁷ Samat tutkimukset toistettiin kahdeksan viikon kuluttua kokeen alkamisesta.⁷ Tutkimuksessa havaittiin, että klenbuterolia saaneiden hevosten vasemman kammion läpimitta suureni liikunnan jälkeen, mikä johti lisääntyneeseen sydämen iskutilavuuteen.⁷ Kammioväliseinän paksuudessa ei havaittu merkitseviä eroja tutkimusryhmien välillä. Suurentunut kammio voi olla merkki heikentyneestä palautumiskyvystä liikunnan jälkeen.⁷ Klenbuterolin havaittiin myös suurentavan aorttaa liikunnan jälkeen. Tämä voi altistaa aortan repeämille.⁷ Liikunnalla ei ollut vaikutusta klenbuterolin aiheuttamiin muutoksiin, sillä muutokset olivat samanlaisia riippumatta siitä liikkuko hevonen klenbuterolihoitoa aikana.⁷ Sama tutkimus myös havaitsi klenbuterolia saaneiden hevosten hapenottokyvyn heikentyvän.⁷

Toinen tutkimus havaitsi klenbuterolin heikentävän hevosten aerobista kapasiteettia.³ Tutkimusasetelma oli samanlainen kuin edellä kuvatussa tutkimuksessa; neljä koeryhmää, joista kahta liikutettiin aerobisesti. Ryhmistä kahdelle annettiin klenbuterolia suun kautta. Tämäkin tutkimus kesti kahdeksan viikkoa.³ Plasmatilavuuden havaittiin merkitsevästi laskevan aerobisesti liikkuvissa klenbuterolia saaneissa hevosissa. Lääkitsemättömissä aerobista liikuntaa harrastavissa hevosissa plasmatilavuus sen sijaan kasvoi, kuten urheilevissa hevosissa tavallisestikin.³

Plasmatilavuuden muutos klenbuterolia saaneissa hevosissa voi osaltaan olla syynä siihen, että hevosilla sykkeen palautuminen lepotasolle liikunnan jälkeen kesti kauemmin kuin verrokkihevosilla. Myös sydämen oikean kammion paine pysyi liikunnan jälkeen kauemmin koholla klenbuterolia saaneilla hevosilla kuin verrokkieläimillä.³ Plasmatilavuuden pieneneminen lisää lämpöhalvauksen riskiä etenkin hevosissa, sillä hevoset säätelevät lämpötilaansa hikoilemalla. Riski on suurin,

jos hevonen liikkuu kuumassa ympäristössä.³ Heikentynyt palautumiskyky puolestaan rasittaa sydäntä ja voi altistaa sydänlihaksen vaurioille.³ Klenbuterolin haitalliset vaikutukset näkyivät myös vähän liikkuvissa hevosissa, joskaan eivät niin suurina kuin säännöllisesti harjoittelevissa lajitovereissa.³

Kallings ym.¹ puolestaan eivät havainneet klenbuterolilla olevan haitallisia vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan terveissä säännöllisesti urheilevissa hevosissa. Hevosille annettiin klenbuterolia 0,8 µg/kg siten, että saatiin aikaiseksi lääkkeen vakaa pitoisuus plasmassa.¹ Klenbuterolin ainoa merkitsevä vaikutus oli valtimoveren pH:n nousu liikuntaharjoituksen aikana. Sykkeeseen klenbuterolilla ei havaittu olevan vaikutusta.¹ Samassa tutkimuksessa tarkasteltiin myös klenbuterolin käyttäytymistä elimistössä. Klenbuterolin eliminaatiopuoliintumisajaksi saatiin 10,4 tuntia. Klenbuterolia ei ollut havaittavissa yhdessäkään tutkimuksessa käytetyssä hevosessa 96 tunnin kuluttua lääkkeen viimeisestä annostelusta. Verinäytteet analysoitiin kaasukromatografia-massaspektrometriaa käyttäen. Tällä menetelmällä pystyttiin havaitsemaan suuremmat kuin 0,1 ng/ml lääkekonsentraatit.¹

Klenbuterolin on havaittu aiheuttavan lyhytaikaisen valtimoverenpaineen laskun ja kiihdyttävän sydämen sykettä.¹⁰ Myös tämä tutkimus totesi sykkeen pysyvän koholla kauemmin liikunnan jälkeen kuin verrokkihevosilla. Sykkeiden ero oli kuitenkin niin pieni, ettei sillä ajateltu olevan fysiologista merkitystä.¹⁰ Haitallisia vaikutuksia klenbuterolin ja liikunnan yhdistämisestä verenkiertoelimistön toimintaan ei kuitenkaan havaittu.¹⁰ Vastaavia tuloksia saivat myös Shapland ym.⁹: heti klenbuteroli-injektion jälkeen valtimoverenpaine laski merkitsevästi ja samanaikaisesti paineenmuutoksen kanssa myös syke kohosi. Muutokset olivat kuitenkin lyhytaikaisia ja palautuivat kontrolliarvoihin kahden minuutin kuluessa. Tässä tutkimuksessa ei tarkasteltu klenbuterolin ja liikunnan yhteisvaikutusta.⁹

Albuterolilla ei todettu olevan systeemisiä vaikutuksia urheilevissa hevosissa.⁵ Saatuaan albuterolia inhalaationa hevoset suorittivat liikuntatestin juoksumatolla. Albuteroli ei vaikuttanut sykkeeseen, mutta lisäsi hevosten kestävyyttä. Albuteroli kuitenkin aiheutti hevosissa runsasta hikoilua.⁵

2.1.4 Vaikutukset kehon rasvapitoisuuteen

Klenbuteroli on kasvunedistäjä ja saa aikaan rasvan vähenemisen kehossa. Vaikutukset kohdistuvat erityisesti rasvakudokseen, mutta myös luuranko- ja sydänlihakseen.⁴ Kearns ym.² käyttivät tutkimuksessaan lämminveritammoja, jotka jaettiin neljään tutkimusryhmään. Klenbuterolin vaikutuksia kehon rasvan määrään tarkasteltiin sekä aktiivisesti liikuntaa harrastavissa että harrastamattomissa hevosissa. Verrokkeina toimivat lääkitsemättömät hevoset, joista osa liikkui ja osa ei.² Hevoset saivat klenbuterolia suun kautta 2,4 µg/kg kahdesti päivässä. Tutkimus kesti kahdeksan viikkoa.² Lantion alueen rasvakerroksen paksuus mitattiin ultraääntä apuna käyttäen ennen kokeen alkua ja sen jälkeen joka toinen viikko kokeen loppuun saakka. Myös hevosten kuntuoluokka määritettiin ennen kokeen alkua ja uudelleen sen loputtua.² Jo kahden viikon jälkeen havaittiin rasvan määrän vähentyneen selvästi klenbuterolia saaneissa hevosissa riippumatta siitä liikkuivatko nämä vai eivät. Tämän jälkeen rasvan määrä ei kuitenkaan enää vähentynyt.² Liikuntaa ilman klenbuterolia harrastaneilla hevosilla rasvan määrä väheni myös, mutta myöhemmin kuin lääkityillä lajitovereilla. Liikkumattomalla kontrolliryhmällä rasvan määrässä ei tapahtunut muutoksia.² Klenbuterolilla ei ollut vaikutusta hevosten kuntuoluokitukseen.² Hevoset vaikuttavat olevan hyvin herkkiä klenbuterolin vaikutuksille, sillä jo matala terapeutinen annos aiheutti rasvan vähenemisen. Klenbuterolin havaittiin myös lisäävän hevosten lihasmassaa, sillä vaikka rasvan määrä kehossa vähentyikin, hevosten paino ei muuttunut.² Tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että liikunta hidasti klenbuterolin anabolisia vaikutuksia.²

Myös toisessa tutkimuksessa todettiin klenbuterolin vähentävän rasvan määrää kehossa.¹² Tässä tutkimuksessa kahdeksan tammaa, jotka eivät olleet varsoneet neljään vuoteen saivat klenbuterolia suoneen 3,2 µg/kg kerran päivässä yli sadan päivän ajan. Verrokkeina käytettiin kuutta lääkitsemätöntä tammaa. Hevoset asuivat laitumella koko tutkimuksen ajan.¹² Klenbuteroli-injektion jälkeen hevoset hikoilivat hieman noin tunnin ajan, mutta hikoilu loppui viikon kuluttua hoidon aloituksesta. Klenbuterolia saaneilla hevosilla rasvan määrä väheni koko hoitojakson ajan ja oli alhaisempi kuin kontrollihevosilla vielä kolme viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.¹² Myös

ruumiinpainon havaittiin pienenevän tutkimusjakson aikana sekä lääkityillä että lääkitsemättömillä hevosilla.¹²

Hiiressä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin klenbuterolin kasvattavan hiirten lihasmassaa.¹³ Tutkimusasetelma oli samankaltainen kuin edellä kuvatussa tutkimuksessa. Hiiret jaettiin satunnaisesti neljään ryhmään ja klenbuterolin vaikutuksia tutkittiin sekä liikuntaa harrastavissa että harrastamattomissa hiirissä.¹³ Hiiret saivat klenbuterolia 1,6 mg/kg kerran päivässä neljänä päivänä viikossa.. Tutkimus kesti kahdeksan viikkoa.¹³ Hiiret punnittiin viikoittain ja havaittiin, että klenbuterolia saaneet hiiret painoivat enemmän kuin kontrollihiiret. Myös varsinainen lihasmassa määritettiin ja havaittiin sen olevan suurempi klenbuterolia saaneilla hiirillä.¹³ Tutkimuksessa havaittiin klenbuterolin myös heikentävän eläinten suorituskykyä, mutta liikunnalla ei näyttänyt olevan vaikutusta klenbuterolin anabolisiin vaikutuksiin.¹³

2.1.5 Vaikutukset immuunijärjestelmän toimintaan

Klenbuterolin ja liikunnan yhteisvaikutusta hevosten immuunijärjestelmän toimintaan on myös tutkittu.¹⁴ Tutkimuksessa kaksikymmentäkolme lämminverihevosta jaettiin neljään tutkimusryhmään kuten aiemmin on kuvattu. Hevoset saivat klenbuterolia 2,4 µg/kg kahdesti päivässä kahdentoista viikon ajan. Verrokkivevosille annettiin vastaava määrä melassia.¹⁴ Tutkimuksessa havaittiin, että plasman kortisolipitoisuus kohosi kaikilla tutkimuksessa käytetyillä hevosilla äkillisen liikuntasuorituksen jälkeen. Kuitenkin lääkitsemättömillä säännöllistä liikuntaa harrastavilla hevosilla kortisolipitoisuus oli koko ajan korkeampi kuin klenbuterolia saavilla hevosilla.¹⁴

Kortisoli on immunosuppressiivinen stressihormoni, joka lisäksi liikunnan aikana huolehtii riittävästä energiansaannista.¹⁴ Säännöllisesti liikkuvilla klenbuterolia saavilla hevosilla monosyyttien lukumäärän havaittiin olevan ennen liikuntasuoritusta pienempi kuin muilla ryhmillä. Liikunnan jälkeiseen leukosyyttien lukumäärään klenbuterolilla ja liikunnalla ei sen sijaan havaittu olevan vaikutusta.¹⁴

Lampailla klenbuterolin on havaittu heikentävän immuunivastetta.¹⁵ Tutkimuksessa kaksikymmentä karitsaa immunisoitiin somatostatiinilla. Kahden viikon kuluttua

ensimmäisestä immunisaatiosta lampaat saivat tehosteruiskeen somatostatiinia. Samalla kymmenelle lampaalle aloitettiin klenbuterolilääkitys (400 µg/kg kerran päivässä suun kautta).¹⁵ Hoitoa jatkettiin viiden viikon ajan. Kahden viikon välein lampaat saivat myös somatostatiiniruiskeita. Tämän jälkeen lampaat teurastettiin. Erityistä huomiota kiinnitettiin siihen olivatko perna, kateenkorva, maksa ja munuaiset reagoineet immunisointiin ja klenbuterolihoitoon.¹⁵ Myös veren valkosolujen määrä laskettiin ja somatostatiinin vasta-ainepitoisuudet määritettiin. Klenbuterolia saaneet lampaat eivät olleet muodostaneet juurikaan vasta-aineita somatostatiinille. Sen sijaan pelkästään immunisoiduilla lampailla vasta-ainepitoisuudet olivat merkitsevät.¹⁵ Elinten painoissa tai makroskooppisessa ulkonäössä ei ollut eroa hoitoryhmien välillä. Valkosolujen kokonaislukumäärä ei eronnut hoitoryhmien välillä, mutta eri valkosolupopulaatioita ja klenbuterolin vaikutusta niihin tutkimuksessa ei pystytty määrittämään.¹⁵

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että klenbuteroli aiheuttaa muutoksia valkosolujen jakaantumisessa elimistössä.¹⁶ Rotat saivat klenbuterolia ihonalaisena injektiona yhden milligramman painokiloa kohti kerran päivässä kolmenkymmenen päivän ajan. Verrokkiryhmä sai vastaavan määrän suolaliuosta. Rotilta otettiin verinäytteitä, joista määritettiin muun muassa valkosolujen ja punasolujen lukumäärä. Tutkimuksen lopussa myös rottien ruumiinpaino ja sisäelinten massa määritettiin.¹⁶ Tutkimuksessa havaittiin, että klenbuterolia saaneiden rottien kateenkorva oli kevyempi kuin kontrolliryhmän eläinten. Klenbuterolia saaneiden eläinten sydän puolestaan painoi enemmän kuin suolaliuosta saaneiden. Ruumiinpainoon klenbuterolilla ei havaittu olevan merkitsevää vaikutusta.¹⁶ Klenbuterolilla ei ollut vaikutusta valkosolujen kokonaismäärään, mutta neutrofiilien ja monosyyttien määrä lisääntyi klenbuterolin vaikutuksesta. Lymfosyyttien ja eosinofiilien lukumäärä sen sijaan pieneni klenbuterolin vaikutuksesta.¹⁶

Klenbuterolilla ei ole havaittu olevan juurikaan vaikutusta terveiden hevosten hengityselimistön toimintaan. Lääkkeen käytön sivuvaikutuksena voi esiintyä hikoilua ja kiihtyneisyyttä.^{3, 6, 10} Klenbuteroli voi heikentää palautumiskykyä liikunnan jälkeen ja altistaa sydänlihaksen vaurioille.^{3, 7} On myös mahdollista, että klenbuteroli heikentää immuunivastetta ja kasvattaa lihasmassaa.^{2, 15}

2.2 Kofeiini

2.2.1 Yleistä

Kofeiini on keskushermostoa stimuloiva aine, joka kuuluu metyyliksantiinien ryhmään.¹⁷ Kofeiinin piristävä vaikutus perustuu sen kykyyn estää keskushermostoa lamaavan adenosinin toimintaa.¹⁸ Kofeiini myös stimuloi hengitystä,¹⁸ aiheuttaa diureesia, stimuloi sydänlihasta ja aiheuttaa keuhkoputkien sileän lihaksen rentoutumisen.¹⁹ Nämä vaikutukset välittyvät osaksi fosfodiesteriinin toiminnan eston kautta, joten kofeiinin vaikutukset muistuttavat β -agonistien vaikutuksia.¹⁹ Kofeiini on potentiaalinen hevosen suorituskykyyn vaikuttava aine¹⁸ ja ihmisillä kofeiinin on todettu parantavan fyysistä suorituskykyä ja kestävyyttä pitkän urheilusuorituksen aikana.¹⁹ Toisaalta kofeiinia esiintyy luonnollisesti monissa aineissa kuten kahvissa, teessä ja suklaassa, joten hevoset voivat saada ympäristöstään kofeiinia niin pieniä määriä, etteivät ne vaikuta eläimen suorituskykyyn.¹⁷

2.2.2 Vaikutukset suorituskykyyn

Queiroz-Neto ym.²⁰ tutkivat kofeiinin vaikutuksia hevosen liikkumisaktiivisuuteen ja pyrkivät määrittämään korkeimman kofeiiniannoksen, jolla ei ollut vaikutusta hevosen aktiivisuuteen. Tutkimuksessa käytettiin kymmentä hevosta (8 täysiveristä ja 2 puoliveristä, kaikki tammoja).²⁰ Hevoset saivat suonensisäisesti kofeiinia 2, 2,5, 3 tai 5 mg/kg. Fysiologinen suolaliuos toimi kontrollina.²⁰ Tutkimuksessa ilmeni, että pienin kofeiiniannos, joka lisäsi hevosten liikkumista oli 2,5 mg/kg. Jos kofeiinipitoisuus plasmassa oli korkeintaan 2 $\mu\text{g/ml}$ tai virtsassa 5 $\mu\text{g/ml}$, ei sillä ollut vaikutusta hevosen aktiivisuuteen.²⁰ Hevosten levottomuus lisääntyi selvästi kofeiinin antamisen jälkeen.²⁰ Samantapaisiin tuloksiin päätyivät myös Vickroy ym.²¹ tutkimuksessaan, jossa havaittiin hevosten aktiivisuuden lisääntyvän selvästi niiden saatua kofeiinia 3 mg/kg verrattuna pienempiin annoksiin. Kofeiinin kiihdyttävän vaikutuksen havaittiin kestävän noin neljä tuntia.²¹ Toisessa tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että fentanyylin antaminen hevosille kofeiinin jälkeen lisäsi liikkumisaktiivisuutta enemmän kuin pelkkä kofeiini.¹⁸

Greene ym.¹⁸ havaitsivat tutkimuksessaan, että suonensisäisen annoksen 4 mg/kg jälkeen kofeiinijäämiä oli löydettävissä sekä plasmasta että virtsasta yhdeksän päivän ajan. Kofeiinin aiheuttamat käyttäytymismuutokset olivat kuitenkin hävinneet jo paljon aikaisemmin. Näytteet analysoitiin kaasukromatografia-massaspektrometriaa käyttäen.¹⁸ Analyysimenetelmän havaintorajoja tutkimuksessa ei mainittu. Toisessa tutkimuksessa kofeiinia löydettiin virtsasta vielä kymmenen päivää kofeiinin antamisen jälkeen. Virtsanäytteet analysoitiin HPLC-menetelmällä (korkeapaineinen nestekromatografia). Käytetty kofeiiniannos tässä tutkimuksessa oli 2 mg/kg.²⁰ Tässäkään tutkimuksessa ei mainittu analyysimenetelmän havaintorajoja.

Kofeiinin vaikutuksista hevosen suorituskykyyn on vaihtelevia tutkimustuloksia. Savage ym.¹⁹ käyttivät tutkimuksessaan kymmentä tervettä täysiverihevosta, joille annettiin suonensisäisesti kofeiinia (annos 2,5 mg/kg) tai suolaliuosta. Tämän jälkeen hevoset suorittivat liikuntatestin juoksumatolla. Aika, jonka hevoset jaksoivat juosta matolla sekä nopeus uupumisen hetkellä mitattiin.¹⁹ Tutkimuksessa mitattiin myös hevosten hapenkulutusta ja veren laktaattipitoisuutta. Kofeiinilla ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta hevosten suorituskykyyn verrattuna verrokkihevosiin.¹⁹

Toisessa tutkimuksessa kaksitoista tervettä arabianhevosta sai suonensisäisesti joko 5 mg/kg kofeiinia tai vastaavan määrän fysiologista suolaliuosta.¹⁷ Tämän jälkeen hevoset suorittivat puolituntia kestävästä liikuntatestin juoksumatolla. Hevosten sykettä seurattiin testin ajan ja verinäytteistä tutkittiin muun muassa laktaattipitoisuus, hematokriitti sekä kortisolipitoisuus.¹⁷ Kofeiinia saaneilla hevosilla juoksunopeudet, jolloin syke oli 200 lyöntiä minuutissa, olivat merkitsevästi suuremmat kuin verrokkihevosilla, mikä viittaa siihen, että kofeiini alentaa sykettä. Veren maksimaaliset laktaattipitoisuudet puolestaan olivat verrokkihevosilla matalammat kuin kofeiinia saaneilla.¹⁷ Tutkimuksessa havaittiin kofeiinin heikentävän aerobista aineenvaihduntaa, mutta lyhytkestoisesta urheilusuorituksen aikana kofeiini voi parantaa anaerobista kapasiteettia ja siten hevosen suorituskykyä.¹⁷ Kofeiinia saaneilla hevosilla havaittiin lisäksi veren glukoosipitoisuuden olevan korkeampi kuin kontrollihevosilla. Veren kortisolipitoisuus puolestaan oli kofeiinia saaneilla merkitsevästi pienempi kuin kontrollihevosilla.¹⁷

Kurosawa ym.²² raportoivat kofeiinin parantavan hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaa ja sitä kautta parantavan suorituskykyä sekä aerobisen että anaerobisen urheilusuorituksen aikana. Tässä tutkimuksessa viisi tervettä täysiverihevosta sai kofeiinia 2,5 mg/kg lihakseen. Kuten muissakin tutkimuksissa fysiologista suolaliuosta käytettiin kontrollina.²² Kofeiinilla ei havaittu olevan merkitsevää vaikutusta aikaan, jonka hevoset jaksoivat juosta juoksumatolla, mutta kofeiinin vaikutuksesta hapenottokyky parani ja plasman adrenaliini- ja noradrenaliinipitoisuudet kasvoivat.²² Kurosawa ym. eivät havainneet kofeiinin vaikuttavan plasman kortisolipitoisuuteen urheilusuorituksen aikana.

Kofeiini piristää hevosia ja lisää niiden liikkumisaktiivisuutta.²⁰ On mahdollista, että kofeiinilla on suotuisia vaikutuksia hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaan.²²

2.3 Nandroloni

2.3.1 Yleistä

Anaboliset steroidit ovat testosteronin synteettisiä johdannaisia.^{23, 24} Nandroloni on pitkävaikutteinen anabolinen steroidi.²⁴ Anabolisten steroidien on havaittu kiihdyttävän proteiinisynteesiä ja lisäävän lihasmassaa. Nämä vaikutukset ovat huomattavat erityisesti eläimissä, joiden veren testosteronipitoisuus on pieni, mutta uroksilla vaikutukset ovat pienet ja vaihtelevat.²³ Anabolisten steroidien vaikutukset ilmentyvät androgeenireseptorien kautta.²⁵ Anabolisia steroideja on käytetty terveillä hevosilla parantamaan suorituskykyä, mutta myös sairauksien hoidossa. Liian suurilla annoksilla käytettäessä ongelmaksi voi muodostua eläimen lisääntynyt aggressiivisuus ja orimainen käytös steroidien vaikutuksesta.²⁶ Hippoksen sääntöjen mukaan sellaisella hevosella, joka on joskus saanut anabolisia steroideja, ei saa kilpailla.⁷³

2.3.2 Vaikutukset suorituskykyyn ja palautumiseen

Hevosen suorituskyvyn parantamiseksi nandrolonia annetaan yleensä useiden viikkojen ajan.^{23, 24, 27} Snow ym.²⁷ antoivat tutkimuksessaan kuudelle terveelle täysiveriruunalle

400 mg nandrolonia lihakseen kerran viikossa yhdentoista viikon tutkimusjakson aikana. Yhdentoista viikon aikana hevosia myös liikutettiin sekä aerobisesti että anaerobisesti.²⁷ Nandrolonin aiheuttama orimainen käytös kesti joissakin eläimissä jopa kuusi viikkoa viimeisen nandroloni-injektion jälkeen.²⁷ Anaerobisen liikuntajakson aikana hevosten kilometriajat mitattiin. Lääkityn ja kontrolliryhmän välillä ei havaittu eroa kilpailuajoissa.²⁷ Tutkimuksessa havaittiin myös, että kaikki tutkimuksessa käytetyt hevoset pudottivat painoa tutkimuksen aikana. Tämän arveltiin johtuvan suurimmaksi osaksi rasvakudoksen vähentymisestä liikunnan seurauksena.²⁷

Toisessa tutkimuksessa kuusi suomenhevosta (sekä ruunia että tammoja) sai nandrolonia lihakseen 0,3 mg/kg kerran viikossa neljäntoista viikon ajan.²⁴ Sekä verrokkihevoset että lääkityt kävivät läpi liikuntatestin juoksumatolla ja raviradalla ennen ja jälkeen steroidilääkityksen sekä kolmentoista viikon seurantajakson jälkeen.²⁴ Lääkityksen aloittamisen jälkeen hevoset alkoivat käyttäytyä orimaisesti ja niiden aggressiivisuus lisääntyi. Käyttäytymismuutokset jatkuivat neljä viikkoa viimeisen nandroloni-injektion jälkeen.²⁴ Punasolujen määrä lisääntyi nandrolonia saaneilla hevosilla, mikä viittaa siihen, että nandroloni tehostaa punasolujen tuotantoa.²⁴ Suorituskyvyssä ei kuitenkaan havaittu merkitsevää eroa lääkittyjen hevosten ja kontrolliryhmän välillä.²⁴ Tutkimuksessa hevosilta otettiin lihasbiopsiat, joista havaittiin, että anabolisia steroideja saaneilla hevosilla nopeiden oksidatiivisten lihassyiden (tyypin IIA lihassyyt) osuus oli merkitsevästi kasvanut.²⁴

Myös toisessa tutkimuksessa havaittiin nandrolonilla olevan vaikutusta hevosen lihassyityyppien jakautumiseen. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi lihasten hypertrofiaa.²⁵ Kuusi suomenhevosravuria sai nandrolonia lihakseen 0,3 mg/kg kerran viikossa neljäntoista viikon ajan. Hevosia liikutettiin kohtuullisesti tutkimuksen ajan.²⁵ Hitaiden tyyppi I lihassyiden pinta-ala kasvoi merkittävästi nandrolonia saaneissa hevosissa. Verrokkihevosissa vastaavaa vaikutusta ei havaittu.²⁵

Hyyppä²³ tutki nandrolonin vaikutusta hevosten palautumiseen raskaan liikunnan jälkeen. Kuusi puoliveristä ratsuhevosta kävi läpi kaksi liikuntatestiä. Hevoset saivat nandrolonia 1 mg/kg ensimmäisen urheilusuorituksen jälkeen ja viikkoa ennen toista

suoritusta.²³ Tutkimuksessa havaittiin, ettei melko lyhytaikaisella nandrolonihoidolla ollut vaikutusta punasolujen määrään. Tutkimuksessa havaittiin myös, että anaboliset steroidit paransivat lihaksen glykogeenivarastojen täydentymistä urheilusuorituksen jälkeen.²³ Glykogeenivarastojen nopea korjaantuminen saattaa mahdollisesti olla seurausta ainakin osittain maksan lisääntyneestä glukoosin tuotannosta, plasman korkeammasta insuliinipitoisuudesta ja kiihtyneestä insuliinista riippumattomasta glukoosin kuljetuksesta lihaksiin liikunnan jälkeen.²³ On mahdollista, että lyhytaikainen hoito anabolisilla steroideilla parantaisi eläimen kykyä treenata enemmän kuin ilman steroideja olisi mahdollista.²³

On mahdollista, että hevosista löytyy havaittavia määriä nandrolonia vielä kolme kuukautta viimeisen lääkityksen jälkeen analysoitaessa näytteet ELISA-menetelmällä. Menetelmän havaintoraja oli 0,15 ng/ml.²⁵

Nandroloni lisää hevosten aggressiivisuutta ja voi aiheuttaa orimaista käytöstä. Suorituskykyyn nandrolonilla ei ole havaittu olevan vaikutusta.^{24, 26} On kuitenkin mahdollista, että nandroloni tehostaa palautumista urheilusuorituksen jälkeen.²³

3 VÄLILLISESTI HEVOSEN SUORITUSKYKYYN VAIKUTTAVAT AINEET

3.1 ”Milkshakes”

3.1.1 Yleistä

”Milkshaken” pääainesosa on tavallisesti natriumbikarbonaatti, mutta mukana on usein myös E-vitamiinia, glukoosia ja natriumkloridia. Joissakin tutkimuksissa seoksessa on ollut mukana myös klenbuterolia ja muita β -agonisteja.^{28, 29} Seosta annetaan hevosille ennen kilpailua nenä-mahaletkun kautta metabolisen alkaloosin aiheuttamiseksi.³⁰

Raskaan liikunnan aikana ja sen jälkeen lihaksiin kertyy maitohappoa, joka muuttuu laktaatiksi ja vetyioneiksi. Vetyionien kertyminen lihakseen laskee lihaksen pH:ta,

jolloin lihaksen supistumiskyky heikkenee. Tästä seuraa uupuminen.³¹ Bikarbonaatin muodostama puskurijärjestelmä muodostaa vetyioneista hiilihappoa, joka hajotetaan hiilidioksidiksi ja vedeksi.³¹ Natriumbikarbonaatin on uskottu auttavan hevosta juoksemaan nopeammin ja kauemmin bikarbonaatin puskurivaikutuksen vuoksi. Vedyn on myös ajateltu poistuvan lihaksesta nopeammin bikarbonaatin vaikutuksesta.³⁰

3.1.2 Vaikutukset

Lawrence ym.³² jakoivat tutkimuksessaan kaksikymmentäkaksi lämminverihevosta pareihin, joista toinen sai natriumbikarbonaattia (300 mg/kg) ja toinen plasebovalmistetta kaksi ja puoli tuntia ennen kisaa. Hoidon jälkeen hevoset kisasivat keskenään 1,6 kilometrin matkan. Viikko ensimmäisestä hoidosta hevoset kisasivat uudelleen, mutta nyt päinvastaisella lääkityksellä.³² Neljatoista hevosta suoritti molemmat kisat.³² Näistä hevosista kahdeksan juoksi keskimäärin 2,8 sekuntia nopeammin saatuaan natriumbikarbonaattia ja kuusi juoksi hitaammin kuin ilman hoitoa.³² Veren laktaattipitoisuus puolestaan laski nopeammin natriumbikarbonaattia saaneilla hevosilla urheilusuorituksen jälkeen.³²

Toisessa tutkimuksessa kuusitoista täysiverihevosta sai joko natriumbikarbonaattia (0,4 g/kg) tai vettä kolme tuntia ennen 1,6 kilometrin juoksua.³¹ Natriumbikarbonaattia saaneiden hevosten veren pH ja bikarbonaattipitoisuus olivat ennen kisaa selvästi kontrolliarvoja suuremmat. Kisan jälkeen mitattu pH oli myös korkeampi kuin verrokkihevosilla, samoin plasman laktaattipitoisuus.³¹ Kilpailuajoissa ei havaittu paranemista riippumatta siitä saiko hevonen natriumbikarbonaattia vai vettä.³¹ On kuitenkin mahdollista, että natriumbikarbonaatista olisi hyötyä, jos kisa kestäisi kauemmin kuin kaksi minuuttia.³¹

Myös Schuback ym.³³ havaitsivat natriumbikarbonaatin aiheuttavan hevosille metabolisen alkaloosin. Viisi lämminveriravuria sai natriumbikarbonaattia (0,6 g/kg) tai vettä ennen juoksumatolla suoritettavaa testiä.³³ Levossa ja liikunnan jälkeen otetuista lihasbiopsioista havaittiin, että sekä bikarbonaatti- että plasebolääkitys aiheuttivat samanlaisen laskun lihaksen ATP- ja glykogeenipitoisuuksissa.³³ Myös lihaksen laktaattipitoisuus sekä plasman laktaatti- ja virtsahappopitoisuudet nousivat samalla

tavalla hoidosta riippumatta. Bikarbonaatilla ei havaittu olevan vaikutusta urheilusuorituksen keston.³³

Lloyd ym.³⁴ tutkivat natriumbikarbonaatin vaikutusta hevosten hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaan. Kuusi täysiveriruunaa sai joko natriumbikarbonaattia (1 g/kg) tai suolaliuosta viisi tuntia ennen juoksumatolla suoritettavaa harjoitusta.³⁴ Tutkimuksessa havaittiin, että veren pH kohosi huomattavasti natriumbikarbonaatin antamisen jälkeen. Myös laktaattipitoisuus kohosi.³⁴ Natriumbikarbonaattia saaneet hevoset kärsivät hypoksemiasta ja hyperkapniasta koko urheilusuorituksen ajan. Sydämen toimintaan bikarbonaatilla ei ollut vaikutusta³⁴ Natriumbikarbonaattia saaneet hevoset pystyivät juoksemaan kauemmin kuin suolaliuosta saaneet lajitoverinsa.³⁴ Samassa tutkimuksessa tarkasteltiin myös kilpailuaikoja bikarbonaattia saaneiden hevosten ja verrokkihevosten välillä. Verrokkihevoset eivät saaneet mitään lääkitystä.³⁴ Tällöin havaittiin, että natriumbikarbonaattia saaneet hevoset uupuivat nopeammin kuin kontrolliryhmä.³⁴ On mahdollista, että suolaliuoksen aiheuttama metabolinen asidoosi vaikutti hevosten suorituskykyyn niin paljon, että bikarbonaatilla näytti olevan suotuisa vaikutus hevosen suorituskykyyn.³⁴

Toinen tutkimus käsitteli natriumbikarbonaatin vaikutusta hevosen neste-, elektrolyytti- ja happo-emästasapainoon.²⁹ Tutkimus toteutettiin kolmessa osassa: aluksi hevoset saivat vain natriumbikarbonaattia (0,5 g/kg), seuraavaksi eläimiltä estettiin pääsy juomakaukalolle bikarbonaatin annostelun jälkeen ja lopuksi tutkittiin vielä paaston ja bikarbonaatin yhteisvaikutusta sekä glukoosin annostelun ja bikarbonaatin yhteisvaikutusta.²⁹ Tutkimuksessa havaittiin, että hevoset joivat selvästi enemmän saatuaan natriumbikarbonaattia. Myös virtsantuotanto lisääntyi ja natriumbikarbonaatin vaikutuksesta virtsa oli myös laimeampaa kuin tavallisesti.²⁹ Tässäkin tutkimuksessa natriumbikarbonaatin havaittiin aiheuttavan metabolinen alkaloosin ja tämän seurauksena virtsan pH kohosi.²⁹ Kun hevoset eivät saaneet juoda kuuteen tuntiin natriumbikarbonaatin annostelun jälkeen ja lopulta niiden annettiin taas juoda, hevoset joivat puolessa tunnissa hyvin suuren määrän vettä.²⁹ Kun veden saanti estettiin, hevoset tuottivat vähemmän virtsaa kuin saadessaan vapaasti vettä, vaikka lisääntyneen elektrolyyttimäärän erityis virtsaan olisikin ollut tarpeen.²⁹ Paastoamisella tai paaston ja

glukoosin yhdistämisellä ei havaittu olevan vaikutusta natriumbikarbonaatin aiheuttamiin muutoksiin elimistössä.²⁹

Natriumbikarbonaatin antamisesta voi olla myös haittaa hevosen terveydelle.³⁰ Veren ja solunulkoisen nesteen pH:n kohoaminen voi johtaa ionisoituneen kalsiumin lisääntyneeseen sitoutumiseen. Tällöin kalsiumia on vähemmän saatavilla lihasten kunnollista toimintaa varten.³⁰ Myös muut metaboliset häiriöt ovat mahdollisia bikarbonaatin aiheuttaman elektrolyyttiepätasapainon vuoksi.³⁰

Ihmisillä virtsan kohonnutta pH:ta voidaan pitää merkinä natriumbikarbonaatin käytöstä.²⁹ Hevosilla tämä ei kuitenkaan ole hyvä dopingtestausmenetelmä, sillä vaikka natriumbikarbonaatti kohottaa merkittävästi virtsan pH:ta, hevosilla on luonnollisestikin suurta vaihtelua virtsan pH:ssa. Lääkittyjä hevosia ei voi tämän perusteella luotettavasti erottaa lääkitsemättömistä.²⁹ Veren vetykarbonaattipitoisuus kohosi natriumbikarbonaatin annostelun jälkeen, joten sitä voisi käyttää hyväksi tutkittaessa, onko hevonen saanut natriumbikarbonaattia.²⁹

Natriumbikarbonaatilla ei ole havaittu olevan suotuisaa vaikutusta hevosten suorituskykyyn ainakaan lyhyillä kilpailumatkoilla.^{31, 33, 34} Natriumbikarbonaatti voi aiheuttaa metabolisia häiriöitä sekä haitata lihasten normaalia toimintaa.³⁰

3.2 Muita dopingaineita

3.2.1 Kipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeillä tarkoitetaan aineita, jotka hillitsevät tulehdusta estämällä syklo-oksygenaasientsyymin toimintaa. Tällöin arakidonihapon muuttuminen prostaglandiineiksi ja tromboksaaniksi estyy.³⁵ Ne vähentävät myös tulehduksesta aiheutuvaa kipua sekä alentavat kuumetta. Hevosilla tulehduskipulääkkeiden pääasialliset käyttöaiheet ovat tuki- ja liikuntaelimistön kiputilat sekä vatsaontelon sairaudet.³⁵ Tulehduskipulääkkeitä olisi mahdollista käyttää myös endotoksemian hoidossa, mikäli hoito pystyttäisiin aloittamaan ennen kuin bakteerien endotoksiinista ehtii aiheutua systeemisiä vaikutuksia.³⁵ Tulehduskipulääkkeillä on myös veritulppien

syntyä estäviä ominaisuuksia.³⁵ Ruuansulatuskanavan haavaumat ovat lääkkeiden mahdollisia haittavaikutuksia. Myös munuaisten verenkierto voi heikentyä lääkkeiden vaikutuksesta. Tulehduskipulääkkeitä tulisikin käyttää varoen hoidettaessa kuivunutta potilasta.³⁵ Lääkkeitä voidaan antaa eläimelle suun kautta tai injektiona suoneen tai lihakseen.³⁵ Suositusannos fluniksiinille hevosten osalta on 1,1 mg/kg injektiona ja fenyylibutatsonille 4,4-8,8 mg/kg suun kautta annettuna.³⁶ Suomessa fenyylibutatsonia saa käyttää vain hevoskohtaisella erityisluvalla.⁷⁵

Toutain ym.³⁷ tutkivat kahden tulehduskipulääkkeen käyttäytymistä hevosissa. Tutkimuksessa viidelle hevoselle aiheutettiin keinotekoinen niveltulehdus. Tämän jälkeen hevoset saivat suoneen fenyylibutatsonia tai fluniksiinia, suolaliuos toimi kontrollina. Kipulääkkeiden annostelun välissä oli yksi viikko. Fenyylibutatsonia hevoset saivat 4 mg/kg ja fluniksiinia 1 mg/kg.³⁷ Hoitojen vaikutusta arvioitiin mittaamalla tulehdusalueen ihon lämpötila, nivelen turvotus ja askelpituus ontumisen tutkimiseksi. Tulehtunutta niveltä myös taivutettiin ja arvioitiin tällä tavoin kivun voimakkuutta.³⁷ Fenyylibutatsoni oli käytetyllä annoksella havaittavissa verestä vuorokauden ajan injektion jälkeen. Fluniksiinin plasmapitoisuus sen sijaan oli määritystason alapuolella viidestä kahteentoista tuntia injektion jälkeen hevosesta riippuen. Verinäytteet analysoitiin HPLC-menetelmällä. Menetelmän havaintoraja oli 0,05 µg/ml. Fenyylibutatsonin eliminaatiopuoliintumisajaksi todettiin keskimäärin 6,2 tuntia ja fluniksiinin 4,2 tuntia.³⁷

Kumpikin tulehduskipulääke osoittautui yhtä hyväksi tulehduksen ja kivun lievittäjäksi. Kipulääkkeillä saatiin aikaan selvästi suolaliuosta parempi teho ontumisen, taivutus kivun ja tulehdusalueen ihon kuumotuksen vähentämisessä. Sen sijaan tulehdusalueen turvotuksen vähentämisessä ei havaittu merkittävää eroa kipulääkkeiden ja suolaliuoksen välillä.³⁷ Tutkimuksessa määritettiin myös fenyylibutatsonin ja fluniksiinin tehottomat ja suurimman vaikutuksen aiheuttavat annokset. Määritys tehtiin käyttämällä farmakokineettis-dynaamista mallia. Fenyylibutatsonin tehoton annos on 1 mg/kg ja suurin teho saavutetaan annoksella 2 mg/kg. Tätä suuremmilla annoksilla lääkkeen vaikutus ei enää muutu, mutta vaikutusaika pitenee. Annoksella 2 mg/kg lääkkeen vaikutus kestää noin kahdeksan tuntia, mutta annoksella 8 mg/kg jopa

vuorokauden.³⁷ Fluniksiinin tehottomaksi annokseksi saatiin 0,5 mg/kg. Suurin vaikutus saadaan annoksella 1 mg/kg ja tämä vaikutus kestää noin kuusitoista tuntia. Vuorokaudeksi kivunlievitys saadaan annoksella 2 mg/kg.³⁷

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin karprofeenin farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia ominaisuuksia hevosella.³⁸ Tutkimukseen osallistui kuusi ponia, joista kolme sai karprofeenia suoneen 0,7 mg/kg ja loput vastaavan määrän plasebovalmistetta. Poneille aiheutettiin keinotekoisesti tulehdus kaulan alueelle.³⁸ Tutkimuksessa kävi ilmi, että karprofeeni oli havaittavissa kaikkien eläinten plasmasta vielä kahden vuorokauden kuluttua injektioista. Näytteet analysoitiin HPLC:tä käyttäen. Menetelmän havaintoraja oli 0,02 µg/ml. Lääkkeen eliminaatiopuoliintumisajaksi saatiin noin kahdeksantoista tuntia, mikä on pitkä verrattuna esimerkiksi fluniksiiniin. Karprofeeni hillitsi tulehdusalueen turvotusta selvästi plasebovalmistetta tehokkaammin, mutta tulehduseritteen leukosyyttien lukumäärään karprofeenilla ei ollut vaikutusta. Leukosyyttien lukumäärä tulehduseritteessä kasvoi lääkityksestä huolimatta.³⁸

Keegan ym.³⁹ tutkivat kuinka tehokas pelkkä fenyylibutatsoni tai fenyylibutatsonin ja fluniksiinin yhdistelmä on hevosen ontuman lievittämisessä. Tutkimukseen osallistui 29 hevosta, jotka kaikki olivat ontuneet vähintään neljän kuukauden ajan. Hevoset saivat kaksi eri lääkitystä, joiden välissä oli kaksi viikkoa. Toinen lääkitys oli fenyylibutatsoni suun kautta annoksella 2,2 mg/kg kahdentoista tunnin välein viiden päivän ajan ja toinen lääkitys koostui fenyylibutatsonin (annos ja antotapa kuten edellä) ja fluniksiinin (1,1 mg/kg suoneen kahdentoista tunnin välein viiden päivän ajan) yhdistelmästä.³⁹ Ontumatutkimukset suoritettiin ennen lääkitystä ja hoidon jälkeen. Tutkimuksen tekijä ei tiennyt millaista hoitoa hevonen oli saanut.³⁹ Kun tarkasteltiin kaikkia hoidettuja hevosia kokonaisuutena, havaittiin, että fenyylibutatsonin ja fluniksiinin yhteiskäyttö lievensi hevosten ontumista selvästi paremmin kuin pelkkä fenyylibutatsoni. Tarkasteltaessa lääkityksen tehoa ontumisryhmittäin todettiin, että etujalkaansa ontuvat hevoset eivät merkittävästi hyötäneet kummastakaan lääkityksestä. Takajalkaansa ontuvat hevoset hyötivät enemmän yhdistelmä-lääkityksestä, mutta selvä ontumisen väheneminen oli havaittavissa kummankin hoidon jälkeen. Kumpikaan hoito ei kuitenkaan täysin poistanut ontumista.³⁹ Yhtä hevosta lukuun ottamatta kaikilta

hevosilta löydettiin tulehduskipulääkkeitä plasmasta kaksitoista tuntia viimeisen lääkehoidon jälkeen analysoimalla näytteet HPLC:tä käyttäen. Menetelmän havaintoraja oli 0,01 µg/ml. Lääkkeiden plasmapitoisuudet vaihtelivat suuresti.³⁹

Suuren ja pienen fenyylibutatsoniannoksen tehoa hevosen kroonisen ontuman lievittämisessä on tutkittu.⁴⁰ Yhdeksän hevosta sai suoneen fenyylibutatsonia suuren tai pienen annoksen (8,8 mg/kg tai 4,4 mg/kg) kerran päivässä neljän päivän ajan. Kontrolliliuoksena käytettiin fysiologista suolaliuosta. Kaikki hevoset ontuivat kroonisesti etujalkaansa.⁴⁰ Tutkimuksessa havaittiin, että kumpikin fenyylibutatsoniannos lievensi hevosten kipua selvästi paremmin kuin suolaliuos. Kipulääkeannosten välillä ei ollut eroa kivunlievityskyvyssä, mutta suuremmalla annoksella kivunlievityksen havaittiin kestävän kauemmin.⁴⁰

Toisessa tutkimuksessa tarkasteltiin fluniksiinin vaikutusta terveiden hevosten liikkumiseen ja suorituskykyyn.⁴¹ Tutkimukseen osallistui viisi lämminveriravuria, jotka saivat lihakseen joko fluniksiinia 1,1 mg/kg tai suolaliuosta neljä tuntia ennen ravaamista hiekkapohjaisella raviradalla. Fluniksiini muutti hevosten etujalkojen askellusta, mutta hevosten nopeuteen lääkkeellä ei ollut vaikutusta, sillä etujalat toimivat juoksun aikana tukipilareina ja voima juoksemiseen tulee takajaloista. Fluniksiinilla ei havaittu olevan vaikutusta sydämen sykkeeseen eikä plasman laktaattipitoisuuteen.⁴¹ Fluniksiinin ja muiden tulehduskipulääkkeiden mahdollinen vaikutus hevosten suorituskykyyn perustuu niiden kykyyn häivyttää ontumista lievittämällä kipua ja tulehdusta.⁴¹

Myös Colahan ym.⁴² totesivat tutkimuksessaan, ettei fluniksiini vaikuttanut hevosten suorituskykyä parantavasti. Tutkimuksessa kaksitoista tervettä täysiverihevosta sai fluniksiinia suoneen annoksella 1,1 mg/kg tunti ennen juoksumatolla suoritettavaa urheilutestiä. Suolaliuosta käytettiin kontrolliliuoksena. Fluniksiinia saaneet hevoset eivät jaksaneet juosta kauemmin kuin kontrollihevoset. Lääkkeellä ei havaittu olevan vaikutusta hevosen hapenkulutukseen tai veriarvoihin.⁴² Fluniksiini esti liikunnan aiheuttaman nousun seerumin tromboksaani- ja prostaglandiinipitoisuuksissa. Pitoisuudet palautuivat perustasolle kahdessatoista tunnissa.⁴² Tutkimuksessa havaittiin,

että fluniksiinia ei enää ollut havaittavissa yhdenkään hevosen seerumissa 36 tunnin kuluttua annostelusta. Virtsaista fluniksiinia ei löytynyt yhdeltäkään hevoselta 120 tunnin kuluttua annostelusta. Liikunta ei vaikuttanut fluniksiinin eliminaatioon virtsasta tai seerumista. Näytteet analysoitiin ELISA-menetelmällä. Menetelmän havaintorajat olivat 25 ng/ml seerumille ja 190 ng/ml virtsalle.⁴²

Tulehduskipulääkkeet ovat tehokkaita lievittämään hevosten tuki- ja liikuntaelinten kiputiloja ja siten ontumista.^{37, 39, 40} Lääkkeiden haittavaikutuksena voi esiintyä ruuansulatuskanavan ärsytystä ja haavaumia.³⁵

3.2.2 Furosemidi

Furosemidi on niin kutsuttu loop-diureetti, joka estää elektrolyyttien takaisinimeytymistä munuaisissa Henlen lingon nousevan osan alueella.⁴³ Myös verenkierto munuaisessa lisääntyy furosemidin vaikutuksesta, mikä edelleen vähentää nesteen ja elektrolyyttien imeytymistä. Seurauksena on lisääntynyt virtsan määrä. Furosemidin vaikutuksesta virtsa on myös tavallista happamampaa.⁴³ Furosemidia käytetään nesteenpoistolääkkeenä kongestiivisen sydänvian hoidossa sekä muissa tautitiloissa, jotka aiheuttavat liiallista nesteen kertymistä elimistöön. Hevosilla furosemidin tavallisin käyttöaihe on kuitenkin EIPH:n (exercise-induced pulmonary hemorrhage) hoito, joskin furosemidin teho tässä yhteydessä on kiistanalainen.⁴⁴ Furosemidia voidaan antaa suun kautta tai injektiona suoneen tai lihakseen.⁴⁴ Suositeltu annos diureesin aikaansaamiseksi on 0,5-2 mg/kg suun kautta annettuna tai injektiona lihakseen. EIPH:n ehkäisyssä on käytetty annosta 250 mg suonensisäisesti neljä tuntia ennen kilpailua.³⁶

Johansson ym.⁴⁴ tarkastelivat suun kautta annetun furosemidin tehoa hevosissa. Tutkimukseen osallistui kuusi hevosta, joille annettiin furosemidia suun kautta 1 milligramma painokiloa kohti, furosemidia suoneen sama määrä tai plasebovalmistetta.⁴⁴ Tutkimuksessa havaittiin, että suun kautta annettuna furosemidin plasmapitoisuus oli matala ja vaihteli hevosten välillä. Neljän tunnin kuluttua lääkkeen annostelusta suun kautta furosemidia ei ollut havaittavissa plasmasta yhdelläkään hevosella.⁴⁴ Saatuaan furosemidia suoneen hevoset tuottivat selvästi enemmän virtsaa

kuin saatuaan lääkettä suun kautta, joten suun kautta annettuna annos 1 mg/kg ei ole riittävän suuri aiheuttamaan diuresia hevosella.⁴⁴

Brasilialaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin furosemidin vaikutusta EIPH:n esiintymiseen täysiverihevosilla.⁴⁵ Yhdeksän hevosta jaettiin kolmeen tutkimusryhmään; verrokkiryhmänä toimivat hevoset, joilla ei ollut EIPH:ta, toisessa ryhmässä olivat hevoset, jotka sairastivat EIPH:ta mutta eivät saaneet furosemidia ja kolmas ryhmä koostui sairaista hevosista, jotka saivat furosemidia suoneen 1 mg/kg neljä tuntia ennen raskasta liikuntaa.⁴⁵ Kaikki tutkimukseen osallistuneet hevoset suorittivat liikuntatestin hyvin ilman merkittäviä väsymyksen merkkejä. Kahden tunnin kuluttua liikunnasta hevosille tehtiin henkitorvihuuhdeltu.⁴⁵ Tutkimuksessa havaittiin, että furosemidia saaneiden hevosten huuhtelunesteessä oli vähemmän hemosiderofageja kuin muilla hevosilla. Hemosiderofagit ovat makrofageja, jotka sisältävät hemoglobiinin hajoamistuotteita.⁴⁵ Furosemidi ei täysin estänyt verenvuotoa liikunnan aikana, mutta vähensi vuodon merkkejä.⁴⁵

Hinchliff ym.⁴⁶ tutkivat furosemidin tehokkuutta EIPH:n ehkäisemisessä. Tutkimukseen osallistui 155 täysiverihevosia, jotka kisasivat kaksi kertaa laukkaradalla. Ennen yhtä kilpailua hevonen sai suoneen 500 milligrammaa furosemidia ja ennen toista kilpailua hevonen sai vastaavan määrän plasebovalmistetta (suolaliuos). Hoidot annettiin kullekin hevoselle sattumanvaraisessa järjestyksessä neljä tuntia ennen kilpailua.⁴⁶ Kilpailujen välissä oli viikko. Tutkimukseen osallistuneista hevosista ei etukäteen tiedetty sairastivatko ne EIPH:ta, mutta hevoset, joilla oli esiintynyt nenäverenvuotoa uransa aikana jätettiin pois tutkimuksesta. Kilpailun jälkeen hevosille tehtiin trakeobronkoskopinen tutkimus, jolla määritettiin EIPH:n vakavuusaste. Kolme hevosta ei antanut suorittaa tutkimusta.⁴⁶ Tutkimuksessa havaittiin keuhkoverenvuotoa 57 %:lla furosemidia saaneista hevosista, kun taas plaseboa saaneilla hevosilla vuotoa oli 78 %:lla. Plasebovalmistetta saaneilla hevosilla EIPH:n vakavuusaste pieneni, kun hevoset hoidettiin furosemidilla. Hevosen iällä tai sukupuolella ei havaittu olevan vaikutusta EIPH:n kehittymiseen.⁴⁶

Toisessa tutkimuksessa hevosille tehtiin kilpailun jälkeen endoskopinen tutkimus, jonka avulla diagnosoitiin 85 EIPH-tapausta.⁴⁷ Näistä hevosista 61:lle annettiin furosemidia suoneen 250-350 milligrammaa neljä tuntia ennen seuraavaa kilpailua. Loput hevoset eivät saaneet furosemidia, mutta muusta mahdollisesta lääkityksestä ennen kilpailua ei ollut varmuutta.⁴⁷ Tutkimuksessa havaittiin, että furosemidia saaneista hevosista yli 55 % oli edelleen EIPH-positiivisia kilpailun jälkeen kun taas lääkitsemättömistä hevosista EIPH-positiivisia oli 70 %. Kuitenkaan furosemidin tehon ei todettu olevan tilastollisesti merkitsevä EIPH:n ehkäisyssä.⁴⁷

Pascoe ym.⁴⁸ tutkivat furosemidin tehoa EIPH:n hoidossa täysiverisillä kilpahevosilla. Hevoset tutkittiin EIPH:n varalta kahden urheilusuorituksen jälkeen. Jos hevosen hengitysteissä näkyi verta molemmilla kerroilla, hevonen hyväksyttiin mukaan tutkimukseen. Näin mukaan valikoitui 44 eläintä.⁴⁸ Tunti ennen urheilusuoritusta hevoset saivat joko 200 milligrammaa furosemidia tai 4 millilitraa suolaliuosta suoneen. Furosemidin havaittiin pienentävän EIPH:n vakavuusastetta, mutta lääkitys ei kuitenkaan pystynyt täysin lopettamaan verenvuotoa. Suolaliuksella ei ollut vaikutusta EIPH:n vakavuuteen. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä hevosen iän tai sukupuolen ja EIPH:n välillä.⁴⁸

Furosemidin mahdolliset suorituskykyä parantavat vaikutukset perustuvat sen aiheuttamaan diureesiin ja plasmatilavuuden pienenemiseen, joiden seurauksena hevosen ruumiinpaino alenee.⁴⁹ Harkins ym.⁵⁰ tutkivat furosemidin fysiologisia vaikutuksia urheiluvissa hevosissa. Tutkimuksessa kaksitoista hevosta sai joko furosemidia (250 mg) tai fysiologista suolaliuosta lihakseen kaksi tuntia ennen liikuntatestiä. Hevoset eivät saaneet syödä tai juoda ennen testiä.⁵⁰ Furosemidi aiheutti selvän veren pH:n nousun sekä levossa että liikunnan aikana. Furosemidi aiheutti eläimille alkaloosin, joka oli samankaltainen kuin natriumbikarbonaatilla aikaansaatu alkaloosi.⁵⁰ Hevosten hematokriitti kohosi selvästi furosemidin antamisen jälkeen. Sydämen sykkeeseen furosemidilla ei havaittu olevan vaikutusta.⁵⁰

Myös toisessa tutkimuksessa todettiin furosemidin aiheuttavan metabolisen alkaloosin.⁵¹ Tutkimuksessa hevoset saivat suoneen joko suolaliuosta tai furosemidia

(0,5 mg/kg tai 1 mg/kg) neljä tuntia ennen liikuntaa. Furosemidin aiheuttama alkaloosi oli lievä hevosten ollessa levossa ja katosi liikunnan aikana. Furosemidia saaneiden hevosten veren pH pysyi kuitenkin koko ajan hieman korkeampana kuin kontrollihevosilla.⁵¹ Tässäkin tutkimuksessa havaittiin, että furosemidi aiheutti hematokriitin nousun.⁵¹

Furosemidin aiheuttaman diureesin on havaittu olevan suurimmillaan viidentoista ja kolmenkymmenen minuutin välillä lääkkeen antamisen jälkeen.⁵² Tämän jälkeen diureettinen vaikutus laskee nopeasti. Tutkimuksessa havaittiin, että lihakseen annettuna furosemidi aiheuttaa voimakkaamman ja pidempikestoisen diureesin kuin suoneen annettuna.⁵² Kun furosemidia annettiin hevosille tunnin välein neljän tunnin ajan, lääkkeen diureettinen vaikutus hävisi. Hevosten suorituskykyyn furosemidilla ei havaittu olevan vaikutusta.⁵²

Soma ym.⁵³ tutkivat furosemidin vaikutusta EIPH:ta sairastavien hevosten kilpailuaikoihin. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 128 täysiverihevosta. Tutkimusryhmiä oli neljä. Ensimmäiseen ryhmään hyväksyttiin hevoset, joilla esiintyi nenäverenvuotoa joko heti tai tunti kisan jälkeen. Toisessa ryhmässä olivat hevoset, joilla verenvuoto todettiin endoskopian avulla. Kolmanteen ryhmään valittiin hevoset, joilla nenäverenvuotoa esiintyi jo kisan aikana tai välittömästi sen jälkeen. Neljännen ryhmän hevoset valittiin satunnaisesti eikä niillä ollut todettu EIPH:ta. Neljännen ryhmän hevoset eivät saaneet furosemidia, muille sitä annettiin neljä tuntia ennen kisa. Hevosten kisatulokset ennen lääkitystä olivat tiedossa.⁵³ Lääkkeen annosta tai antotapaa tutkimuksessa ei mainittu.

Ryhmien 1 ja 4 hevoset eivät parantaneet kilpailuaikojaan tutkimuksen aikana. Sen sijaan ryhmissä 2 ja 3 havaittiin aikojen selkeää paranemista.⁵³ Tutkimuksessa havaittiin, että furosemidi oli tehokkainta ryhmän 2 hevosissa, joiden EIPH diagnosoitiin endoskopian avulla. Furosemidilla ei ollut vaikutusta kaikkiin EIPH:ta sairastaviin hevosiin, mutta EIPH ei myöskään vaikuttanut samalla tavalla kaikkiin hevosiin.⁵³

Myöhemmässä tutkimuksessaan Soma ym.⁵⁴ tarkastelivat furosemidin vaikutusta lämminverihevosten kilpailuajoihin. Tutkimukseen osallistui 788 hevosta, joista 250 sai furosemidia suoneen 100-500 mg neljä tuntia ennen kilpailua. Furosemidia saaneet hevoset olivat EIPH-positiivisia.⁵⁴ Furosemidia saaneet hevoset juoksivat keskimäärin 0,67 sekuntia nopeammin kuin lääkitsemättömät lajitoverinsa. Nuoret hevoset tuntuivat reagoivan furosemidiin voimakkaammin kuin vanhat ja kun hevosten suorituskyky eläinten aikuistuesssa parani, furosemidin vaikutus väheni. Vanhoilla hevosilla (yli kahdeksan vuotta) kilpailuajat alkoivat huonontua ja furosemidin vaikutukset muuttuivat vaihteleviksi.⁵⁴ Tutkimuksessa havaittiin myös, ettei furosemidin aiheuttamalla lievällä metabolisella alkaloosilla ollut vaikutusta kilpailuajoihin.⁵⁴

Toisessa tutkimuksessa tutkittiin furosemidin vaikutusta sekä EIPH:ta sairastavien että terveiden hevosten nopeuteen.⁵⁵ Tutkimukseen osallistui 79 EIPH-negatiivista ja 52 EIPH-positiivista hevosta. Kaikki hevoset olivat täysiverisiä.⁵⁵ EIPH-negatiiviset hevoset saivat furosemidia suoneen 250 mg neljä tuntia ennen kilpailua ja EIPH-positiiviset 280 mg samoin neljä tuntia ennen kilpailua. Tutkimuksessa havaittiin, että furosemidi alensi hevosten kilpailuajoja riippumatta siitä sairastiko hevonen EIPH:ta. Erityisen selkeä tämä vaikutus oli ruunilla, ei niinkään oriilla ja tammoilla.⁵⁵ Tähän saattoi olla syynä ruunien suuri määrä tutkimuksessa sekä se, että ruunat olivat usein oriita vanhempia. Nuoret hevoset osoittautuivat vanhempia hitaammiksi.⁵⁵ Tutkimuksessa havaittiin myös, ettei furosemidi estänyt EIPH:n syntyä niillä hevosilla, joilla sitä aikaisemmin ei ollut. Furosemidi ei menestyksellisesti ehkäissyt EIPH:ta, sillä yli 60 prosenttia EIPH-positiivisista hevosista oli edelleen positiivisia furosemidin antamisen jälkeen.⁵⁵

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää furosemidin vaikutuksia, sillä munuaisissa tulehduskipulääkkeet ja furosemidi vaikuttavat samalla alueella, Henlen lingossa.⁵⁶ Hinchliff ym.⁵⁶ tutkivat fenyylibutatsonin vaikutusta furosemidin aiheuttamiin hemodynaamisiin ja diureettisiin vaikutuksiin. Tutkimukseen osallistui kuusi lämminveritammaa, jotka saivat pelkkää furosemidia (1 mg/kg), fenyylibutatsonia ja furosemidia tai suolaliuosta. Fenyylibutatsonia annettiin suun kautta 8,8 mg/kg vuorokausi ennen furosemidin annostelua ja uudestaan 4,4 mg/kg suoneen puoli tuntia

ennen furosemidia.⁵⁶ Furosemidi lisäsi selvästi virtsan tuotantoa ja vähensi sydämen iskutilavuutta sekä sydämen oikean eteisen painetta. Sykkeeseen furosemidilla ei ollut vaikutusta, mutta hematokriitti nousi selvästi furosemidin antamisen jälkeen.⁵⁶ Fenyylibutatsoni esti kokonaan furosemidin vaikutukset sydämen iskutilavuuteen ja eteispaineseen. Se myös heikensi furosemidin diureettista vaikutusta, mutta ei pystynyt kokonaan estämään sitä. Fenyylibutatsonin diureesia heikentävä vaikutus oli kuitenkin lyhytaikainen.⁵⁶

Olsen ym.⁵⁷ tarkastelivat tutkimuksessaan tulehduskipulääkkeiden vaikutusta furosemidin aiheuttamiin hemodynaamisiin muutoksiin liikunnan aikana. Tutkimukseen osallistui viisi tervettä hevosta, jotka saivat sattumanvaraisessa järjestyksessä neljä eri lääkitystä; 10 ml suolaliuosta, furosemidia (1 mg/kg neljä tuntia ennen liikuntaa) yksin tai yhdessä fenyylibutatsonin (4 mg/kg 12 tunnin välein kahden päivän ajan) tai fluniksiinin (1,1 mg/kg kerta-annoksena) kanssa. Tulehduskipulääkkeet annettiin välittömästi furosemidin jälkeen. Kaikki lääkitykset annettiin suoneen.⁵⁷ Yksin annettuna furosemidi laski sydämen oikean eteisen painetta ja keuhkovaltimopainetta. Nämä arvot palautuivat kohti kontrolliarvoja, kun furosemidia annettiin yhdistettynä tulehduskipulääkkeisiin. Hematokriittiin, sydämen sykkeeseen ja plasman laktaattipitoisuuden hoidoilla ei havaittu olevan vaikutusta.⁵⁷

Toisessa tutkimuksessa tarkasteltiin kuinka esilääkitys fenyylibutatsonilla vaikuttaa furosemidin erittymiseen virtsaan sekä furosemidin aiheuttamiin muutoksiin virtsan elektrolyyttipitoisuuksissa.⁵⁸ Kuutta lämminveritammaa lääkittiin fenyylibutatsonilla kaksi kertaa ennen furosemidin antamista; 8,8 milligrammaa fenyylibutatsonia painokiloa kohti suun kautta vuorokausi ennen furosemidia ja 4,4 mg/kg suoneen puoli tuntia ennen furosemidia. Eläimet saivat myös pelkästään furosemidia (1 mg/kg) sekä suolaliuosta.⁵⁸ Pelkkä furosemidi lisäsi natriumin, kloridin ja kaliumin erittymistä virtsaan, kun taas esilääkitys fenyylibutatsonilla vähensi merkittävästi natriumin ja kloridin erittymistä. Furosemidin jakautumiseen elimistössä fenyylibutatsonilla ei ollut vaikutusta. Fenyylibutatsoni kuitenkin vähensi furosemidin erittymistä munuaisista, mutta ei vaikuttanut furosemidin aiheuttamaan diureesiin.⁵⁸

Furosemidi voi lievittää EIPH:n vakavuusastetta hevosilla, mutta se ei pysty täysin estämään verenvuotoa. EIPH:n helpottuminen voi parantaa hevosen suorituskykyä.^{45, 48, 53-55} Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää furosemidin vaikutuksia.^{56, 57}

3.2.3 Kapsaisiini

Kapsaisiini on chilippureista peräisin oleva aine, jolla on kipua lievittäviä ominaisuuksia.⁵⁹ Se vähentää substanssi P:n muodostumista primaarisissa sensorisissa neuroneissa, jotka ovat mukana kipuaistimuksen synnyssä.⁶⁰ Kapsaisiini sitoutuu primaarisissa sensorisissa neuroneissa oleviin vanilloidi-1-reseptoreihin. Tämä aiheuttaa reseptorien aktivoitumisen ja johtaa kipuaistimukseen ja ihon punoitukseen.^{61, 62} Kivuntunne on seurausta kapsaisiinin aiheuttamasta kalsiumin virtauksesta hermosoluun, mikä johtaa hermoston välittäjäaineiden ja kipuaistimusta välittävien peptidien vapautumiseen.⁶³ Toistuva kapsaisiinin käyttö aiheuttaa vanilloidireseptoreissa rakennemuutoksen, joka johtaa reseptorikanavan sulkeutumiseen.⁶² Tämä johtaa siihen, että neuronit eivät enää reagoi kapsaisiiniin tai muihin ärsykkeisiin.⁶¹ Kapsaisiinin onkin todettu aiheuttavan polttelevaa tunnetta, kun sitä on levitetty terveelle ihmisiholle. Lääkityllä alueella on myös esiintynyt lisääntynyttä kipuherkkyyttä.⁶⁰ Polttelu ja kipuherkkyys ovat kuitenkin kadonneet, kun kapsaisiinia on levitetty iholle toistuvasti. Samalla reaktio kipua tuottaviin ärsykkeisiin on vähentynyt.⁶⁰

Seino ym.⁵⁹ tutkivat kapsaisiinin kykyä lievittää ontumiskipua hevosissa. Tutkimukseen osallistui seitsemän tervettä hevosta, jotka saatiin ontumaan erikoiskengityksen avulla. Kun kenkä irrotettiin, ontuminen lakkasi. Kapsaisiinia sisältävää voidetta levitettiin noin kolmen senttimetrin korkeudelle ruununrajasta. Verrokkihevoset eivät saaneet mitään lääkitystä.⁵⁹ Osassa hevosia oli nähtävissä hermostumisen merkkejä lyhyen aikaa voiteen levittämisen jälkeen. Hevoset muun muassa viskoivat päätään ja tepastelivat paikoillaan. Yhdelle hevoselle kapsaisiini aiheutti ihon punoitusta voiteen levittämiskohdassa.⁵⁹ Tutkimuksessa havaittiin, että kapsaisiini lievitti kipua. Tämä näkyi lääkittyjen hevosten sykkeen laskuna. Myös ontuminen väheni selvästi kapsaisiinilla hoidetuilla hevosilla. Kapsaisiinin vaikutus kesti yhdestä neljään tuntia.⁵⁹

Rotilla on tutkittu kapsaisiinin ja paikallispuudutteen yhteisvaikutusta kiputunnon heikentämisessä.⁶⁴ Tutkimuksessa rotat saivat injektiona paikallispuudutetta (lidokaiini 2%, bupivakaiini 0,25% tai amitriptyliini 0,125%) iskiashermon alueelle. Kymmenen minuutin kuluttua puudutteen annosta tai samanaikaisesti puudutteen kanssa rotat saivat 0,05% kapsaisiinia injektiona iskiashermon alueelle. Kaikkia aineita annettiin rotille myös yksinään.⁶⁴ Lääkitsemisen jälkeen rottien kiputuntoa testattiin nipistämällä niitä ihopainusta sekä testaamalla rottien halukkuutta vetää raajansa pois kipua tuottavasta lähteestä.⁶⁴ Tutkimuksessa havaittiin, että kapsaisiini pidensi paikallispuudutteen kiputuntoa heikentävää vaikutusta. Suurin vaikutus saatiin aikaiseksi, kun kapsaisiini annettiin kymmenen minuuttia puudutteen antamisen jälkeen. Sen sijaan samanaikaisesti annettuna lääkkeillä ei saatu aikaan merkitsevää kivunlievitystä.⁶⁴ Kapsaisiinin aiheuttama polttelun tunne ei tuntunut häiritsevän rottia, joten on mahdollista, että etukäteen annettu puudute poisti tämän sivuvaikutuksen.⁶⁴

Zhu ym.⁶⁵ havaitsivat tutkimuksessaan, että kapsaisiini aiheuttaa hevosen henkitorven sileän lihaksen rentoutumisen. Tutkimuksessa käytetyt hevoset lopetettiin ja tämän jälkeen niiden henkitorven lihaksesta kerättiin näytteet. Hevoset olivat terveitä eikä lopetuksen jälkeisessä tutkimuksessa havaittu hengitysteissä mitään poikkeavaa.⁶⁵ Lihasnäytteet saatiin supistumaan metakoliinilla, minkä jälkeen kudokset käsiteltiin kapsaisiinilla. Suurin lihasrentous saatiin aikaan, kun kapsaisiinipitoisuus oli 100 µmol/l. Tätä pienemmillä kapsaisiinipitoisuuksilla lihas ei rentoutunut eikä supistunut.⁶⁵ Tutkimuksessa havaittiin myös, ettei kudosten esikäsitely kapsaisiinilla vaikuttanut kapsaisiinin myöhempään tehoon samassa kudostenleikkeessä.⁶⁵

Kapsaisiini lievittää tehokkaasti esimerkiksi ontumiskipua. Hoidon haittapuolena ovat kuitenkin epämiellyttävät kipuaistimukset ensimmäisillä käyttökertoilla.^{59,60}

4 DOPINGNÄYTTEIDEN ANALYYSIA HAITTAAVAT AINEET

Furosemidin diureettisen vaikutuksen vuoksi on mahdollista, että se häiritsee muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkeaineiden havaitsemista virtsasta ja plasmasta.⁶⁶

Stevenson ym.⁶⁶ tutkivat kahden eri furosemediannoksen vaikutusta yhdeksän muun lääkkeen plasma- ja virtsapitoisuuksiin. Tutkimuksessa käytettiin lämminveritammoja, jotka saivat furosemidia suoneen joko 150 milligrammaa tai 250 milligrammaa tutkittavan lääkkeen antamisen jälkeen. Tutkittavia lääkkeitä olivat muun muassa fluniksiini (annos 500 mg), fenyylibutatsoni (2 g), klenbuteroli (320 µg) ja fentanyyli (400 µg).⁶⁶ Verrokkiryhmä sai ainoastaan tutkittavaa lääkettä. Hevosilta otettiin virtsanäytteitä tunnin välein kahdentoista tunnin ajan lääkkeiden antamisen jälkeen. Myös verinäytteitä otettiin kahdentoista tunnin ajan. Näytteet analysoitiin käyttäen HPLC:tä (korkeapaineinen nestekromatografia) ja kaasukromatografia-massaspektrometriaa.⁶⁶ Menetelmien havaintorajoja tutkimuksessa ei kerrottu.

Tutkimuksessa havaittiin, että klenbuterolia ei ollut havaittavissa plasmassa riippumatta siitä oliko hevonen saanut furosemidia vai ei. Pelkkää klenbuterolia saaneiden hevosten virtsasta klenbuterolia oli löydettävissä kahden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Kahdentoista tunnin kuluttua antamisesta klenbuterolia ei enää löydetty virtsasta.⁶⁶ Tunti furosemidin antamisen jälkeen klenbuterolia ei ollut havaittavissa virtsasta. Osalla hevosista klenbuterolia havaittiin virtsasta kahden tunnin kuluttua furosemidin antamisesta. Kuitenkin kahdentoista tunnin kuluttua furosemidilääkityksestä virtsan klenbuterolipitoisuudet olivat selvästi kontrolliarvoja matalammat.⁶⁶ Klenbuterolin eritysnopeus virtsaan ei muuttunut furosemidin antamisen jälkeen, joten todennäköisesti klenbuterolin virtsapitoisuuden muutokset ovat seurausta furosemidin aiheuttamasta virtsan laimenemisestä.⁶⁶

Pelkkää fluniksiinia saaneilla hevosilla fluniksiinin suurin pitoisuus plasmassa ja virtsassa saavutettiin tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.⁶⁶ Furosemidi aiheutti molemmilla annoksilla merkitsevän laskun fluniksiinin virtsapitoisuuksissa. Vaikutus kesti kolme tuntia furosemidin antamisen jälkeen.⁶⁶ Fluniksiinin plasmapitoisuuksiin furosemidilla ei ollut merkitsevää vaikutusta.⁶⁶

Fentanyylipitoisuus oli mitattavissa plasmasta kahden tunnin ajan niillä hevosilla, jotka saivat pelkästään fentanyyliä. Furosemidin antamisen jälkeen plasman fentanyylipitoisuus laski selvästi ja fentanyyli oli löydettävissä plasmasta vain

puolentoista tunnin ajan.⁶⁶ Virtsan suurin fentanyyli-pitoisuus saavutettiin puolen tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta ja fentanyyli oli havaittavissa virtsasta kahdentoista tunnin ajan. Furosemidi laski selvästi virtsan fentanyyli-pitoisuutta, mutta pitoisuus palautui kontrollitasolle viiden tunnin kuluttua furosemidin antamisesta.⁶⁶

Fenyylibutatsonin plasmapitoisuuksiin furosemidilla ei havaittu olevan vaikutusta.⁶⁶ Furosemidi laski selvästi fenyylibutatsonin virtsapitoisuuksia noin kahden tunnin kuluttua diureetin antamisesta. Vaikutus oli kuitenkin lyhyt ja pitoisuudet palautuivat kontrollitasolle.⁶⁶ Samantapaisiin tuloksiin päätyivät myös Roberts ym.⁶⁷ tutkimuksessaan, jossa hevosille annettiin fenyylibutatsonia 6,6 mg/kg ja tämän jälkeen furosemidia 1 mg/kg. Fenyylibutatsonin plasmapitoisuus ei muuttunut furosemidin vaikutuksesta. Furosemidi kuitenkin laski selvästi fenyylibutatsonin pitoisuutta virtsassa.⁶⁷

Soma ym.⁶⁸ tarkastelivat tutkimuksessaan furosemidin vaikutusta fentanyylin pitoisuuteen plasmassa ja virtsassa. Tutkimukseen osallistui viisi hevosta. Hevosille saatiin aikaan fentanyylin vakaa pitoisuus plasmassa jatkuvalla fentanyyli-infusiolla. Kahden ensimmäisen infuusiotunnin jälkeen hevoset saivat suoneen kerta-annoksen furosemidia (0,55 mg/kg).⁶⁸ Fentanyylin pitoisuus virtsassa pieneni kahden ensimmäisen tunnin aikana furosemidin antamisen jälkeen ja palautui perustasolle kolmannen tunnin aikana. Fentanyylin plasmapitoisuuteen furosemidilla ei ollut vaikutusta. Sen sijaan fentanyylin erittyminen virtsaan kiihtyi furosemidin vaikutuksesta. Furosemidin aiheuttaman diureesin todettiin olevan suurimmillaan ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen antamisesta.⁶⁸

Harkins ym.¹¹ tutkivat furosemidin vaikutusta klenbuterolin havaitsemiseen virtsasta. Tutkimuksessa neljä hevosta sai suoneen 250 milligrammaa furosemidia ja toiset neljä hevosta viisi millilitraa suolaliuosta. Kahden tunnin kuluttua tästä kaikki hevoset saivat henkitorveen 90 mikrogrammaa klenbuterolia ja toisen annoksen joko furosemidia tai suolaliuosta.¹¹ Tutkimuksessa havaittiin, että furosemidi ei häirinnyt klenbuterolin löytymistä virtsasta. Klenbuteroli oli havaittavissa virtsasta vielä kuuden tunnin kuluttua

lääkkeiden antamisesta. Virtsanäytteet analysoitiin ELISA-menetelmällä sekä käyttäen kaasukromatografia-massaspektrometriaa.¹¹⁷

Toisessa tutkimuksessa vertailtiin klenbuterolin pitoisuuksia virtsassa ja seerumissa yksin ja yhdessä furosemidin kanssa.⁶⁹ Tutkimukseen osallistui kahdeksan tervettä täysi- ja lämminverihevosta. Eläimille annettiin pelkkää klenbuterolia (0,8 µg/kg suun kautta 12 tunnin välein) tai klenbuterolia yhdessä furosemidin (250 mg) kanssa. Hevoset saivat klenbuterolia yhteensä kymmenen annosta lääkkeen vakaan pitoisuuden saavuttamiseksi ja furosemidi annettiin yhdessä viimeisen klenbuteroliannoksen kanssa.⁶⁹ Furosemidin havaittiin merkitsevästi nostavan klenbuterolin pitoisuutta seerumissa ja laskevan sen pitoisuutta virtsassa. Tuloksissa esiintyi kuitenkin suurta vaihtelua hevosten välillä. Veri- ja virtsanäytteen analysoitiin HPLC-menetelmällä sekä käyttäen massaspektrometriaa.⁶⁹ Menetelmien havaintorajoja tutkimuksessa ei kerrottu.

5 POHDINTA

Tähän kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuilla aineilla vaikuttaa olevan yksi yhteinen piirre: kaikkien vaikutuksista hevosen suorituskykyyn on saatu hyvin vaihtelevia tutkimustuloksia. Osassa tutkimuksista on havaittu, että aineella saattaa olla suotuisia vaikutuksia hevosten suorituskykyyn. Toiset tutkimukset puolestaan toteavat, ettei kyseisellä aineella ole mitään merkitystä eläimen urheilusuorituksen kannalta. Saattaapa aineella olla jopa hevosen terveyden kannalta haitallisia vaikutuksia. Esimerkiksi klenbuteroli voi heikentää immunitaattia ja rasittaa sydäntä ja nandroloni lisätä hevosen aggressiivisuutta.^{7, 15, 27} Kaiken kaikkiaan mahdolliset suotuisat vaikutukset suorituskykyyn näyttävät olevan hyvin vähäiset. Dopingaineiden mahdolliset sivuvaikutukset ovatkin mielestäni niistä aiheutuvia hyötyjä suuremmat. Kilpailuissa voittaminen ei liene urheiluhevosen terveyden vaarantamisen arvoista.

Tutkimustuloksia arvioitaessa on kuitenkin otettava huomioon, että otoskoot vaihtelevat hyvinkin paljon. Suurimmassa osassa tutkimuksia tutkimukseen osallistuneiden hevosten määrä on ollut laskettavissa yhden tai kahden käden sormin. Tällaisissa

muutaman hevosen tutkimuksissa tulosten painoarvo on hieman kyseenalainen. Toisaalta, jos useat tutkijat ovat muutaman hevosensa kanssa päätyneet saman aineen osalta samankaltaisiin tuloksiin, voisi tuloksia ehkä soveltaa myös laajempaan hevospopulaatioon. Mukaan katsaukseen on kuitenkin osunut tutkimuksia, joihin on osallistunut jopa useita satoja hevosia. On ollut mielenkiintoista havaita, kuinka näissäkin tutkimuksissa on päädytty saman aineen (furosemidi) osalta vaihteleviin tuloksiin. Tutkimuksia on myös ollut hyvin vaikea verrata keskenään, sillä kaikissa tutkimuksissa ei käytetyn lääkkeen plasmapitoisuuksia ollut mainittu. Lisäksi joissakin tutkimuksissa lääkeainetta oli annettu hevosille kerta-annos kun taas toisissa lääkitys oli jatkunut useita viikkoja.

Keinotekoinen vaikuttaminen hevosten ja muiden eläinten suorituskykyyn on kielletty eläinsuojelulain nojalla.⁷² Lisäksi dopingin käyttö on reilun pelin vastaista. Erityisen arveluttavaa dopingin antaminen hevoselle on silloin, kun tarkoituksena on saada sairas eläin kilpailukuntoon. Eläinsuojelulain⁷² mukaan eläinten terveyttä on ylläpidettävä eikä niitä saa vahingoittaa. Tämän perusteella esimerkiksi tulehduskipulääkkeiden käyttäminen sairaan hevosen kilpailukyvyyn palauttamiseksi on eläinsuojelurikkomus. Kipulääkkeillä voidaan saada eläin kuumeettomaksi tai ontuminen ainakin melkein häviämään.^{35, 39} Sairas eläin on toki lääkittävä asianmukaisesti, mutta jos lääkityksellä peitetään sairauden oireet ja sen jälkeen rasitetaan sairasta eläintä, tauti todennäköisesti pahenee ja aiheuttaa eläimelle tarpeetonta kärsimystä. Kipulääkkeillä ei ole suorituskykyä parantavia vaikutuksia terveessä eläimessä,^{41, 42} eikä niiden käyttö siten ole mielekästä. Tulehduskipulääkkeet ovatkin nimenomaan dopingtarkoituksessa harvemmin käytettyjä, sillä useimmille ihmisille niiden vaikutukset lienevät varsin hyvin tunnetut. Ainakin Suomessa tulehduskipulääkkeiden käytöstä aiheutuneet kiinnijäämiset kilpailuissa ovat olleet varoaikarikkomuksia ja lääkityksen taustalla on siten ollut oikea lääkityksen tarve.

Klenbuterolin käyttöä voidaan myös pitää eläinsuojelullisesti arveluttavana. Jos lääkeaineen käytölle ei ole mitään perusteltua eläinlääketieteellistä syytä ja sillä voi olla haittavaikutuksia,^{7, 15} täyttää käyttö silloin mielestäni eläimen vahingoittamisen tunnusmerkit.

Klenbuterolille ohjeellinen varoaika on neljätoista vuorokautta.⁷⁴ Tämä saattaa olla farmakologisesta näkökulmasta varsin riittävä, sillä klenbuterolin suotuisat vaikutukset hevosen suorituskykyyn vaikuttavat olevan varsin vähäiset.^{3, 6, 7, 10} Lisäksi on havaittu, että klenbuterolia ei enää ole löydettävissä hevosista 96 tunnin kuluttua viimeisestä lääkityksestä.¹ Tämänkin perusteella varoaika vaikuttaa riittävältä. Tosin tämän tutkimuksen otoskoko oli varsin pieni, joten tuloksia ei voi automaattisesti soveltaa kaikkiin hevosiin. Lisätutkimukset lääkkeen käyttäytymisestä hevosissa olisivat ehkä tarpeen.

Kofeiinille Lääkintäohjeessa⁷⁴ ei ole omaa suositusvaroaikaa. Kuitenkin kaikki lääkitys on kielletty neljä vuorokautta ennen kilpailua,⁷⁴ joten tämä koskee myös kofeiinia. Kofeiinin hevosta kiihdyttävän vaikutuksen on todettu kestävän vain muutaman tunnin,²¹ joten kofeiinin piristävää vaikutusta ajatellen varoaika vaikuttaa riittävältä. Mahdollisten suorituskykyä parantavien vaikutusten osalta tutkimustulokset kofeiinista ovat vaihtelevia^{17, 19, 22}, joten tässä asiassa on vaikea ottaa kantaa varoaikojen riittävyteen. Nollatoleranssia ajatellen neljän vuorokauden varoaika ei kenties ole riittävä. On havaittu, että kofeiinijäämiä löytyy virtsasta yli viikko aineen antamisen jälkeen.^{18, 20} Toisaalta näissä tutkimuksissa kofeiinia annettiin hevosille suonensisäisesti. Se miten suun kautta saatu kofeiini vaikuttaa jäämien löytymiseen, jäi näiden tutkimusten perusteella vaille vastausta.

Suomessa on ravikilpailuissa lääkityksen suhteen käytössä nollatoleranssi eli tutkituista dopingnäytteistä ei saa löytyä lääkkeitä.⁷³ Tämä on kuitenkin ongelmallinen vaatimus, sillä hevonen voi helposti saada ympäristöstään häviävän pieniä määriä lääkeaineita esimerkiksi nuoleskelemalla paikkaa, johon lääkityksellä oleva lajitoveri on joskus virtsannut. Nämä lääkejäämät voivat näkyä dopingtesteissä. Ohjeellisten varoaikojen määrääminen on myös vaikeaa, sillä hevosten välillä voi olla suuriakin yksilöllisiä eroja siinä, miten nopeasti eri lääkeaineet poistuvat elimistöstä. Esimerkiksi tulehduskipulääkkeille ohjeellinen varoaika on neljätoista vuorokautta.⁷⁴ Kuitenkin tutkimuksissa on havaittu, että tulehduskipulääkkeitä voi löytyä virtsasta pieniä pitoisuuksia joiltakin yksilöiltä jopa yli kuukausi hoidon lopettamisen jälkeen. Myös täysin lääkittämättömiltä hevosilta on löydetty tulehduskipulääkkeitä virtsasta parikin

viikkoa lääkityn lajitoverin lääkehoidon lopettamisen jälkeen.^{70, 71} Pelko nollatoleranssirikkomuksesta voi johtaa siihen, että tarpeellinenkin lääkitys jää hevosille antamatta.

Dopinglaboratoriolla on käytössä raja-arvot eläinlääkinnässä tavallisesti käytetyille lääkeaineille. Näiden raja-arvojen alapuolelle jäävät lääkeainelöydökset katsotaan merkityksettömiksi. Arvot perustuvat EHSLC:n (European Horserace Scientific Liaison Committee) määrittämiin havaintoaikoihin⁷⁶ eli käytännössä lääkeaineille on hoidollisilla annoksilla ja antotavoilla ilmoitettu varoajoja, joiden kuluttua lääkeainepitoisuuden katsotaan olevan sekä plasmassa että virtsassa niin matala, ettei sillä ole vaikutusta suorituskykyyn. Merkityksetöntä pitoisuutta ei kuitenkaan ole olemassa sellaisille lääkeaineille, joiden antaminen eläimelle ei ole perusteltua. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi anaboliset steroidit, joten niiden kohdalla on voimassa täydellinen nollatoleranssivaatimus.(Tiia Kuuranne 2009, henkilökohtainen tiedonanto)

Suurin osa ravikilpailuissa todetuista positiivisista dopingnäytteistä on ollut nollatoleranssirikkomuksia eli raja-arvot ovat ylittyneet. Epäselvää on kuitenkin se, onko taustalla ollut varoajojen riittämättömyys kyseiselle hevoselle vai varoajoista piittaamattomuus. Oma kysymyksensä on myös se, onko käytetyllä lääkeaineella raja-arvojen ylityksestä huolimatta ollut mitään positiivista vaikutusta eläimen kilpailusuoritukseen. Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta vaikuttaisi siltä, ettei olisi dopingvalvonnallisesti perusteltua testata muita kuin sellaisia aineita, joiden vaikutuksesta urheilusuoritukseen on selkeä ja kiistaton näyttö. Eläinsuojelullisesti on toki perusteltua testata myös muita aineita.

6 VIITTEET

1. Kallings P, Ingvast-Larsson C, Persson S, Appelgren LE, Förster HJ, Rominger KL. Clenbuterol Plasma Concentrations After Repeated Oral Administration and its Effects on Cardio-Respiratory and Blood Lactate Responses to Exercise in Healthy Standardbred Horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:243-249.

2. Kearns CF, McKeever KH, Malinowski K, Struck MB, Abe T. Chronic Administration of Therapeutic Levels of Clenbuterol Acts as a Repartitioning Agent. *J Appl Physiol* 2001;91:2064-2070.
3. Kearns CF, McKeever KH. Clenbuterol Diminishes Aerobic Performance in Horses. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1976-1985.
4. Kearns CF, McKeever KH. Clenbuterol and the Horse Revisited. *Vet J* 2008. doi:10.1016/j.tvjl.2008.08.021.
5. Bailey J, Colahan P, Kubilis P, Pablo L. Effect of Inhaled Beta 2 Adrenoceptor Agonist, Albuterol Sulphate, on Performance of Horses. *Equine Vet J Suppl* 1999;30:575-580.
6. Slocombe RF, Covelli G, Bayly WM. Respiratory Mechanics of Horses during Stepwise Treadmill Exercise Tests, and the Effect of Clenbuterol Pretreatment on them. *Aust Vet J* 1992;69:221-225.
7. Sleeper MM, Kearns CF, McKeever KH. Chronic Clenbuterol Administration Negatively Alters Cardiac Function. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:643-650.
8. Mazan MR, Hoffman AM. Effects of Aerosolized Albuterol on Physiologic Responses to Exercise in Standardbreds. *Am J Vet Res* 2001;62:1812-1817.
9. Shapland JE, Garner HE, Hatfield DG. Cardiopulmonary Effects of Clenbuterol in the Horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1981;4:43-50.
10. Rose RJ, Allen JR, Brock KA, Clark CR, Hodgson DR, Stewart JH. Effects of Clenbuterol Hydrochloride on Certain Respiratory and Cardiovascular Parameters in Horses Performing Treadmill Exercise. *Res Vet Sci* 1983;35:301-305.
11. Harkins JD, Robinson NE, Woods WE, Lehner AF, Smith MD, Gates RS, Fisher M, Tobin T. Intratracheal Clenbuterol in the Horse: Its Pharmacological Efficacy and Analytical Detection. *J Vet Pharmacol Ther* 2000;23:251-260.
12. McManus CJ, Fitzgerald BP. Effect of Daily Clenbuterol and Exogenous Melatonin Treatment on Body Fat, Serum Leptin and the Expression of Seasonal Anestrus in the Mare. *Anim Reprod Sci* 2003;76:217-230.
13. Ingalls CP, Barnes WS, Smith SB. Interaction between Clenbuterol and Run Training: Effects on Exercise Performance and MLC Isoform Content. *J Appl Physiol* 1996;80:795-801.

14. Malinowski K, Kearns CF, Guirnalda PD, Roegner V, McKeever KH. Effect of Chronic Clenbuterol Administration and Exercise Training on Immune Function in Horses. *J Anim Sci* 2004;82:3500-3507.
15. Spencer GS, Oliver MH. Suppression of Immune Response in Lambs during Treatment with the Beta-Adrenergic Agonist Clenbuterol. *J Anim Sci* 1996;74:151-153.
16. Shirato K, Tanihata J, Motohashi N, Tachiyashiki K, Tomoda A, Imaizumi K. Beta2-Agonist Clenbuterol Induced Changes in the Distribution of White Blood Cells in Rats. *J Pharmacol Sci* 2007;104:146-152.
17. Ferraz GC, Teixeira-Neto AR, Mataqueiro MI, Lacerda-Neto JC, Queiroz-Neto A. Effects of Intravenous Administration of Caffeine on Physiologic Variables in Exercising Horses. *Am J Vet Res* 2008;69:1670-1675.
18. Greene EW, Woods WE, Tobin T. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Behavioral Effects of Caffeine in Horses. *Am J Vet Res* 1983;44:57-63.
19. Savage KA, Colahan PT, Tebbett IR, Rice BL, Freshwater LL, Jackson CA . Effects of Caffeine on Exercise Performance of Physically Fit Thoroughbreds. *Am J Vet Res* 2005;66:569-573.
20. Queiroz-Neto A, Zamur G, Carregaro AB, Mataqueiro MI, Salvadori MC, Azevedo CP, Harkins JD, Tobin T. Effects of Caffeine on Locomotor Activity of Horses: Determination of the no-Effect Threshold. *J Appl Toxicol* 2001;21:229-234.
21. Vickroy TW, Chang SK, Chou CC. Caffeine-Induced Hyperactivity in the Horse: Comparisons of Drug and Metabolite Concentrations in Blood and Cerebrospinal Fluid. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31:156-166.
22. Kurosawa M, Nagata SI, Takeda F, Mima K, Hiraga A, Kai M, Taya K. Effects of Caffeine on Performance, Cardiorespiratory Function and Plasma Hormonal Responses during Exhaustive Treadmill Exercise in the Thoroughbred Horse. *J Equine Sci* 1998;9:33-43.
23. Hyypä S. Effects of Nandrolone Treatment on Recovery in Horses After Strenuous Physical Exercise. *J Vet Med A* 2001;48:343-352.
24. Hyypä S, Räsänen LA, Persson SG, Pösö AR. Exercise Performance Indices in Normal and Anabolic Steroid Treated Trotters. *Equine Vet J Suppl* 1995;18:443-447.

25. Hyypä S, Karvonen U, Räsänen LA, Persson SG, Pösö AR. Androgen Receptors and Skeletal Muscle Composition in Trotters Treated with Nandrolone Laureate. *J Vet Med A* 1997;44:481-491.
26. Snow DH. Anabolic Steroids. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1993;9:563-576.
27. Snow DH, Munro CD, Nimmo MA. Effects of Nandrolone Phenylpropionate in the Horse: (2) General Effects in Animals Undergoing Training. *Equine Vet J* 1982;14:224-228.
28. Rose RJ, Lloyd DR. Sodium Bicarbonate: More than just a 'Milkshake'? *Equine Vet J* 1992;24:75-76.
29. Lloyd DR, Rose RJ. Effects of Sodium Bicarbonate on Fluid, Electrolyte and Acid-Base Balance in Racehorses. *Br Vet J* 1995;151:523-545.
30. Kline KH. "Milkshakes" for the Horse. *J Equine Vet Sci* 2004;24:374-378.
31. Harkins JD, Kamerling SG. Effects of Induced Alkalosis on Performance in Thoroughbreds during a 1,600-m Race. *Equine Vet J* 1992;24:94-98.
32. Lawrence L, Kline K, Miller-Graber P, Siegel A, Kurcz E, Fisher M, Bump K. Effect of Sodium Bicarbonate on Racing Standardbreds. *J Anim Sci* 1990;68:673-677.
33. Schuback K, Essen-Gustavsson B, Persson SG. Effect of Sodium Bicarbonate Administration on Metabolic Responses to Maximal Exercise. *Equine Vet J Suppl* 2002;34:539-544.
34. Lloyd DR, Evans DL, Hodgson DR, Suann CJ, Rose RJ. Effects of Sodium Bicarbonate on Cardiorespiratory Measurements and Exercise Capacity in Thoroughbred Horses. *Equine Vet J* 1993;25:125-129.
35. Moses VS, Bertone AL. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2002;18:21-37.
36. Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5. p. Blackwell Publishing Professional, Iowa 2005.
37. Toutain PL, Autefage A, Legrand C, Alvinerie M. Plasma Concentrations and Therapeutic Efficacy of Phenylbutazone and Flunixin Meglumine in the Horse: Pharmacokinetic/pharmacodynamic Modelling. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:459-469.
38. Lees P, McKellar Q, May SA, Ludwig B. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Carprofen in the Horse. *Equine Vet J* 1994;26:203-208.

39. Keegan KG, Messer NT, Reed SK, Wilson DA, Kramer J. Effectiveness of Administration of Phenylbutazone Alone Or Concurrent Administration of Phenylbutazone and Flunixin Meglumine to Alleviate Lameness in Horses. *Am J Vet Res* 2008;69:167-173.
40. Hu HH, MacAllister CG, Payton ME, Erkert RS. Evaluation of the Analgesic Effects of Phenylbutazone Administered at a High Or Low Dosage in Horses with Chronic Lameness. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:414-417.
41. Kallings P, Johnston C, Drevemo S. Effects of Flunixin on Movement and Performance of Standardbred Trotters on the Track. *Equine Vet J Suppl* 1999;30:270-273.
42. Colahan PT, Bailey JE, Chou CC, Johnson M, Rice BL, Jones GL, Cheeks JP. Effect of Flunixin Meglumine on Selected Physiologic and Performance Parameters of Athletically Conditioned Thoroughbred Horses Subjected to an Incremental Exercise Stress Test. *Vet Ther* 2002;3:37-48.
43. Soma LR, Uboh CE. Review of Furosemide in Horse Racing: Its Effects and Regulation. *J Vet Pharmacol Ther* 1998;21:228-240.
44. Johansson AM, Gardner SY, Levine JF, Papich MG, LaFevers DH, Goldman RB, Sheets MK, Atkins CE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Furosemide After Oral Administration to Horses. *J Vet Intern Med* 2004;18:739-743.
45. Hegedus RM, Michima LES, Souza VRC, Dutra GHP, Fernandes WR, Coelho CS . Evaluation of Tracheal Wash of Horses with Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage Treated with Furosemide. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2007;59:527-529.
46. Hinchcliff KW, Morley PS, Guthrie AJ. Efficacy of Furosemide for Prevention of Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage in Thoroughbred Racehorses. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:76-82.
47. Sweeney CR, Soma LR. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage in Thoroughbred Horses: Response to Furosemide Or Hesperidin-Citrus Bioflavonoids. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185:195-197.
48. Pascoe JR, McCabe AE, Franti CE, Arthur RM. Efficacy of Furosemide in the Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage in Thoroughbred Racehorses. *Am J Vet Res* 1985;46:2000-2003.

49. Hinchcliff KW. Effects of Furosemide on Athletic Performance and Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage in Horses. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:630-635.
50. Harkins JD, Hackett RP, Ducharme NG. Effect of Furosemide on Physiologic Variables in Exercising Horses. *Am J Vet Res* 1993;54:2104-2109.
51. Carlson GP, Jones JH. Effects of Frusemide on Electrolyte and Acid-Base Balance during Exercise. *Equine Vet J Suppl* 1999;30:370-374.
52. Tobin T, Roberts BL, Swerczek TW, Crisman M. The Pharmacology of Furosemide in the Horse. III. Dose and Time Response Relationships, Effects of Repeated Dosing, and Performance Effects. *J Equine Med Surg* 1978;2:216-226.
53. Soma LR, Laster L, Oppenlander F, BarrAlderfer V. Effects of Furosemide on the Racing Times of Horses with Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage. *Am J Vet Res* 1985;46:763-768.
54. Soma LR, Birks EK, Uboh CE, May L, Teleis D, Martini J. The Effects of Frusemide on Racing Times of Standardbred Pacers. *Equine Vet J* 2000;32:334-340.
55. Sweeney CR, Soma LR, Maxson AD, Thompson JE, Holcombe SJ, Spencer PA. Effects of Furosemide on the Racing Times of Thoroughbreds. *Am J Vet Res* 1990;51:772-778.
56. Hinchcliff KW, McKeever KH, Muir WW, Sams RA. Pharmacologic Interaction of Furosemide and Phenylbutazone in Horses. *Am J Vet Res* 1995;56:1206-1212.
57. Olsen SC, Coyne CP, Lowe BS, Pelletier N, Raub EM, Erickson HH. Influence of Cyclooxygenase Inhibitors on Furosemide-Induced Hemodynamic Effects during Exercise in Horses. *Am J Vet Res* 1992;53:1562-1567.
58. Dyke TM, Hinchcliff KW, Sams RA. Attenuation by Phenylbutazone of the Renal Effects and Excretion of Frusemide in Horses. *Equine Vet J* 1999;31:289-295.
59. Seino KK, Foreman JH, Greene SA, Goetz TE, Benson GJ. Effects of Topical Perineural Capsaicin in a Reversible Model of Equine Foot Lameness. *J Vet Intern Med* 2003;17:563-566.
60. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and Pain Mechanisms. *Br J Anaesth* 1995;75:157-168.
61. Fusco BM, Giacobuzzo M. Peppers and Pain. the Promise of Capsaicin. *Drugs* 1997;53:909-914.

62. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999;51:159-212.
63. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in the Pain Pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
64. Gerner P, Binshtok AM, Wang CF, Hevelone ND, Bean BP, Woolf CJ, Wang GK. Capsaicin Combined with Local Anesthetics Preferentially Prolongs sensory/nociceptive Block in Rat Sciatic Nerve. *Anesthesiology* 2008;109:872-878.
65. Zhu FX, Zhang XY, Olszewski MA, Robinson NE. Mechanism of Capsaicin-Induced Relaxation in Equine Tracheal Smooth Muscle. *Am J Physiol* 1997;273:997-1001.
66. Stevenson AJ, Weber MP, Todi F, Mendonca M, Fenwick JD, Kwong E, Young L, Leavitt R ym. The Influence of Furosemide on Plasma Elimination and Urinary Excretion of Drugs in Standardbred Horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:93-104.
67. Roberts BL, Blake JW, Tobin T. Drug Interactions in the Horse: Effect of Furosemide on Plasma and Urinary Levels of Phenylbutazone. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976;15:257-265.
68. Soma LR, Korber K, Anderson T, Hopkins J. Effects of Furosemide on the Plasma and Urinary Concentrations and the Excretion of Fentanyl: Model for the Study of Drug Interaction in the Horse. *Am J Vet Res* 1984;45:1743-1749.
69. Cohen ND, Hu ZH, Stanley SD, Wang N. Comparison of Serum and Urinary Concentrations of Clenbuterol with and without Concomitant Administration of Furosemide in Horses. *Vet Ther* 2002;3:316-325.
70. Norgren A, Ingvast-Larsson C, Kallings P, Fredriksson E, Bondesson U. Contamination and Urinary Excretion of Flunixin After Repeated Administration in the Horse. *Proceedings of the 13th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Cambridge, UK, 2000:377-380.*
71. Wennerlund I, Ingvast-Larsson C, Kallings P, Fredriksson E, Bondesson U. Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Naproxen After Repeated Oral Administration in the Horse. *Proceedings of the 13th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Cambridge, UK, 2001:195-200.*

72. Eläinsuojelulaki 247/1996 muutoksineen.
<<http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1996/19960247>>, haettu 15.8.2009
73. Suomen Hippos ry. Ravikilpailusäännöt.
<<http://www.hippos.fi/hippos/julkaisut/index.php>>, haettu 30.8.2009
74. Suomen Hippos ry. Lääkintäohje.
<<http://www.hippos.fi/hippos/julkaisut/index.php>>, haettu 16.8.2009
75. Lääkelaitos. Erityislupavalmisteet eläinlajeittain.
<[http://www.nam.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/ERITYIS LUPAVALMISTEET_ELAINLAJEITTAIN_NETTIIN_31_8_2009.pdf](http://www.nam.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/ERITYIS_LUPAVALMISTEET_ELAINLAJEITTAIN_NETTIIN_31_8_2009.pdf)>, haettu 12.9.2009
76. EHSLC. European Horseracing Scientific Liaison Committee.
<<http://www.ehslc.com/detection/>>, haettu 23.11.2009