

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

Katedra i Klinika Chirurgii

Rozprawa Doktorska

**OCENA ZBILANSOWANEGO ZNIECZULENIA U PSÓW Z  
WYKORZYSTANIEM NISKICH DAWEK TILETAMINY I  
ZOLAZEPAMU PODAWANYCH W CIĄGŁYM WLEWIE  
DOŻYLNYM**

lek. wet. Paweł Kucharski

Promotor

prof. dr hab. Zdzisław Kiełbowicz

Promotor pomocniczy

dr n. wet. Agnieszka Antończyk

Wrocław 2021

Kochanej Babci,  
która nigdy nie przestała wierzyć.

## Spis treści

1. Wykaz skrótów.....	6
2. Wstęp.....	7
2.1 Wprowadzenie .....	7
2.2 Znieczulenie dysocjacyjne.....	9
2.3. Tiletamina – farmakologia.....	9
2.4. Zolazepam – farmakologia .....	10
2.5. Preparaty dostępne na rynku.....	10
2.6. Indukcja znieczulenia i okres poanestetyczny .....	11
2.7. Okres znieczulenia ogólnego.....	12
2.7.1. Wpływ na układ krwionośny .....	12
2.7.2. Wpływ na układ nerwowy .....	13
2.7.3. Wpływ na układ oddechowy.....	15
2.7.4. Wpływ na narząd wzroku .....	16
2.7.5. Efekty uboczne i przeciwwskazania .....	17
2.7.6. Leki antagonistyczne .....	18
2.8 Ciągły wlew dożylny z tiletaminy i zolazepamu.....	19
3. Założenia i cel pracy .....	20
3.1. Założenia .....	20
3.2. Cel pracy.....	21
4. Materiały i metody .....	22
4.1. Zwierzęta .....	22
4.2 Zabiegi chirurgiczne .....	22
4.3 Dobór grup.....	23

4.3.1. Postępowanie przedanestetyczne .....	23
4.3.2. Grupa TZ – tiletamina – zolazepam.....	24
4.3.3. Grupa P – propofol.....	25
4.4. Monitoring pacjenta w okresie śródzabiegowym.....	26
4.5. Monitoring i ocena pacjenta w okresie poanestetycznym.....	26
4.6 Analiza statystyczna .....	30
5. Wyniki.....	31
5.1.Okres śródanestetyczny .....	31
5.1.1. Jakość indukcji znieczulenia ogólnego.....	31
5.1.2. Liczba oddechów .....	32
5.1.3. Liczba uderzeń serca na minutę.....	33
5.1.4. Ciśnienie tętnicze krwi.....	34
5.1.5. Stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu .....	38
5.1.6. Temperatura wewnętrzna ciała .....	40
5.1.7. Saturacja.....	41
5.1.8. Analiza zapotrzebowania na gazy anestetyczne .....	42
5.2. Okres poanestetyczny .....	46
5.2.1. Ocena jakości wybudzania się pacjenta.....	46
5.2.2. Ocen bólu.....	48
5.2.3. Czas wybudzania się pacjentów.....	49
5.2.4. Czas znieczulenia i czas procedury chirurgicznej .....	51
6. Dyskusja .....	52
7. Wnioski .....	65
8. Streszczenie.....	66

9. Abstract .....	68
10. Piśmiennictwo .....	70
11. Spis tabel .....	82
12. Spis rycin.....	83

## 1. Wykaz skrótów

**(GABA)<sub>A</sub>** - kwas gamma-aminomasłowy

**AMP** - adenozyno-5' monofosforan

**AMPK** - kinaza białkowa aktywowana

**bpm** – liczba uderzeń serca na minutę

**CNS** – centralny układ nerwowy

**EEG** – elektroencefalografia

**i.m.** – domięśniowo

**i.v.** – dożylnie

**IOP** – ciśnienie wewnątrzgałkowe

**kg** - kilogramy

**m.c.** – masa ciała

**m.in.** – między innymi

**MAC** – minimalne stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych (minimal alveolar concentration)

**mg** - miligramy

**min.** – minuta

**mmH<sub>2</sub>O** – milimetry słupa wody

**mmHG** – milimetry słupa rtęci

**NMDA** - N-metylo-D-asparaginian

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**P** – Propofol

**PCP** - miejscu wiązania fencyklidyn

**PIVA** – częściowe znieczulenie dożylnie

**s.c.** – podskórnice

**TIVA** – całkowite znieczulenie dożylnie

**TZ** – Tiletamina - zolazepam

## 2. Wstęp

### 2.1 Wprowadzenie

Istnieją dwie główne drogi uzyskania znieczulenia ogólnego w medycynie weterynaryjnej: iniekcja parenteralna lub inhalacja lotnych leków znieczulających (Waelbers i wsp., 2009). U psów, główną metodą podtrzymania znieczulenia jest anestezja wziewna z zastosowaniem izofluranu lub sewofluranu (Waelbers, Vermoere, i Polis 2009; Pavlidou i wsp., 2013). Idealne znieczulenie definiowane jest przez wywołanie snu, amnezję, działanie przeciwbólowe i rozluźnienie mięśni. Niemożliwym jest zapewnienie wszystkich powyższych składowych dzięki wykorzystaniu jednego leku, dlatego wymagane są kombinacje kilku z nich (Waelbers i wsp., 2009). Warto wspomnieć, że termin „anestezja” nie odnosi się jedynie do okresu, w którym chirurg wykonuje operację, ale jest sekwencją czynności, które rozpoczynają się w domu pacjenta (głodówka, odstawienie wody, podanie leków) i kończą powrotem do domu z prawidłowymi funkcjami fizjologicznymi i bez bólu pooperacyjnego (Bednarski i wsp., 2011). Rolą anestezjologów weterynaryjnych jest zapewnienie maksymalnego bezpieczeństwa w okresie znieczulenia.

Jak wskazano, eliminacja bólu jest jedną z głównych części protokołów anestetycznych. Wiadomym jest, że podanie jednego leku lub grupy leków przeciwbólowych zdecydowanie nie jest wystarczające, chyba że jest to ból niskiego stopnia. Z tego powodu zaleca się stosowanie kombinacji leków, które zapewniają zniesienie bólu na różnych drogach. „Znieczulenie zbilansowane” (zwane również multimodalnym) to termin używany w odniesieniu do specjalnej techniki znieczulenia przy użyciu dwóch lub więcej środków znieczulających, z których każdy pełni inną rolę (Pypendop i Ilkiw, 2005). Takie podejście pozwala na stosowanie niewielkich dawek leków znieczulenia ogólnego, ogranicza skutki uboczne przy dobrej jakości znieczulenia, a także eliminuje ból występujący na innych obszarach (Jan E. Ilkiw 1999; Bednarski i wsp., 2011; Duke 2013). Znieczulenie multimodalne ma jeszcze więcej zalet, obejmuje zapobiegawcze działanie przeciwbólowe czy zapewnia odpowiednią do poziomu bólu analgezję. Ponadto podanie leków przeciwbólowych przed zabiegiem zmniejsza śród- i pooperacyjne stosowanie leków przeciwbólowych (Berry, 2015).

Jedną z największych wad znieczulenia inhalacyjnego jest zanieczyszczenie środowiska (Waelbers i wsp., 2009). Mówi się, że do 2030 r. stosowanie lotnych środków

znieczulających będzie zabronione (Joubert, 2009). W konsekwencji przyszłe znieczulenie weterynaryjne będzie całkowicie uzależnione od całkowitego znieczulenia dożylnego TIVA (Total Intravenous Anaesthesia). TIVA to technika, w której kombinacje leków znieczulających i przeciwbólowych podawane są dożylnie w celu podtrzymania znieczulenia bez środków inhalacyjnych (Joubert, 2009). Z drugiej strony, użycie infuzyjnych leków znieczulających pozwala obniżyć stężenie gazów anestetycznych potrzebnych do podtrzymania znieczulenia, co nazywamy częściowym znieczuleniem dożylnym PIVA (Partial Intravenous Anaesthesia) (Duke, 2013). TIVA opiera się na ciągłej infuzji dożylnych środków znieczulających dzięki czemu uzyskuje się odpowiednią głębokość znieczulenia ogólnego. Leki stosowane w protokołach TIVA powinny mieć krótki czas działania, bez tendencji do kumulacji w organizmie (Joubert, 2009). TIVA ma wiele zalet, np. nie zanieczyszcza powietrza na sali operacyjnej, w przeciwieństwie do znieczulenia inhalacyjnego; pozwala zastosować tańsze, różnorodne środki lub kombinacje leków. Główną wadą protokołów TIVA jest wyższy koszt w przypadku większych psów i długich operacji. (Waelbers i wsp., 2009).

Z drugiej strony istnieje, wcześniej wspomniana, technika PIVA. Oznacza ona znieczulenie częściowo dożylnie i polega na zastosowaniu małej dawki inhalacyjnego środka znieczulającego dzięki jednoczesnemu podawaniu leków iniekcyjnych. Większość protokołów PIVA zapewnia zarówno znieczulenie jak i sedację, dlatego wymagana jest mniejsza ilość izofluranu. Środki stosowane w PIVA to zazwyczaj opioidy, agoniści receptorów  $\alpha$ -2-adrenergicznych, iniekcyjne środki znieczulające oraz lidokaina a większość z nich podawana jest we wlewie dożylnym (Duke, 2013).

Technika PIVA gwarantuje dobrą i stabilną jakość znieczulenia, dużą kontrolę nad ilością podawanych leków oraz lepszy czas poanestetyczny. Umożliwia stosowanie tych samych leków w sposób ciągły od operacji aż po okres poanestetyczny. Ponadto głębokość znieczulenia można kontrolować w trakcie trwania operacji zmianą szybkości wlewu leków dożylnych bez zwiększania ilości gazów anestetycznych, co sprawia, że stosowanie anestetyków inhalacyjnych jest jeszcze mniejsze. (Duke, 2013) Nie zmienia to faktu, że monitorowanie pacjenta jest nadal niezbędne ze względu na możliwość nagłego spłylenia poziomu anestezji lub przedawkowania leków (Duke, 2013).



## **2.2 Znieczulenie dysocjacyjne**

Znieczulenie dysocjacyjne to forma znieczulenia charakteryzująca się katalepsją, katatonią, analgezą i amnezją. Niekoniecznie wiąże się to z utratą przytomności, a zatem nie zawsze oznacza to stan znieczulenia ogólnego. Prawdopodobnie znieczulenie dysocjacyjne wytwarza ten stan poprzez zakłócanie transmisji przychodzących sygnałów sensorycznych do kory mózgowej oraz zakłócanie komunikacji między różnymi częściami centralnego układu nerwowego (CNS) (School of Veterinary Medicine, College of Medical and Health Sciences, Wollega University, Nekemte, Ethiopi i wsp., 2018).

Anestetyki dysocjacyjne to klasa halucynogenów, które zniekształcają percepcję wzroku, dźwięku i wywołują uczucie oderwania – dysocjacji – od otoczenia i siebie. Odbywa się to poprzez redukcję lub blokowanie sygnałów docierających do świadomego umysłu z innych części mózgu (Tamminga i wsp., 1987).

Podczas znieczulenia dysocjacyjnego zwierzę zachowuje odruch gardłowy, krtaniowy, rogówkowy i powiekowy. Oczy pozostają otwarte, co wymaga zapewnienia odpowiedniego nawilżenia. Wzrasta napięcie oraz pojawiają się mimowolne ruchy mięśni (czasem drgawki). Zwiększa się również ślinienie, łzawienie i pojawia się dobra analgezia somatyczna (School of Veterinary Medicine, College of Medical and Health Sciences, Wollega University, Nekemte, Ethiopi i wsp., 2018).

## **2.3. Tiletamina – farmakologia**

Tiletamina [2 etyloamino-2-(2-tienylo) cykloheksanon] to arylcykloheksamina budową strukturalną podobna do fencyklidyny i ketaminy (Cording i wsp., 1999). Jest silnym ligandem w miejscu wiązania fencyklidyn PCP receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) i jest klasyfikowana farmakologicznie jako niekompetycyjny antagonist receptoru NMDA. Podobnie jak inne leki z grupy fencyklidyn, tiletamina wywołuje znieczulenie dysocjacyjne (Guarda, Saad, i de Arruda Camargo 2007; Saha i wsp., 2007). Stan anestezji dysocjacyjnej indukowany przez tę grupę leków charakteryzuje się dysocjacją układu limbicznego i wzgórza, co udowodnione zostało przez badanie elektroencefalogramem (EEG) (Lin i wsp. 1993). Fenomen ten najprawdopodobniej powodowany przez przerwanie transmisji zstępującej z nieświadomych do świadomych części mózgu aniżeli przez ogólną depresję wszystkich ośrodków mózgu (Corssen i wsp., 1968).

U psów i kotów maksymalne stężenie w surowicy tiletamina osiąga po 30 minutach po podaniu domięśniowym (i.m.) dawki 10 mg/kg. W przypadku psów okres półtrwania wynosi około 75 minut. U kotów czas ten jest znacznie dłuższy i wynosi 150 – 240 minut. Całkowity czas eliminacji tiletaminy z organizmu psa to około 8h i jest wynikiem intensywnego rozpadu leku w wątrobie do 2 metabolitów, które następnie wydalane są z moczem. Tylko około 4% tiletaminy wydalane jest w formie niezmienionej. U kotów całkowity czas eliminacji leku to około 48h i jest wynikiem rozpadu do 3 metabolitów wydalanych z moczem. Tiletamina nie jest wydalana z kałem u kotów (Brock, 1997).

#### **2.4. Zolazepam – farmakologia**

Zolazepam [4-(2-fluorofenyl)-1,3,8-trimetylo-6*H*-pirazolo[3,4-*e*][1,4]-diazepin-7-*a*] działa jako pozytywny allosteryczny modulator receptora kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)<sub>A</sub> (Pattanapon i wsp., 2018; Saha i wsp., 2007). Zolazepam osiąga maksymalne stężenie w surowicy po 30 minutach od podania dawki 10 mg/kg IM u psów i kotów. Okres półtrwania u psów wynosi 60 minut lub mniej, u kotów natomiast wynosi około 270 minut. Efekt powyższej różnicy może być zauważalny w okresie poanestetycznym – psy są pod wpływem tiletaminy bez balansującego efektu zolazepamu co może skutkować gwałtowniejszym etapem wybudzenia i niespokojnym okresem poanestetycznym. Metabolizm zolazepamu o obu gatunków zachodzi w wątrobie a metabolity wydalane są głównie z moczem i w małej frakcji (3%) z kałem (Brock, 1997; Lumb i wsp., 2007).

#### **2.5. Preparaty dostępne na rynku**

Substancje przedstawione powyżej nie są komercyjnie dostępne osobno. Na rynku istnieją tylko preparaty zawierające obie substancje tj. na rynku europejskim, Australii, Nowej Zelandii oraz części Ameryki środkowej preparat Zoletil® (Virbac 1ère avenue 2065 m L.I.D 06516 Carroscedex Francja), rynek Ameryki Północnej Telazol® (Zoetis Inc. Kalamazoo, MI 49007) oraz Tilozan® (Dechra Veterinary Products 7015 College Boulevard, Suite 525 Overland Park, KS 66211 USA). Wszystkie preparaty dostępne zawierają w równych ilościach chlorowoderek tiletaminy i chlorowoderek zolazepamu.

## 2.6. Indukcja znieczulenia i okres poanestetyczny

Większość badań skupionych na jakości znieczulenia indukowanego preparatami Zoletil®/Telazol® prezentują spójne wyniki. Kombinacja tiletminy i zolazepamu zapewnia dobrą indukcję znieczulenia ogólnego, łagodne przejście do pozycji horyzontalnej i zależny od dawki efekt sedacyjny. Efekty uboczne jak hiperaktywność, hipersaliwacja lub katatonia były rzadko obserwowane w tym okresie (Hellyer i wsp., 1989; Krimins i wsp., 2012a; Savvas i wsp., 2005).

Obserwacje naukowców sugerują, że okres poanestetyczny w większości przypadków miał przebieg łagodny jednak znacznie dłuższy niż podczas standardowych protokołów znieczulenia ogólnego opartych na propofolu. U nielicznych pacjentów proces powrotu świadomości był nagły z objawami podobnymi do halucynacji tj. ruchy wiosłowe, wokalizacja, euforia z brakiem reakcji na człowieka. Wszystkie te reakcje były zależne od dawki oraz od temperamentu zwierzęcia (Hampton i wsp., 2019b). Co więcej, czas powrotu do stanu pełnej świadomości lub powrotu do pozycji mostkowej (a następnie stania) jest zależny od dawki – przy większych dawkach czas wydłuża się znacząco. U zwierząt można zaobserwować niepokój, podniecenie lub halucynacje a objawy te są zależne od dawki (Hellyer i wsp., 1989; Krimins i wsp., 2012a; Nejamkin i wsp., 2020; Pablo i Bailey, 1999; Savvas i wsp., 2005). Podczas okresu poanestetycznego, częściej u psów niż kotów, obserwowane są takie efekty uboczne jak: podniecenie, ruchy wiosłowe, bezcelowe napięcia mięśni oraz hipertermia. Dodatkowo jakość i czas powrotu do stanu świadomości ulegają pogorszeniu i wydłużeniu przy wysokich lub powtarzalnych dawkach (Small Animal Clinical Pharmacology, 2008). Anestezja indukowana tylko z użyciem tiletminy z zolazepamem powoduje gwałtowny powrót do świadomości u psów, z objawami wokalizacji, napięcia mięśni, mimowolnych drgań mięśniowych, kołysania głową oraz hipertonią (Caulkett i wsp., 2000; Lin i wsp., 1991; Pablo i Bailey, 1999; Short, 1989). Inne przeprowadzone badania wykazały spadek aktywności mózgu na podstawie analizy zapisu EEG, w trakcie powrotu do świadomości u psów po użyciu mieszaniny ksylazyna/Zoletil®, co może być wynikiem dalszego działania ksylazyny (Jang i wsp., 2004). Jednakże wykazano, że medetomidyna w kombinacji z Zoletil® jest mniej efektywna w łagodnym powrocie świadomości u pacjentów aniżeli ksylazyna (Jang i wsp., 2004).

## **2.7. Okres znieczulenia ogólnego**

### **2.7.1. Wpływ na układ krwionośny**

Wpływ połączenia tiletaminy z zolazepamem na układ sercowo-naczyniowy jest ściśle zależny od dawki. Zarówno podaż leków dożylnie jak i domięśniowo może prowadzić do zaburzeń rytmu serca włączając tachykardię zatokową lub przedwczesne skurcze komorowe. Anomalie te spowodowane są wpływem depresyjnym na baroreceptory powodującym odruchowy wzrost tonu współczulnego (Hellyer i wsp., 1988). Podanie dawki 10 mg/kg m.c. domięśniowo (i.m.) u psów prowadziło do tachykardii zatokowej powodując spadek objętości wyrzutowej serca bez wpływu na rzut serca (Short, 1987). Wyższe dawki rzędu 20 mg/kg m.c. i.m. u psów prowadziły do tachykardii zatokowej z jednoczesnym obniżeniem rzutu serca (Short, 1987). W przypadku dawki 5 mg/kg m.c. podanej dożylnie (i.v.) u psów liczba uderzeń serca na minutę wzrosła znacząco o około 94,9% od parametrów wyjściowych i powróciła do normy po około 90 minutach (Hampton i wsp., 2019a). Inne badania pokazały, że indukcja znieczulenia ogólnego dawką 5 mg/kg m.c. i.v. nie spowodowała, żadnych zmian w liczbie uderzeń serca na minutę oraz w rzucie serca (Pattanapon i wsp., 2018). Zmiany ciśnienia tętniczego krwi są również często zauważane. Zarówno niskie jak i wysokie dawki tiletaminy i zolazepamu mogą prowadzić do spadku ciśnienia skurczowego krwi. Przy dawce 10 mg/kg m.c. i.m. u psów spadek ciśnienia skurczowego jest nieznaczny i stały do czasu poanestetycznego, czasem połączony ze wzrostem ciśnienia rozkurczowego (Arrijoja-Dechert, 1997). Używając wyższych dawek tj. 20 mg/kg m.c. i.m. u tego samego gatunku zwierząt, zauważono obniżenie ciśnienia krwi połączone ze zwiększeniem kurczliwości mięśnia sercowego (Arrijoja-Dechert, 1997). Z drugiej strony przy dawce 5 mg/kg m.c. i.v. został zanotowany spadek ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego (Hampton i wsp., 2019a). Pattanapon i współpracownicy pokazali, że dawka 5 mg/kg m.c. i.v. u psów powoduje spadek ciśnienia jednak w zakresie normy (Pattanapon i wsp., 2018). Wyniki ich badań pokazują, że kombinacja tiletamina - zolazepam w tej dawce powoduje wzrost liczby uderzeń serca z jednoczesnym wpływem na układ parasympatyczny. Wniosek ten został wysnuty na podstawie odchylenia standardowego interwałów N-N z badań przeprowadzonych przez naukowców (Pattanapon i wsp., 2018). Inne badania przeprowadzone na psach przy użyciu 3 różnych dawek tiletaminy z zolazepamem ( 6,6; 13,2; 19,8 mg/kg m.c. i.v.) również wykazały zmiany hemodynamiczne w tym: znaczący wzrost liczby uderzeń serca oraz wzrost rzutu

serca z jednoczesnym spadkiem oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego krwi (Hellyer i wsp., 1989).

U kotów brak jest zmian obserwowanych w liczbie uderzeń serca zarówno po domięśniowym jak i dożylnym podaniu tiletaminy z zolazepamem (Arrioja-Dechert, 1997; Hellyer i wsp., 1988). Pablo&Bailey sugerują, że po podaniu dawek 9,7; 15,8; 23,7 mg/kg m.c. i.v. ciśnienie tętnicze krwi, obwodowy opór naczyniowy oraz kurczliwość wzrasta powyżej parametrów wyjściowych a następnie delikatnie spada w przeciągu 5 minut (Pablo and Bailey, 1999). W przypadku niższych dawek (9,7-15,8 mg/kg m.c.) pojawia się spadek ciśnienia tętniczego krwi (Caulkett i wsp., 2000). Spadek rzutu serca był obserwowany w przypadku dawek powyżej 15 mg/kg m.c. podanych dożylnie (Hellyer i wsp., 1988).

Różnice we wpływie tiletaminy z zolazepamem na parametry hemodynamiczne u psów i kotów mogą wynikać z różnic w postępowaniu przedanestetycznym.

Podsumowując, tiletamina z zolazepamem pozwala utrzymać stabilny stan hemodynamiczny pacjenta, szczególnie w niskich dawkach (poniżej 10 mg/kg m.c. u psów i kotów). Wyższe dawki (powyżej 15 mg/kg m.c. u psów i kotów) mają znaczący depresyjny wpływ na układ krwionośny, głównie ze względu na obniżoną kurczliwość mięśnia sercowego, obniżony rzut serca oraz obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

### **2.7.2. Wpływ na układ nerwowy**

Wpływ tiletaminy na ośrodkowy układ nerwowy jest w dużym stopniu zależny od gatunku. W niskich dawkach powoduje podniecenie i ataksję u myszy i szczurów, czego nie obserwowano u innych gatunków. Przy stosowaniu umiarkowanych dawek stan katalepsji pojawił się u wszystkich gatunków. U kotów i małą przy dużych dawkach indukowano znieczulenie chirurgiczne natomiast u psów delikatną anestezję lub przemijające napady kloniczne (Chen i wsp., 1969). Wpływ tiletaminy na ośrodkowy układ nerwowy jest również ściśle związany z dawką. Oczy pacjentów pozostają otwarte, odruch rogówkowy nie zostaje zniesiony a rozluźnienie mięśni i działanie przeciwbólne nie jest wystarczające do zabiegu, dlatego zalecana jest dodatkowa analgezja. Po podaniu prawie śmiertelnej dawki u kotów (150 mg/kg IM) obserwowano krótkie i łagodne drgawki kloniczne (Lin i wsp., 1993). Jednakże, po podaniu u psów dawki 20 mg/kg m.c. i.v., znieczulenie ogólne i analgezja zostały osiągnięte u niektórych pacjentów, podczas gdy u innych rozwinęły się konwulsje. Połączenie tiletaminy i zolazepamu powoduje nagłą katalepsję, która następnie zanika

i pojawia się miorelaksacja. Kombinacja tiletamina - zolazepam powoduje umiarkowaną analgezję narządów wewnętrznych z zachowaniem odruchów: krtaniowego, powiekowego, gardłowego i opuszkowego. Lin i współautorzy opisali również występowanie hipersaliwacji prawie u wszystkich pacjentów (Lin i wsp., 1993). W dawkach rekomendowanych przez producenta leku Zoletil® (5-25 mg/kg m.c. i.v.) dochodzi do utraty percepcji sensorycznej oraz świadomości jednak bez wejścia w stan głębokiej hipnozy.

Tiletamina może podnosić ciśnienie wewnątrzczaszkowe, przepływ krwi w mózgu i zapotrzebowanie mózgu w tlen (Small Animal Clinical Pharmacology, 2008). Jest to główny powód, dla którego tiletamina z zolazepamem jest przeciwwskazana u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym i chorobami mózgu. Co więcej, w przypadku występowania napadów padaczkowych i przy mielografii tiletamina powinna być podawana z ostrożnością (Small Animal Clinical Pharmacology, 2008).

W trakcie stanu zapalnego, procesów nowotworowych, chorobach neurodegeneracyjnych i bólu głównym czynnikiem regulatorowym energii homeostazy na poziomie komórkowym oraz w całym organizmie jest kinaza białkowa aktywowana (AMPK) przez adenozyνο-5' monofosforanem (AMP) (Giordanetto and Karis, 2012). Aktywator ten ma silny wpływ na neurony czuciowe modulując szlaki sygnałowe a także pobudliwość (Price and Dussor, 2013). Wzrost fosforylacji AMPK (zapewniającej inhibicję AMP) u szczurów może być indukowany przez ksylazynę jak i tiletaminę. (Shi i wsp., 2016).

Tiletamina silnie antagonizuje indukowane przez NMDA odpowiedzi biochemiczne i elektrofizjologiczne w sposób niekonkurencyjny (Klockgether i wsp., 1988). Tiletamina blokując receptory NMDA hamuje sygnalizację bólu i działa przeciwbólowo. Ponadto, jako szeroko rozpowszechniony receptor w OUN – NMDA odgrywa kluczową rolę w neurogenezie (Pelissier i wsp., 2008).

W badaniach przeprowadzonych przez Li-Xue Su i współpracowników wykazano, że tiletamina obniża poziom mRNA wiążącego białko 1 (4EBP1) eIF4E w mózgu u szczurów (Su i wsp., 2017). Informacje te sugerują, że środek znieczulający może zmniejszać aktywność neuronalną w celu wywołania sedacji poprzez zmniejszenie ekspresji genu białka 1 wiążącego eIF4E (4EBP1) (Su i wsp., 2017). Wpływ tiletaminy na ekspresję kinazy wątrobowej B1 (LKB1), aktywowanego AMPK (AMPK $\alpha$ ) i 4EBP1 może częściowo podkreślać farmakologiczne działanie leku (Su i wsp., 2017).

Ponadto, tiletamina jako niekonkurencyjny antagonistą N-metylo D-asparagianinu, powoduje wzrost lub brak zmian w metabolizmie glukozy w mózgu w porównaniu z pełną świadomością pacjenta, w przeciwieństwie do propofolu i izofluranu, które zmniejszają metabolizm glukozy w mózgu (Itoh i wsp., 2005; Momosaki i wsp., 2004).

Połączenia tiletamina - zolazepam nie należy stosować u pacjentów z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub z obecnymi urazami głowy ze względu na fakt, że tiletamina zwiększa przepływ krwi w mózgu i mózdzku oraz zużycie tlenu w mózgu (Brock, 1997; Pablo i Bailey, 1999)

W badaniu przeprowadzonym przez Fujikawę i wsp. wykazano również, że ketamina ma działanie neuroprotekcyjne jako lek blokujący receptory NMDA (Fujikawa, 2019). Popik i wsp. porównali działanie ketaminy i tiletaminy, udowadniając, że oba wywołują działanie przeciwdepresyjne, a także przeciw obsesyjno-kompulsyjne u myszy (Popik i wsp., 2017). Dodatkowo zolazepam działa przeciwdrgawkowo, ale nie ma właściwości przeciwbólowych. Sugeruje to, że połączenie tiletaminy i zolazepamu jest komplementarne.

### **2.7.3. Wpływ na układ oddechowy**

Większość badań prowadzonych nad efektami kombinacji tiletamina – zolazepam na układ oddechowy u psów jest spójna. Po jej podaniu zauważalny jest spadek w liczbie spontanicznych oddechów a efekt ten może być widoczny tak długo jak długo działa lek (około 60-90 minut) (J. C. Ko i wsp., 2007; Short, 1987). Połączenie w/w kombinacji z innymi lekami sedacyjnymi jak np. opioidy czy  $\alpha$ -2 agoniści, nie wywołało negatywnego wpływu na układ oddechowy u psów (J. C. Ko i wsp., 2007). Połączenie z ksylazyną początkowo zwiększa częstotliwość spontanicznych oddechów, po którym następuje spadek z ponownym wzrostem w końcowych stadiach anestezji (Lu i wsp., 2014).

U kotów brak jest zmian obserwowanych w liczbie spontanicznych oddechów po podaniu dożylnym dawek 9,7 i 15,8 mg/kg m.c.. Dopiero wyższa dawka (23,7 mg/kg m.c. i.v) wykazała działanie silnie depresyjne na układ oddechowy tj. zmniejszenie liczby oddechów spontanicznych (Hellyer i wsp., 1988). Mimo, iż bezdech jest możliwy, jest on obserwowany bardzo rzadko. W badaniach Savvaas i wsp. 1 na 6 psów wykazał objawy bezdechu 1 minutę po indukcji znieczulenia ogólnego z kombinacją tiletamina – zolazepam w dawce 5 mg/kg m.c. i.v.. U tych pacjentów bezdech trwał około 70 sekund (Savvas i wsp., 2005). W innych badaniach, bezdech pojawił się po podaniu dawki 2 lub 4 mg/kg m.c. i.v. bez wcześniejszej

premedykacji (Donaldson, 1989). Wyższe dawki (9,9 mg/kg m.c. i.v.) spowodowały oddychanie apneustyczne u jednego na 10 psich pacjentów (Tracy i wsp., 1988). Większość publikacji wspomina znaczące zmiany w saturacji pacjentów podczas pierwszych 5-20 min. znieczulenia ogólnego (Hellyer i wsp., 1988; J. C. Ko i wsp., 2007; Pablo and Bailey, 1999; Savvas i wsp., 2005). Tylko w jednym ze wspomnianych wyżej badań autorzy podali informację o intubacji pacjentów i zastosowaniu tlenoterapii (Hellyer i wsp., 1988). W badaniu przeprowadzonym na psach po podaniu dożylnym tiletaminy i zolazepamu w dawce 5 mg/kg m.c. autorzy zauważyli pojawienie się kwasicy oddechowej (Short, 1987). Wzrost  $H^+$  powyżej 50 nmol/L i końcowego stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu powyżej 45 mmHg był obserwowany po dożylnym i domięśniowym podaniu tiletamina z zolazepamem w dawkach 5 i 10 mg/kg m.c. (Savvas i wsp., 2005). W innych badaniach przeprowadzonych na psach, po indukcji znieczulenia ogólnego z kombinacją tiletamina – zolazepam w dawce 5 mg/kg m.c. i.v. tylko jeden z 6 psów wykazał poindukcyjny bezdech. Nie stwierdzono hipoksemii po indukcji jednakże wzrost liczby oddechów spontanicznych był odnotowany w pierwszych 10 minutach badania (Hampton i wsp., 2019a).

#### **2.7.4. Wpływ na narząd wzroku**

Anestezjologowie powinni starannie dobrać odpowiedni protokół znieczulenia dla pacjentów okulistycznych. Zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w okresie znieczulenia są niepożądane u pacjentów z chorobą oczu (Duke-Novakowski i wsp., 2016). Gwałtowny wzrost IOP może powodować poważne komplikacje, zwłaszcza u pacjentów z perforującymi zmianami rogówki lub jaskrą (Hofmeister i wsp. 2009). Ze względu na wpływ leków znieczulających na ośrodkowy układ nerwowy, oddechowy i krążeniowy, większość z nich obniża lub utrzymuje IOP (Gelatt i wsp., 2011; R. W. Hahnenberger, 1976; Johnson i wsp., 2008). Na przykład połączenie ketaminy i midazolamu nie ma istotnego wpływu na IOP u psów, ale po dożylnym podaniu samej ketaminy zaobserwowano znaczny wzrost IOP. Mniejszy, ale wciąż istotny wzrost IOP zaobserwowano po wstrzyknięciu samego diazepam (Kovalcuka i wsp., 2013; Ghaffari i wsp., 2010). Ponadto po wprowadzeniu do znieczulenia propofolem lub alfaksalonem nastąpiło potencjalnie istotne klinicznie zwiększenie IOP (Hasiuk i wsp., 2014). Różne leki znieczulające mogą zwiększać napięcie mięśni zewnątrzgałkowych lub zmieniać szybkość wytwarzania cieczy wodnistej i / lub odpływu (Gelatt i wsp., 2011). W ten sposób może się zmienić IOP.



Jang M. i wsp. wykazali, że dożylnie podanie tiletaminy z zolazepamem psom (w dawkach: 5, 10 i 20 mg/kg) nie powodowało istotnego wzrostu IOP, w przeciwieństwie do połączenia ketamina - diazepam, które indukowało istotny wzrost IOP (Kovalcuka i wsp., 2013; Hofmeister i wsp., 2006; M. Jang i wsp., 2015). Ponadto Hahnenberger i wsp. stwierdzili, że podawanie kombinacji tiletaminy i zolazepamu w dawce 2 mg/kg domięśniowo u kotów nie miało istotnego wpływu na IOP, ale po podaniu wyższej dawki (4 mg / kg IM) obserwowano minimalny wpływ na IOP (Rudolph W. Hahnenberger, 1976). Powodem tego jest minimalny wpływ tiletaminy na skurcz mięśni zewnątrzgałkowych i/lub efekt maskowania wzrostu IOP indukowanego przez tiletaminę, dzięki obecności zolazepamu (Rudolph W. Hahnenberger 1976; Artru 1991; Lumb i wsp., 2007). Tiletamina - zolazepam to odpowiednia kombinacja znieczulająca dla psów z problemami okulistycznymi, u których nie jest pożądane podwyższenie IOP (Jang i wsp., 2015). Badania przeprowadzone na kotach wykazały, że połączenie tiletaminy i zolazepamu podawanego donosowo i domięśniowo nie miało istotnego wpływu na IOP (Yanmaz i wsp., 2016).

### **2.7.5. Efekty uboczne i przeciwwskazania**

Jak wspomniano wcześniej w podrozdziale „wpływ na układ nerwowy” kombinacja tiletamina – zolazepam nie powinna być stosowana u pacjentów z chorobami centralnego układu nerwowego oraz z istniejącym urazem głowy. Spowodowane jest to zwiększaniem przez tiletaminę przepływu krwi w mózgu i mózdzku jak również zwiększenie zapotrzebowania tych organów na tlen (Pablo i Bailey 1999; Lumb i wsp., 2007).

Ze względu na działanie chronotropowo dodatnie preparaty zawierające tiletaminę i zolazepam nie powinny być używane u kotów cierpiących na kardiomiopatię przerostową. W tych przypadkach, podobnie jak u pacjentów cierpiących na hipertyroidyzm, ważne jest unikanie wzrostu liczby uderzeń serca na minutę oraz rzutu serca (Duke-Novakowski i wsp., 2016; Ilkiw, 1992; Pablo i Bailey, 1999)

Niewydolność nerek jest kolejnym przeciwwskazaniem do stosowania kombinacji tiletamina – zolazepam. Spowodowane jest to faktem, iż mała frakcja leków jest wydalana przez nerki w formie niezmienionej (Ilkiw, 1992). U kotów po metabolizmie wątrobowym praktycznie wszystkie metabolity leków wydalane są przez nerki (Lumb i wsp., 2007), co znacznie może wydłużyć i pogorszyć okres wybudzania pacjenta w okresie pooperacyjnym.

Producenci preparatów zawierających tiletaminę i zolazepam nie zalecają ich użycia po premedykacji z lekami z grupy fenotiazynopochodnych ze względu na ich efekt wazodilacyjny z jednoczesną depresją mięśnia sercowego. Jednakże efekty te są dawkozależne a dodatkowo istnieją badania, które używają takiego połączenia z powodzeniem (Fieni F., 1989; Lacerda i wsp., 2010).

Ze względu na fakt, że u psów okres wybudzenia przebiega gwałtowniej a okres wybudzania u kotów jest przedłużony ze względu na czas działania leku, kombinacja tiletamina – zolazepam nie jest rekomendowana do anestezji przy długich procedurach lub w powtarzalnych dawkach (Arrijoja-Dechert, 1997; Pablo i Bailey, 1999). Pomimo tego możliwe jest użycie tego połączenia jako premedykacja lub do indukcji znieczulenia ogólnego a następnie podtrzymanie anestezji gazami anestetycznymi do dłuższych zabiegów.

Ze względu na zwiększone ślinienie powodowane przez tiletaminę i zolazepam, użycie leków antycholinergicznym (np. atropina, glikopyrolat) może być wskazane (Arrijoja-Dechert, 1997; Short, 1989). Jeżeli pacjent może zostać zaintubowany, hipersaliwacja nie stanowi większego problemu (Pablo i Bailey, 1999). Pamiętać należy o efektach leków antycholinergicznym takich jak stymulacja mięśnia sercowego, dlatego pacjentów takich należy monitorować z dużą uwagą.

### **2.7.6. Leki antagonistyczne**

Ponieważ zarówno Zoletil® jak i Telazol® są preparatami złożonymi, nie posiadają bezpośredniego antagonisty. Dlatego rozważyć należy antagonistów tiletaminy oraz zolazepamu osobno.

Na dzień dzisiejszy jedynym dostępnym na rynku lekiem antagonistycznym dla zolazepamu jest flumazenil. Jest to wysoce selektywny, kompetycyjny antagonist receptoru GABA a jego okres biologicznego półtrwania to maksimum 1 godzina. Po podaniu dożylnym, flumazenil jest dystrybuowany do tkanek i relatywnie szybko odwraca efekt sedacyjny i miorelaksacyjny tej benzodiazepiny (Lumb i wsp. 2007). Podanie psom dawki 0,1 mg/kg m.c 20 minut po aplikacji kombinacji tiletamina – zolazepam (10 mg/kg m.c. i.v.) znacząco przyspiesza czas powrotu do świadomości, pozycji mostkowej i stania zwierzęcia z chodzeniem (Won i wsp., 2010). Pośrednie działania niepożądane po podaniu flumazenilu takie jak drgawki lub sztywność mięśni, mogą wystąpić, jeśli lek zostanie podany zbyt wcześnie po podaniu tiletamina. Ponieważ flumazenil może odwracać działanie zolazepamu

ale nie odwraca działania tiletaminy, zaleca się podanie antagonisty benzodiazepin co najmniej 20 minut po podaniu ostatniej dawki środka znieczulenia dysocjacyjnego (Won i wsp., 2010).

Stosowanie atipamezolu jako antagonisty receptorów  $\alpha$ -2-adrenergicznych w protokołach anestezyjologicznych opartych na połączeniu tiletamina - zolazepam (10 mg/kg m.c.) oraz medetomidyna (0,25 mg/kg m.c.) może mieć pozytywny wpływ na okres wybudzania u kotów (Kim i wsp., 2007). Atipamezol należy podawać domięśniowo 20 minut po indukcji znieczulenia wyżej wymienionymi anestetykami (Kim i wsp., 2007). Badania przeprowadzone przez Ko J.C. i wsp. sugerują, że doksapram podawany domięśniowo (5,5 mg/kg m.c.) zwiększa częstość oddechów i skraca czas budzenia się po użyciu tiletamina z zolazepamem. Nasuwa to myśl, iż doksapram może być potencjalnie stosowany jako lek zmniejszający skutki uboczne powodowane przez mieszaninę zolazepamu z tiletaminą (Ko and Berman, 2010). Należy go jednak stosować ostrożnie u pacjentów, u których zwiększona stymulacja HR lub OUN wraz z działaniem anestetyku dysocjacyjnego może być przeciwwskazana ze względu na jego działanie stymulujące na układ sercowo-naczyniowy i OUN.

## **2.8 Ciągły wlew dożylny z tiletaminy i zolazepamu**

W dostępnej literaturze niewiele jest publikacji mówiących o wykorzystaniu ciągłego wlewu dożylnego z wykorzystaniem tiletaminy i zolazepamu u zwierząt towarzyszących. W większości przypadków mieszaninę tę stosowano jako indukcję znieczulenia ogólnego lub jako lek używany do premedykacji zwierząt (Fieni F., 1989; Hellyer i wsp., 1988; Pattanapon i wsp., 2018; Savvas i wsp., 2005). Istnieją jednak publikacje mówiące o wykorzystaniu tiletaminy i zolazepamu w ciągłym wlewie dożylnym u koni i psów (Lopez i wsp., 2004; Pereira i wsp., 2019). Obie prace są bardzo wartościowe i dostarczają ważnych z punktu anestezyjologicznego informacji. Wyniki pokazały, iż u psów premedykowanych z wykorzystaniem acepromazyny, dożylne podanie kombinacji tiletamina - zolazepam w dawce 2 mg/kg m.c. nie wywołuje satysfakcjonującego działania analgetycznego oraz nie wydłuża czasu poanestetycznego. Dodatkowo nie wpływa silnie na funkcje systemu kardiowaskularnego. Należy zwrócić jednak uwagę, że w pracy Pereira i wsp. psy nie były poddawane żadnym procedurom chirurgicznym (Pereira i wsp., 2019).

### **3. Założenia i cel pracy**

#### **3.1. Założenia**

Anestezjologia weterynaryjna jest dziedziną nauki, którą powinien posiadać każdy lekarz weterynarii. Znieczulanie pacjentów w gabinetach i klinikach jest wielokrotnie niezbędne do przeprowadzenia prawidłowego badania klinicznego lub postępowania diagnostycznego. Niemniej jednak, chirurgia weterynaryjna jest praktykowana w większości mniejszych gabinetów a co za tym idzie stosowana jest tam anestezja. Wielokrotnie do przeprowadzenia zabiegów wymagana jest specjalistyczna aparatura, której w gabinetach weterynaryjnych brak. Ograniczenia sprzętowe stawiają wyzwanie przed lekarzem weterynarii – jaki schemat znieczulenia będzie odpowiedni dla danego typu zabiegu chirurgicznego. Większość gabinetów, które nie posiadają aparatury do znieczulenia inhalacyjnego stosuje protokoły z wykorzystaniem znieczulenia krótkiego dożylnego lub protokołu CRI (Constant Rate Infusion) opartego na ketaminie lub propofolu.

Producenci nie zalecają powtarzania dawek mieszaniny tiletamina - zolazepam, jednak odnosi się to do dawek zalecanych przez producenta i podczas używania preparatu bez prawidłowej premedykacji. Z tego względu, przeprowadzone badania dostarczą informacji o potencjalnym bezpieczeństwie oraz jakości anestezji przy zastosowaniu protokołu znieczulenia z wykorzystaniem ciągłego wlewu dożylnego z niską dawką tiletamin i zolazepamu do przeprowadzenia zabiegów z chirurgii miękkiej. Ponadto uzyskane wyniki pozwolą określić stabilność układu sercowo-naczyniowego oraz parametrów oddechowych podczas zastosowania w/w schematu znieczulenia. Dodatkowo określona zostanie jakość wybudzania się pacjentów po ciągłym wlewie dożylnym tiletamin i zolazepamu.

Zastosowanie nowych leków w postaci tiletamin i zolazepamu w protokołach CRI niewątpliwie poszerza wachlarz dostępnych dla lekarzy weterynarii możliwości a ponadto przyczynia się do ograniczenia emisji gazów anestetycznych do atmosfery.

Dostępne publikacje w niewielkim stopniu opisują możliwości wykorzystania połączenia tiletamin i zolazepamu w protokołach z zastosowaniem ciągłego wlewu dożylnego. Z tego względu, w badaniach własnych założono, że tiletamin i zolazepam to połączenie leków dające możliwość zastosowania ich w protokołach CRI. W związku z powyższym postanowiono zastosować schemat znieczulenia oparty na ciągłym wlewie dożylnym u pacjentów skierowanych na zabieg ovariohisterektomii / ovariectomii z lub bez

gastropeksji wykonany metodą laparoskopową. Następnie wykonać ocenę parametrów hemodynamicznych, wentylacyjnych, jakości indukcji znieczulenia ogólnego, jakości okresu anestetycznego oraz poanestetycznego.

### **3.2. Cel pracy**

1. Ocena protokołu anestetycznego PIVA z wykorzystaniem ciągłego wlewu dożylnego z tiletaminą i zolazepamem na śródoperacyjne parametry życiowe (analiza parametrów monitoringu wentylacyjnego, kardiowaskularnego oraz temperatury wewnętrznej ciała).
2. Ocena wpływu protokołu anestetycznego PIVA z wykorzystaniem kombinacji tiletamina - zolazepam na jakość indukcji, podtrzymania i wybudzania pacjentów.
3. Ocena wpływu wlewu ciągłego z wykorzystaniem mieszaniny tiletamina - zolazepam na zapotrzebowanie pacjenta na gazy anestetyczne (MAC).
4. Ocena przydatności badanego znieczulenia zbilansowanego do laparoskopowych zabiegów w obrębie jamy brzusznej.

## **4. Materiały i metody**

Przeprowadzone badania obejmowały znieczulenie suk z wykorzystaniem protokołu anestetycznego znieczulenia zbilansowanego. Anestezja obejmowała podanie w ciągłym wlewie dożylnym niskich dawek tiletminy i zolazepamu oraz niskich stężeń izofluranu. W powyższym znieczuleniu wykonano u pacjentów zabiegi ovariohisterectomii lub ovariectomii z lub bez gastropeksją metodą laparoskopową.

Wszystkie procedury przedanestetyczne, anestetyczne oraz poanestetyczne wraz zabiegami chirurgicznymi przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chirurgii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu.

Na przeprowadzenie badań, zaprezentowanych w rozprawie doktorskiej, uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Etycznej do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach we Wrocławiu na podstawie uchwały nr 40/2019 z dn. 19.06.2019.

### **4.1. Zwierzęta**

W całym doświadczeniu wykorzystano 30 klinicznie zdrowych psów, samic, różnych ras w wieku od 8 miesięcy do 8 lat i wadze  $25,08 \pm 10,39$ kg. Wszystkie zwierzęta były pacjentami Katedry i Kliniki Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Właściciele wyrazili zgodę na udział psów w badaniu poprzez podpisanie zgody na wykonanie zabiegu chirurgicznego. Zwierzęta przyjmowane były do kliniki w dniu zabiegu po przejściu głodówki przez minimum 12 h i odstawieniu wody na minimum 4 h. Każdorazowo przed przystąpieniem do znieczulenia przeprowadzano badania krwi (pełne badanie morfologiczne i biochemiczne krwi) oraz przedmiotowe badanie kliniczne pacjenta. Po wykonaniu zabiegu chirurgicznego oraz po pełnym powrocie pacjenta do świadomości, zwierzęta były oddawane właścicielom.

Psy podzielone zostały na 2 grupy po 15 zwierząt. Grupa TZ – badana i grupa P – kontrola.

### **4.2 Zabiegi chirurgiczne**

Badanie przeprowadzono w dwóch grupach pacjentów klinicznych:

Grupa TZ – przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych metodą laparoskopową z wykorzystaniem protokołu anestetycznego PIVA (Partial Intravenous Anaesthesia)

tj. wlewu dożylnego ciągłego z wykorzystaniem mieszaniny tiletamina - zolazepam oraz niskich stężeń gazów anestetycznych (izofluran).

Grupa P – Przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych metodą laparoskopową z wykorzystaniem indukcji znieczulenia ogólnego za pomocą propofolu i podtrzymanie znieczulenia ogólnego tylko gazami anestetycznymi.

Do doświadczenia wybrano zabieg ovariohisterectomii lub ovariectomii z / bez gastropeksji wykonany metodą laparoskopową. Wybór zabiegu podyktowany był dotychczasowymi doniesieniami o protokołach anestetycznych opierających się wyłącznie na znieczuleniu inhalacyjnym. Badania dostarczą nam informacji o wpływie mieszaniny tiletamina – zolazepam podawanych w ciągłym wlewie dożylnym na układ sercowo-naczyniowy (tętno, ciśnienie tętnicze, nasycenie krwi tlenem) oraz jakości znieczulenia w schemacie PIVA do zabiegów laparoskopowych. Dodatkowo pozwolą na określenie jakości indukcji znieczulenia ogólnego oraz jakości wybudzania się pacjentów. Wyniki przeprowadzonych badań pozwolą określić stopień bezpieczeństwa użytego protokołu anestetycznego oraz stabilność parametrów hemodynamicznych u pacjentów znieczulonych powyższym protokołem. Ponadto wyniki pozwolą dostarczyć lekarzom weterynarii nowy schematy znieczulenia ogólnego do w/w zabiegów bez potrzeby używania aparatury do znieczulenia inhalacyjnego lub używania go w minimalnym stopniu tj. zminimalizować ilość gazów anestetycznych uwalnianych do atmosfery.

### **4.3 Dobór grup**

Zwierzęta były dobierane do grup metodą losową. Kwalifikacja do grupy TZ lub P była dokonywana w dniu zabiegu przed badaniem klinicznym.

#### **4.3.1. Postępowanie przedanestetyczne**

Po wykonaniu badania klinicznego pacjenta zwierzęta obu grup poddawano domięśniowej premedykacji z wykorzystaniem deksmedetomidyny (Dexdomitor 0,5 mg/ml, Orion Pharma) w dawce 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Po uspokojeniu zwierzęcia, do żyły odpromieniowej (*v. cephalica*) wprowadzano kateter (KD-FIX 22G lub 24G) i przygotowywano pacjenta do zabiegu poprzez wygolenie skóry okolicy brzucha.

#### 4.3.2. Grupa TZ – tiletamina – zolazepam

Po przewiezieniu na salę operacyjną, zwierzę układano w pozycji dorsalnej i przygotowywano pole operacyjne – wygoloną wcześniej skórę przemywano mydłem antybakteryjnym, dezynfekowano roztworem 70% alkoholu etylowego a następnie pokrywano preparatem Skinsept. Pacjenci podczas zabiegów pozycjonowani byli oraz dogrzewani za pomocą maty grzewczej ustawionej na 38°C, umieszczonej między stołem operacyjnym a ciałem pacjenta.

Przez założoną wcześniej kaniulę dożylną podawano metamizol w dawce 50 mg/kg m.c. (Pyralgivet, Przedsiębiorstwo Wielobranżowe Vet-Agro Sp. z o.o. ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin). Następnie wykonywano indukcję znieczulenia ogólnego przez podanie dożylnie mieszaniny tiletamina - zolazepam w dawce 1 mg/kg m.c.. Po widocznych efektach indukcji znieczulenia ogólnego zwierzę intubowano rurką dotchawiczą i podłączano do aparatury znieczulenia inhalacyjnego oraz umieszczano termometr przełykowy. W tym samym czasie podłączano aparaturę monitoringu parametrów kardiowaskularnych (EKG, pulsoksymetr, mankiety do pomiaru ciśnienia metodą oscylometryczną) w celu uzyskania parametrów do uzyskania punktu bazowego. W ciągu 5 minut po indukcji, a przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego z mieszaniną TZ spisano 3 komplety parametrów, aby z ich średnich uzyskać punkt bazowy. Poziom izofluranu (Isoflurin 1000 mg/g płyn do sporządzania inhalacji parowej, Vetpharma Animal Health, S.L. Les Corts, 23 08028 Barcelona Hiszpania) w czystym tlenie dobierany był tak aby osiągnąć wartość nie większą niż 0,2 MAC (Minimal Alveolar Concentration). Po 5 minutach od podania indukcji znieczulenia ogólnego podawano bolus opioidowego leku analgetycznego tj. fentanyl (Fentanyl WZF, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa) w dawce 2 µg/kg m.c.. Niezwłocznie po podaniu opioidowego leku przeciwbólowego podłączano wlew ciągły z mieszaniną tiletamina - zolazepam w dawce 1 mg/kg m.c./h oraz w osobnym wlewie fentanyl w dawce 0,2 µg/kg m.c./min. Za pomocą trójnika podłączanego do kateteru dożylnego podawano również płyny śródoperacyjne w dawce 5-10 ml/kg m.c/h (Optilyte, Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa).

Po zakończeniu zabiegu chirurgicznego wyłączano ciągły wlew dożylny z mieszaniny tiletamina - zolazepam oraz fentanylu. Zwierzę odłączano od aparatury znieczulenia



inhalacyjnego i przewożono do klatki wybudzeniowej celem przeprowadzenia obserwacji poanestetycznej.

### **4.3.3. Grupa P – propofol**

Po przewiezieniu zwierzęcia na salę operacyjną, układano je w pozycji dorsalnej i przygotowywano pole operacyjne – wygoloną wcześniej skórę przemywano mydłem antybakteryjnym, dezynfekowano roztworem 70% alkoholu etylowego a następnie pokrywano preparatem Skinsept. Pacjenci podczas zabiegów pozycjonowani byli oraz dogrzewani za pomocą maty grzewczej ustawionej na 38°C, umieszczonej między stołem operacyjnym a ciałem pacjenta.

Przez założoną wcześniej kaniulę dożylną podawano metamizol w dawce 50 mg/kg m.c. (Pyralgivet, Przedsiębiorstwo Wielobranżowe Vet-Agro Sp. z o.o. ul. Gliniana 32, 20-616 Lublin). Następnie wykonywano indukcję znieczulenia ogólnego przez podanie dożylnie propofolu (Provive, Baxter Holding B.V. Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht Holandia) w dawce 1mg/kg m.c.. W tym samym czasie podłączano aparaturę monitoringu parametrów kardiovaskularnych (EKG, pulsoksymetr, mankiet do pomiaru ciśnienia metodą oscylometryczną) w celu uzyskania parametrów do uzyskania punktu bazowego. W ciągu 5 minut po indukcji a przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego z mieszaniną TZ spisano 3 komplety parametrów, aby z ich średnich uzyskać punkt bazowy. Po widocznych efektach działania leku nasennego zwierzę intubowano rurką dotchawiczą i podłączano do aparatury znieczulenia inhalacyjnego. Poziom izofluranu w czystym tlenie dobierany była tak aby osiągnąć wartość równą i nie większą niż 1,0 MAC. Po 5 minutach od podania indukcji znieczulenia ogólnego podawano bolus opioidowego leku analgetycznego tj. fentanyl (Fentanyl WZF, 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań, Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa) w dawce 2 µg/kg m.c.. Niezwłocznie po podaniu opioidowego leku przeciwbólowego podłączano wlew ciągły z fentanylu celem podtrzymania analgezji w dawce 0,2 µg/kg m.c./min.. Za pomocą trójnika podłączanego do kateteru dożylnego podawano również płyny śródoperacyjnie w dawce 5-10 ml/kg m.c/h (Optilyte, Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa).

Po zakończeniu zabiegu chirurgicznego wyłączano ciągły wlew dożylny fentanylu. Zwierzę odłączano od aparatury znieczulenia inhalacyjnego i przewożono do klatki wybudzeniowej celem przeprowadzenia obserwacji poanestetycznej.

#### **4.4. Monitoring pacjenta w okresie śródzabiegowym**

Znieczulenie inhalacyjne podtrzymane było w okresie anestetycznym przez aparat do znieczulenia inhalacyjnego Mindray Wato-Ex Pro 65. Pacjenci podłączani byli do układu półzamkniętego z wentylacją mechaniczną.

Przez cały okres znieczulenia pacjent monitorowany był za pomocą kardiomonitora Mindray BenVision N15. Mierzone były następujące parametry:

- elektrokardiografia (ECG) – EKG z trzema odprowadzeniami
- częstość uderzeń serca na minutę (HR),
- liczba oddechów na minutę (RR),
- saturacja krwi (SpO<sub>2</sub>) – uzyskiwany przez założenie klipsa na języku pacjenta
- Końcowe stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu mierzona w strumieniu bocznym (EtCO<sub>2</sub>),
- minimalne stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych (MAC),
- wdechowa i wydechowa wartość gazów anestetycznych (anest. insp. i exp.)
- ciśnienie tętnicze krwi metodą oscylometryczną – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe (SAP), ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe (DAP), średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP)
- temperatura wewnętrzna ciała mierzona za pomocą sondy przełykowej.

Wyniki parametrów mierzone były w odstępach 5 minut przez cały okres znieczulenia ogólnego. Wykonano 3 pomiary parametrów bazowych w czasie 5 minut.

#### **4.5. Monitoring i ocena pacjenta w okresie poanestetycznym**

Wszyscy pacjenci wybudzali się w jednakowych warunkach tj. klatka anestetyczna, cisza, brak dostępu do mocnego źródła światła, brak bodźców mechanicznych.

Podczas okresu poanestetycznego przeprowadzano ocenę skali bólu za pomocą skali Glasgow (Short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF)) (tab.1)

(Reid i wsp., 2007). Jeżeli suma ocenionych parametrów wynosiła powyżej 5 – stosowano analgezję ratunkową i kończono okres badania. Dodatkowo oceniano poziom sedacji pacjenta używając skali zaproponowanej przez Marikę C. Wagner i współpracowników, na podstawie której oceniono jakość wybudzania pacjenta (tab.2) (Wagner i wsp., 2017). Czas wybudzania pacjenta był oceniany na podstawie odstępu pomiędzy zakończeniem znieczulenia ogólnego a spontanicznym uzyskaniem pozycji mostkowej. Podczas wybudzania pacjenta, oceniano i odnotowywano czas reakcji na zawołanie, podniesienie głowy, pozycja mostkowa, próby wstawania, stanie i chodzenie. Efekty uboczne jak wokalizacja, halucynacje, wymioty czy zachowania agresywne zostały zapisane.

Analgezja ratunkowa stosowana była w momencie silnego bólu zwierzęcia w okresie poanestetycznym. W tym celu stosowano metadon (Comfortan Eurovet Animal Health BV Handelsweg 25 5531 AE Bladel, Holandia) lek opioidowy w dawce 0,3 mg/kg m.c. s.c. oraz meloksykam (Metacam Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH 55216 Ingelheim/Rhein Niemcy) lek z grupy NLPZ w dawce 0,2 mg/kg m.c. s.c..

Po zakończonym procesie obserwacji (przy niestosowaniu analgezji ratunkowej) tj. po powrocie zwierzęcia do pozycji stojącej, podawane były leki przeciwbólowe j.w. oraz przepisane leczenie przeciwbólowe do stosowania w warunkach domowych.

Tabela 1

<b>A: Ocena w klatce</b>			
I: Czy pies?		II: Czy pies?	
jest spokojny/cichy	0	ignoruje ranę/bolesna okolice	0
popiskuje/kwili	1	patrzy w kierunku rany/bolesnej okolicy	1
jęczy	2	liże ranę/bolesna okolice	2
wyje	3	ociera ranę/bolesna okolice	3
		gryzie ranę/bolesna okolice	4
<b>C: Delikatnie uciśnij miejsce ok 4 cm wokół rany operacyjnej</b>			
IV			
pies nie reaguje	0		
rozgląda się wokół	1		
wzdryga się/wycofuje	2		
warczy/broni bolesnej okolicy	3		
kłapie zębami	4		
piszczy/płacze	5		
<b>D: Ogólne</b>			
V: Czy pies?		VI: Czy pies?	
jest zadowolony, szczęśliwy, żywotny	0	czuje się komfortowo	0
cichy	1	niespokojny, wytrącony z równowagi	1
obojętny, nie reagujący na otoczenie	2	nerwowy	2
nerwowy, niespokojny, wystraszony	3	skulony lub spięty	3
przygnębiiony, nie reaguje na bodźce	4	zesztywniały	4

Tabela 2

<b>1. Postawa</b>	
stoi	0
z trudem, ale stoi	1
leży, ale jest w stanie wstać	2
leży, podnosi się z trudem	3
nie jest w stanie się podnieść	4
<b>2. Odruch powiekowy</b>	
bz/energiczny	0
powolny, ale z pełnym oczyszczeniem rogówki	1
powolny, ale z częściowym oczyszczeniem rogówki	2
brak	3
<b>3. Pozycja gałek ocznych</b>	
centralna	0
zrotowane bez przysłonięcia trzecią powieką	1
zrotowane, przysłonięte trzecią powieką	2
<b>4. Relaksacja żuchwy i języka</b>	
normalne napięcie żuchwy	0
silny odruch wymiotny/gardłowy, zredukowane napięcie żuchwy	1
wciąż umiarkowany odruch, bardzo zredukowane napięcie mięśni żuchwy	2
mierny odruch gardłowy, brak napięcia żuchwy i odruchu	3
<b>5. Reakcja na klaśnięcie</b>	
normalna reakcja przestraszenia	0
reakcja osłabiona	1
minimalna reakcja	2
brak reakcji	3
<b>6. Opór przy zmianie pozycji z mostkowej na boczną</b>	
duży do braku możliwości	0
lekki, ale zmiana możliwa	1
minimalny opór, ale zmiana możliwa	2
brak oporu	3
<b>7. Ogólne zachowanie</b>	
podekscytowanie	0
obudzony i świadomy	1
spokojny	2
otępiony	3

## **4.6 Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono wykorzystując jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W przypadku odrzucenia hipotezy o równości średnich wykonywano krzyżowe testy *post-hoc* metodą Bonferroniego, celem ustalenia grup różniących się istotnie średnimi. Analizę prowadzono przy poziomie istotności 5% przy użyciu pakietu STATISTICA (data analysis software system), version 13 firmy TIBCO Software Inc. (2017).

## 5. Wyniki

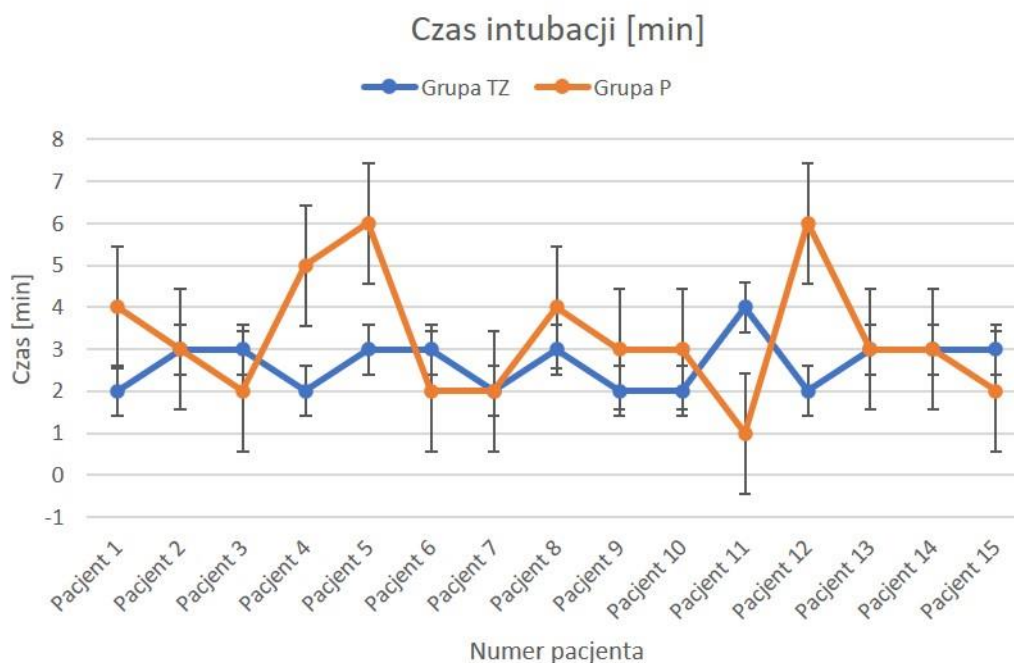
### 5.1. Okres śródanestetyczny

#### 5.1.1. Jakość indukcji znieczulenia ogólnego

Jakość indukcji znieczulenia ogólnego określano na podstawie zniesienia odruchów: powiekowego, gardłowego, krtaniowego oraz możliwości zaintubowania pacjenta. U wszystkich pacjentów obu grup doszło do zniesienia wszystkich wyżej wymienionych odruchów i możliwa była bezproblemowa intubacja.

Podczas indukcji znieczulenia odnotowano czas od podania dożylnego indukcji znieczulenia do bezproblemowej intubacji pacjenta. W grupie TZ średni czas od indukcji znieczulenia ogólnego do intubacji pacjenta wynosił  $2,66 \pm 0,59$  min., podczas gdy w grupie P wynosił on  $3,26 \pm 1,43$  min. co przedstawiono na ryc. 1.

Podczas analizy statystycznej czasu od indukcji znieczulenia ogólnego do bezproblemowej intubacji pacjenta pomiędzy grupami nie wykazano statystycznie istotnych różnic ( $p = 0,3$ ).



Ryc. 1 Wykres średniego czasu intubacji poszczególnych pacjentów.

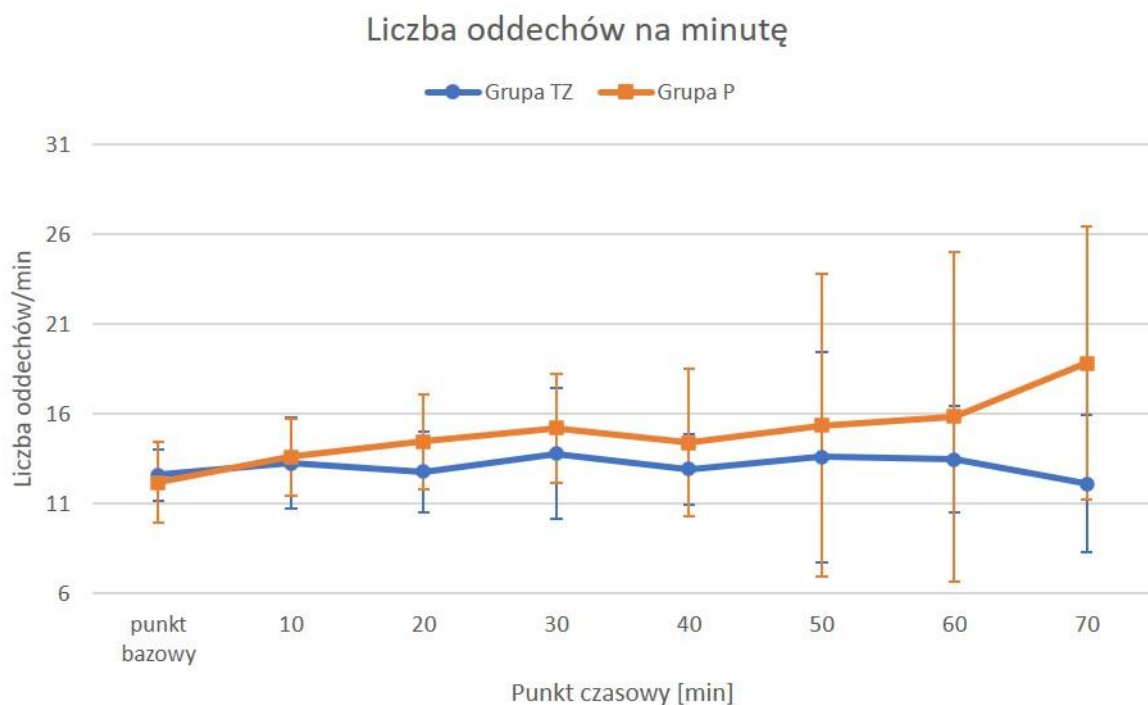
### 5.1.2. Liczba oddechów

Liczba oddechów w obu grupach była kontrolowana przez anestezjologa. Zwierzęta, ze względu na rodzaj zabiegu, były wyłączane oddechowo za pomocą leków opioidowych tj. fentanylu. Włączany był respirator a wartości oddechowe ustalane były w odniesieniu do potrzeb pacjenta.

W grupie TZ pacjenci nie wymagali zwiększania liczby oddechów w odniesieniu do parametrów wyjściowych i utrzymywani byli na oddechu mechanicznym w okolicach 13 – 14 oddechów na minutę.

W grupie P pacjenci wymagali zwiększenia liczby oddechów do około 15 oddechów na minutę co w porównaniu do parametrów wyjściowych było wzrostem o 3 oddechy na minutę przez cały okres trwania znieczulenia.

W grupie TZ orz P wykazano zatem brak istotnych statystycznie różnic między średnimi w poszczególnych punktach czasowych (grupa TZ:  $p = 0,945$ ; grupa P:  $p = 0,558$ ) oraz brak różnic statystycznie istotnych pomiędzy grupami co przedstawia ryc. 2.



Ryc. 2 Wykres średniej liczby oddechów na minutę w grupach TZ i P.



### 5.1.3. Liczba uderzeń serca na minutę

Liczba uderzeń serca na minutę w trakcie trwania zabiegu w grupie TZ od 10 minuty do 60 minuty wykazywała tendencję spadkową. Nie obserwowano silnej bradykardii tj. < 40 uderzeń na minutę. Parametry nie ulegały wahaniom w trakcie znieczulenia i utrzymywały się na akceptowalnym poziomie. Nie zaobserwowano gwałtownych wzrostów liczby uderzeń serca na minutę w pierwszych minutach zabiegu. Pacjenci byli stabilni przez cały czas trwania anestezji.

Analiza statystyczna w grupie TZ wykazała różnice między średnią częstością pracy serca po indukcji a przed rozpoczęciem ciągłego wlewu dożylnego (punkt bazowy) a kolejnymi punktami czasowymi ( $p < 0,05$ ). Od 10 do 70 minuty zabiegu liczba uderzeń serca utrzymywała się na stałym poziomie średnio  $56,86 \pm 3,13$  uderzeń na minutę ( $p > 0,05$ ) (ryc. 3).

W grupie P liczba uderzeń serca na minutę wzrastała przez pierwsze 20 minut od rozpoczęcia znieczulenia ogólnego, aby osiągnąć maksymalną średnią wartość w 20 min  $82,87 \pm 11,66$  uderzeń na minutę. W porównaniu z parametrami początkowymi jest to wzrost o prawie 20 uderzeń na minutę. W końcowej fazie znieczulenia tj. 50 i 60 minuta, średnia liczba uderzeń serca na minutę wykazywała tendencję spadkową do wartości  $73,33 \pm 14,49$  uderzeń na minutę.

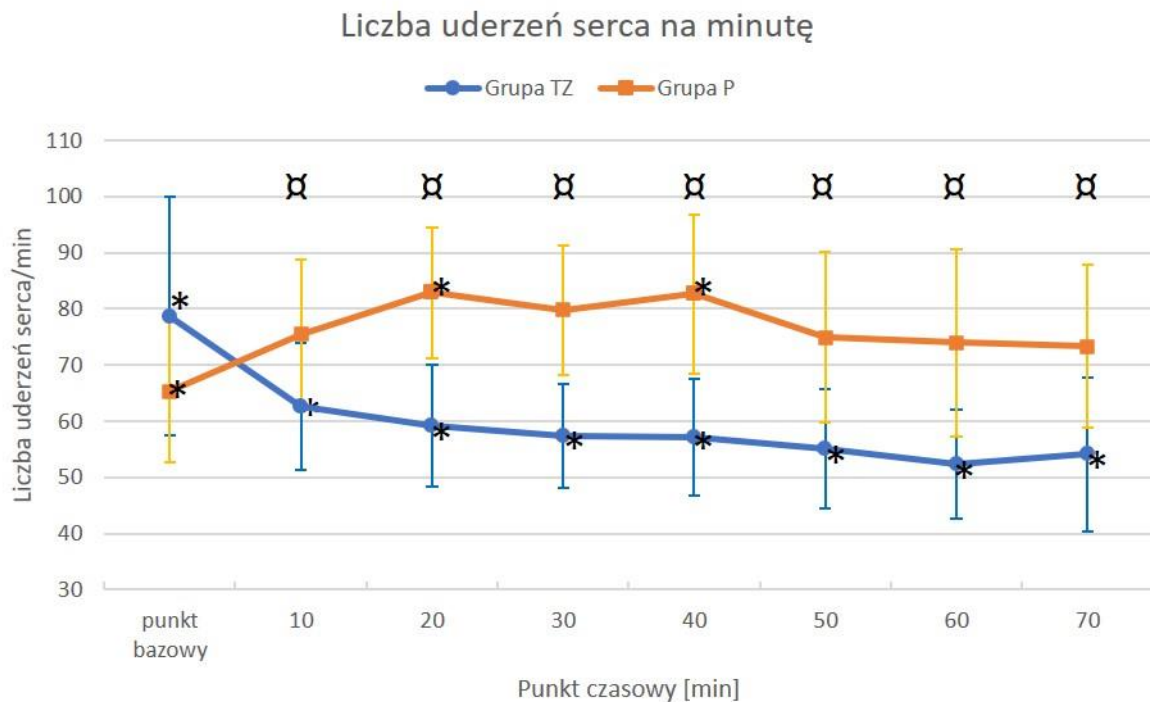
W grupie P zaobserwowano istotne różnice między średnią częstością pracy serca w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,0139$ ). Analizy *post-hoc* wykazała istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 20 min ( $p = 0,018$ ),
- punkt bazowy / 40 min ( $p = 0,020$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych, co widoczne jest na ryc. 3.

Porównanie częstości pracy serca między grupami TZ i P ujawniło istotne statystycznie różnice od 10 do 70 minuty. Podczas rejestrowania wyników punktu bazowego średnia częstość uderzeń serca w grupie TZ wynosiła  $78,73 \pm 21,15$  uderzeń na minutę podczas gdy w grupie P wynosiła  $65,27 \pm 12,67$ . Pomimo wyższych parametrów tuż po indukcji znieczulenia w grupie TZ w porównaniu do grupy P, nie jest to różnica statystycznie istotna ( $p > 0,05$ ). W grupie TZ od 10 minuty do końca procedury, rejestrowano znacznie

niższe wartości HR niż w grupie P co jest statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ). Wyniki przedstawiono na ryc. 3.



**Ryc. 3** Wykres średniej liczby uderzeń serca na minutę w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P w poszczególnych punktach czasowych, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym w grupach.

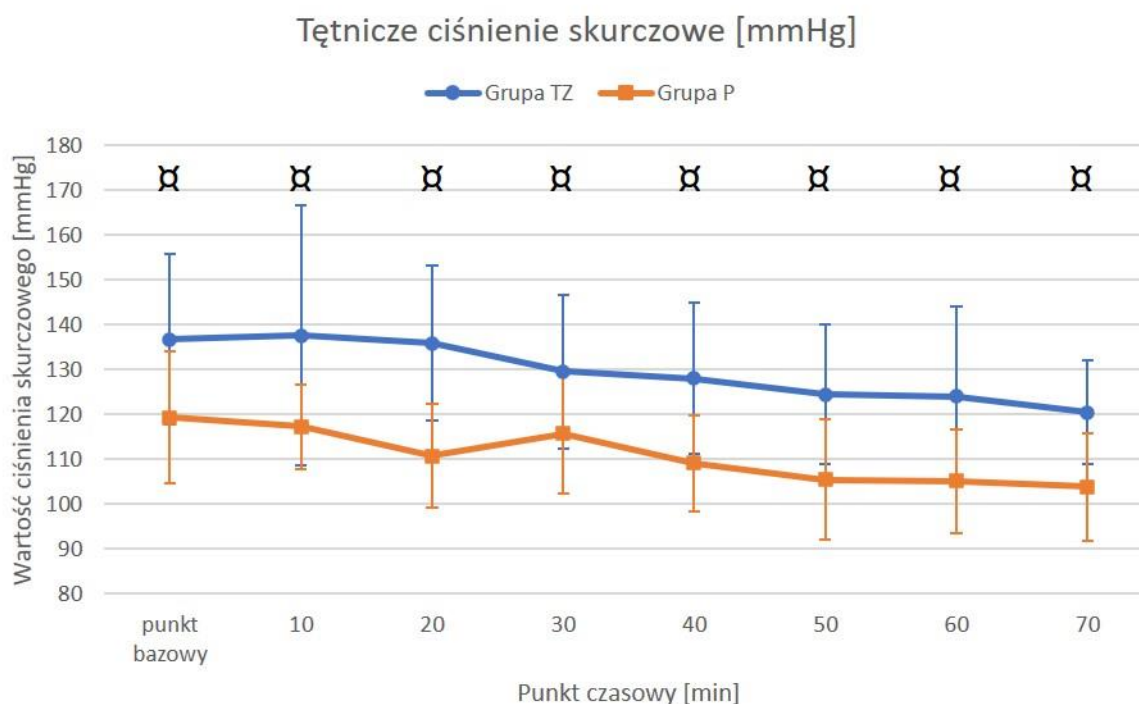
## 5.1.4. Ciśnienie tętnicze krwi

### 5.1.4.1 Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w grupie TZ, w trakcie trwania zabiegów, po początkowym wzroście w 10 minucie ulegało spadkowi do końca trwania zabiegu tj. do 70 min. Niemniej jednak, obserwowane różnice nie były statystycznie istotne ( $p = 0,552$ ) (ryc. 4).

W grupie P, skurczowe ciśnienie tętnicze wykazywało tendencję spadkową w trakcie trwania znieczulenia ogólnego. Nieznaczny wzrost ciśnienia, niemający znaczenia klinicznego, zarejestrowano w 30 minucie znieczulenia. Do końca trwania badania skurczowe ciśnienie krwi obniżało się do wartości rzędu  $104 \pm 12,01$  mmHg w ostatnim punkcie czasowym tj. 70 minucie (ryc. 4). Analiza statystyczna grupy P nie wykazała istotnych różnic ( $p = 0,522$ ).

U pacjentów z grupy TZ, średnie skurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe ( $130 \pm 6,08$  mmHg) w porównaniu do zwierząt z grupy P ( $111 \pm 5,61$  mmHg) przez cały czas trwania procedury. Podczas analizy statystycznej wykazano różnice istotne statystycznie we wszystkich punktach czasowych pomiędzy grupami ( $p < 0,05$ ).



**Ryc. 4** Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia skurczowego w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P w poszczególnych punktach czasowych.

#### 5.1.4.2. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

W grupie TZ rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi utrzymywało się na stałym poziomie  $98 \pm 0,54$  mmHg do 20 minuty zabiegu. Od 30 minuty widoczna jest tendencja spadkowa utrzymująca się do 60 minuty trwania znieczulenia. Najniższą średnią wartość ciśnienia rozkurczowego zarejestrowano w 60 minucie i wynosiła  $78 \pm 14,20$  mmHg. Zaobserwowane zmiany nie wykazywały istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ).

W wyniku analizy wyników grupy TZ wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,003$ ). W toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- 20 min / 60 min ( $p = 0,045$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych co obrazuje ryc. 5.

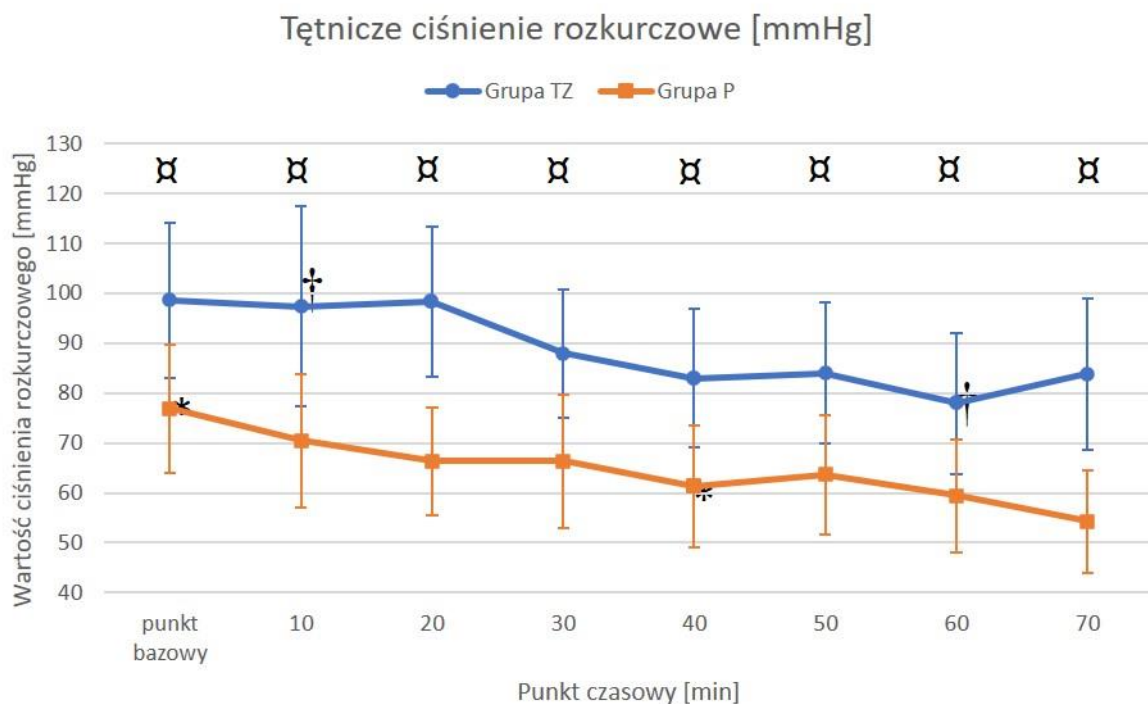
Ciśnienie rozkurczowe krwi w grupie P przez cały okres badania wykazywało tendencję spadkową. Najniższe ciśnienie rozkurczowe zanotowano w 70 minucie i wynosiło  $54 \pm 10,29$  mmHg.

Podczas analizy wyników grupy P wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,023$ ); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 40 min ( $p = 0,041$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych co obrazuje ryc. 5.

Porównanie średnich wyników ciśnienia rozkurczowego krwi w poszczególnych punktach czasowych pomiędzy grupami ujawniło statystycznie istotne różnice ( $p < 0,05$ ). W grupie TZ średnie ciśnienie rozkurczowe wynosiło  $89 \pm 7,58$  mmHg i było wyższe przez cały czas trwania procedury w porównaniu do grupy P, gdzie wynosiło ono średnio  $65 \pm 7,59$  mmHg. Są to różnice istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ).



**Ryc. 5** Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia rozkurczowego w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P w poszczególnych punktach czasowych, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi w grupie.

### 5.1.4.3. Średnie ciśnienie tętnicze krwi

Średnie ciśnienie tętnicze krwi w grupie TZ było stabilne przez cały czas trwania znieczulenia. Mimo zaobserwowanej tendencji spadkowej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między poszczególnymi punktami czasowymi ( $p = 0,107$ ) (ryc. 6).

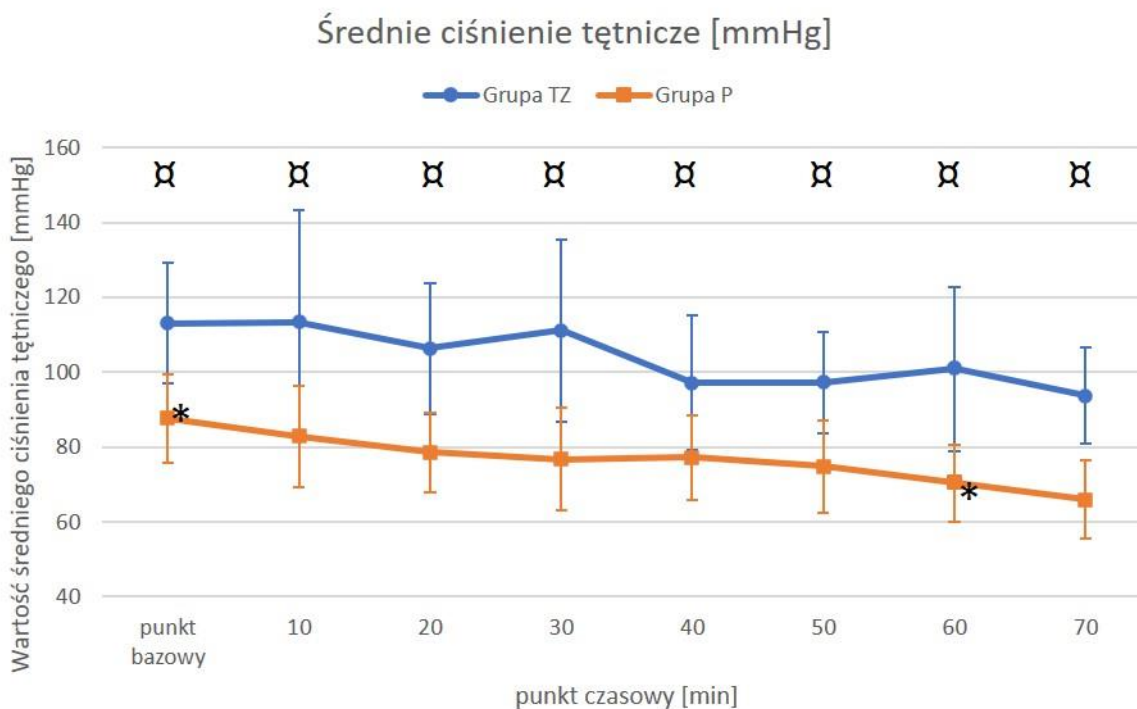
W grupie P średnie ciśnienie tętnicze krwi w trakcie trwania anestezji wykazywało liniowy spadek od wartości maksymalnej  $88 \pm 11,85$  mmHg, zmierzonej po indukcji znieczulenia ogólnego a przed rozpoczęciem ciągłego wlewu, do wartości minimalnej  $66 \pm 10,44$  mmHg zmierzonej w 70 minucie. Widoczna jest również stabilizacja od 20 do 40 minuty trwania znieczulenia ogólnego (ryc. 6).

Podczas analizy wyników grupy P wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,042$ ); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 60 min ( $p = 0,048$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych co pokazuje ryc. 6.

W grupie TZ średnie ciśnienie tętnicze było wyższe ( $104 \pm 7,36$  mmHg) w porównaniu do grupy P ( $77 \pm 6,37$  mmHg) przez cały czas trwania procedury. Analiza statystyczna pomiędzy grupami wykazała istotnie różnice pomiędzy grupami TZ i P we wszystkich punktach czasowych ( $p < 0,05$ ).



**Ryc. 6** Wykres średnich wartości średniego ciśnienia tętniczego w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P w poszczególnych punktach czasowych, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym w grupie.

### 5.1.5. Stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu

W grupie TZ stężenie dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu mierzone w strumieniu bocznym wykazywało wzrost w trakcie trwania znieczulenia. Najsilniejszy wzrost zaobserwowano pomiędzy 10 a 20 minutą ( $52,7 \pm 4,68$  mmHg) co pokrywało się z czasem rozpoczęcia insuflacji. W 70 minucie widoczny jest wzrost ( $53,3 \pm 5,71$  mmHg) poprzedzony delikatnym spadkiem wartości dwutlenku węgla co pokrywa się z czasem przejścia z wentylacji mechanicznej na oddech spontaniczny. Pacjenci w grupie TZ wentylowani byli mechanicznie co sprawia, że wyniki EtCO<sub>2</sub> były częściowo zależne od anestezjologa. Wszystkie zmiany pokazano na ryc. 7.

W wyniku analizy statystycznej w grupie TZ wykazano brak istotnych różnic między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,450$ ).

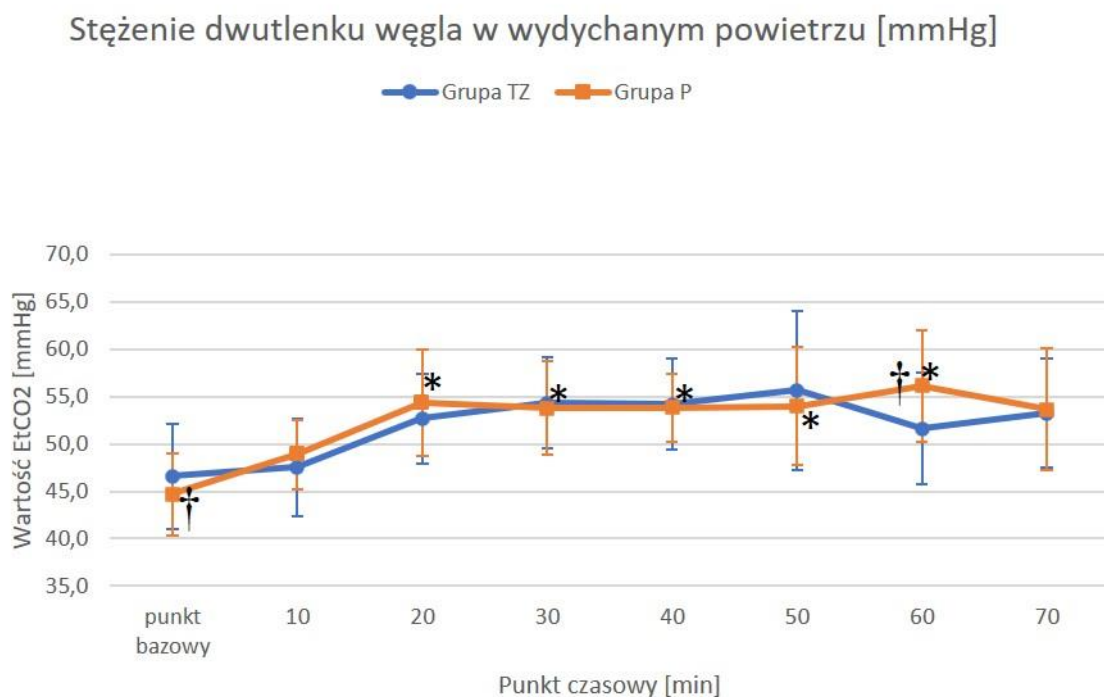
W grupie P wartości dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu wykazywały tendencję wzrostową w czasie trwania znieczulenia. Wartość minimalna rejestrowana była w parametrach wyjściowych tj.  $44,7 \pm 4,39$  mmHg. Ponieważ pacjenci byli wentylowani mechanicznie, wynik parametru EtCO<sub>2</sub> był również zależny od anestezjologa i utrzymywany w możliwie jak najniższych wartościach przy zachowaniu prawidłowej wentylacji minutowej.

Podczas analizy wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p < 0,05$ ); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 20 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 30 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 40 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 50 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 60 min ( $p < 0,001$ ),
- 10 min / 60 min ( $p = 0,032$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych co przedstawiono na ryc. 7.

Ze względu na prowadzoną wentylację mechaniczną w obu grupach, wartości dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu utrzymywane były w możliwie najniższych wartościach przy zachowaniu prawidłowej wentylacji mechanicznej. W związku z powyższym w porównaniu wartości średnich poszczególnych punktów czasowych między grupami TZ i P wykazano brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ).



**Ryc. 7** Wykres średnich wartości stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu w poszczególnych punktach czasowych. \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.

### 5.1.6. Temperatura wewnętrzna ciała

Temperatura wewnętrzna ciała w grupie TZ wykazywała ciągły liniowy spadek wartości przez cały okres trwania znieczulenia. Najwyższa średnia temperatura notowana była w punkcie bazowym tj.  $38,1 \pm 0,37^{\circ}\text{C}$  oraz pierwszych 10 minutach znieczulenia ( $38,1 \pm 0,41^{\circ}\text{C}$ ). Najniższą średnią temperaturę wewnętrzną ciała odnotowano w 70 minucie i wynosiła ona  $36,8 \pm 0,75^{\circ}\text{C}$ .

W toku analizy grupy TZ wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p < 0,05$ ; ryc. 8); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

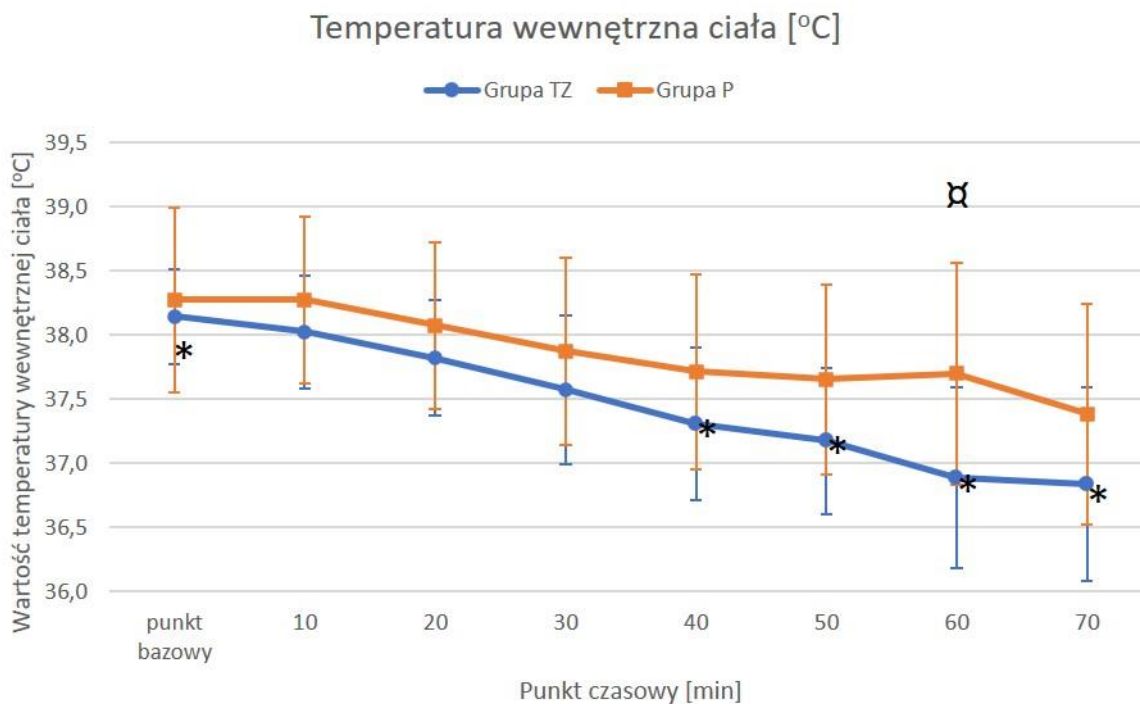
- punkt bazowy / 40 min ( $p = 0,003$ ),
- punkt bazowy / 50 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 60 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 70 min ( $p < 0,001$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych (ryc.8).

Zmiany temperatur w grupie P miały charakter spadkowy w czasie całego badania. Najwyższa temperatura wewnętrzna ciała zarejestrowana była w pierwszych 10 minutach od indukcji znieczulenia ogólnego. Najniższą temperaturę wewnętrzną ciała zanotowano w 70 minucie znieczulenia i wynosiła  $37,4 \pm 0,85^{\circ}\text{C}$ .

Podczas analizy grupy P wykazano brak istotnych statystycznie różnic między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,132$ ) co pokazano na ryc. 8.





**Ryc. 8** Wykres średnich wartości temperatury wewnętrznej ciała w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym.

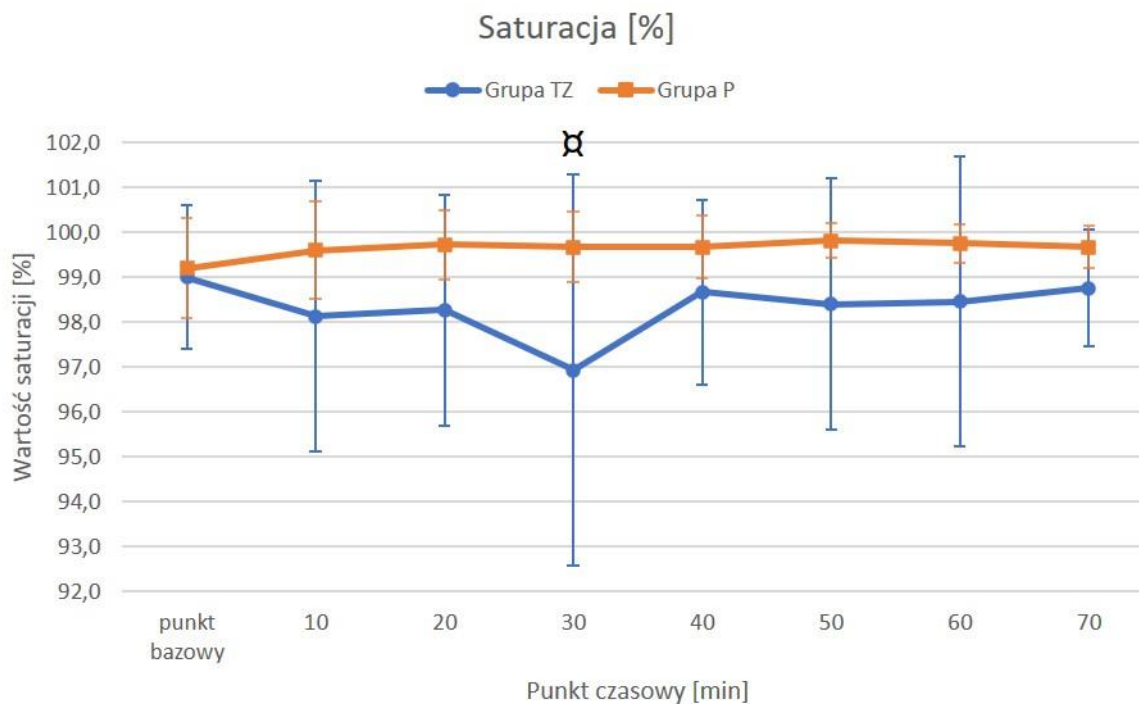
### 5.1.7. Saturacja

Saturacja krwi w grupie TZ mierzona poprzez założony klips pulsoksymetru na język, nie wykazywała znaczących zmian i utrzymywała się na stałym, akceptowalnym poziomie. W 30 minucie zarejestrowano nieznaczny spadek saturacji do wartości około 97% bez znacznego wpływu klinicznego.

Podczas pomiaru saturacji krwi w grupie P nie zarejestrowano żadnych zmian wskazujących na hipoksję. Saturacja utrzymywała się na stałym poziomie w granicach 99%.

W toku analizy grupy TZ i P wykazano brak istotnych statystycznie różnic między średnimi w poszczególnych punktach czasowych (grupa TZ:  $p = 0,268$ ; grupa P:  $p = 0,589$ ) co przedstawia ryc. 9.

Przez cały okres trwania procedury średnia saturacja pacjentów z grupy P była wyższa ( $99,6 \pm 0,17\%$ ) niż u pacjentów w grupie TZ ( $98,3 \pm 0,58\%$ ). Analiza statystyczna wykazała istotne różnice między średnimi wartościami saturacji w 30 minucie trwania znieczulenia pomiędzy grupami TZ i P ( $p = 0,029$ ).



Ryc. 9 Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia rozkurczowego w poszczególnych punktach czasowych. α - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P.

### 5.1.8. Analiza zapotrzebowania na gazy anestetyczne

W badaniu założono, iż MAC w grupie TZ będzie utrzymywany na stałym poziomie 0,2 MAC. Przez cały okres anestezji parametr ten nie był zmienny. Jediną zauważalną w wynikach różnicą jest ostatni pomiar, który charakteryzuje się znacznym spadkiem w porównaniu do pozostałych punktów czasowych, co pokrywa się z czasem zamknięcia dopływu gazów anestetycznych.

W wyniku analizy wartości stężenia gazów anestetycznych wdychanych przez pacjenta w grupie TZ, wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,001$ ) co pokazuje ryc. 10; w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 70 min ( $p = 0,002$ ),
- 10 min/ 70 min ( $p < 0,001$ ),
- 20 min/ 70 min ( $p = 0,008$ ),
- 30 min/ 70 min ( $p = 0,004$ ),
- 40 min/ 70 min ( $p = 0,008$ ),
- 60 min/ 70 min ( $p = 0,031$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

W wyniku analizy wartości stężenia gazów anestetycznych wydychanych przez pacjenta w grupie TZ wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,010$ ) co zobrazowano na ryc.10; w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- 20 min / 70 min ( $p = 0,031$ ),
- 30 min / 70 min ( $p = 0,015$ ),
- 40 min / 70 min ( $p = 0,015$ ),
- 60 min / 70 min ( $p = 0,035$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

W wyniku analizy w grupie TZ parametru MAC wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,034$ ); co widoczne jest na ryc. 11; w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między punktami czasowymi:

- 10 min / 70 min ( $p = 0,021$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

Ze względu na brak podtrzymania w grupie P znieczulenia ogólnego wlewem ciągłym anestetyku, zastosowano anestetyk w postaci wziewnej tj. izofluran w dawce takiej, aby osiągnąć  $MAC = 1,0$ . Przez cały okres anestezji parametr ten nie był zmienny, oprócz momentów wysycenia izofluranem (parametry wyjściowe) oraz ostatniego pomiaru w 60 minucie ze względu na wyłączenie parownika i brak dostarczania gazów anestetycznych.

Podczas analizy gazów wdechowych w grupie P wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p = 0,001$ ; ryc. 10); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- 10 min / 40 min ( $p = 0,005$ ),
- 10 min / 50 min ( $p = 0,034$ ),
- 20 min / 40 min ( $p = 0,042$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

W analizie gazów wydychanych w grupie P wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p < 0,05$ ; ryc. 11); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 10 min ( $p < 0,001$ ),

- punkt bazowy / 20 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 30 min ( $p < 0,001$ ),

oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

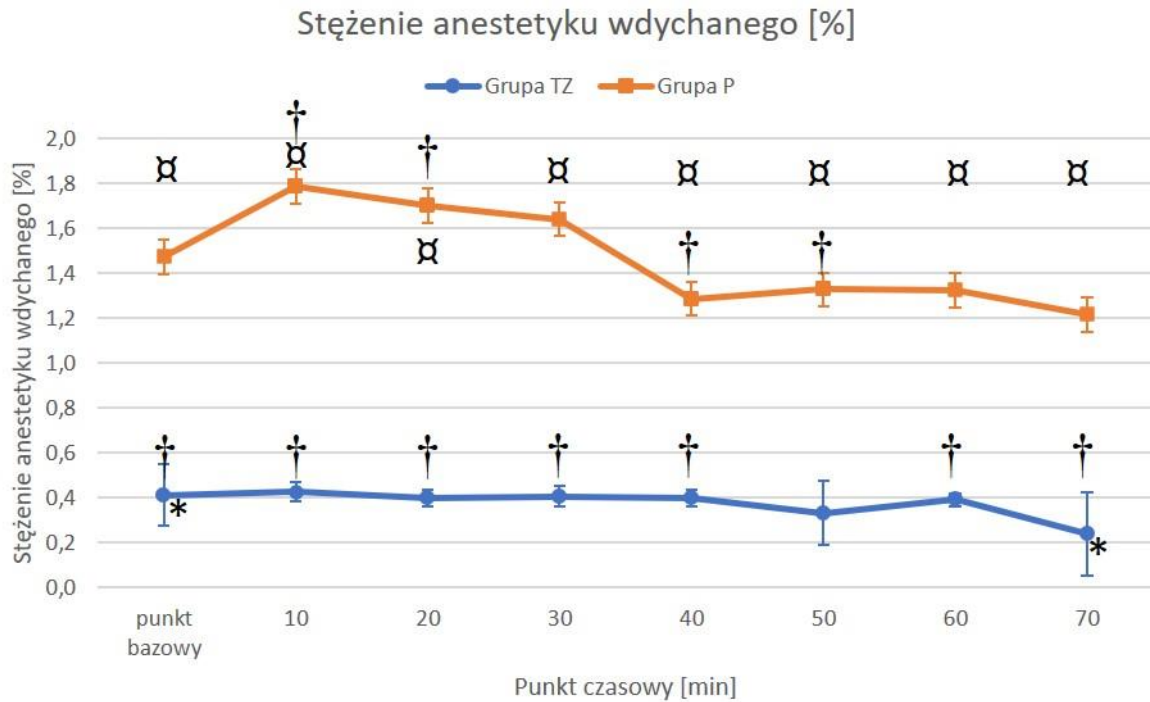
Podczas analizy w grupie P parametru MAC: wykazano istotne statystycznie różnice między średnimi w poszczególnych punktach czasowych ( $p < 0,05$ ; ryc. 12); w toku analizy *post-hoc* wykazano istotne różnice między następującymi punktami czasowymi:

- punkt bazowy / 10 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 20 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 30 min ( $p < 0,001$ ),
- punkt bazowy / 40 min ( $p = 0,024$ ),
- punkt bazowy / 60 min ( $p = 0,010$ ),

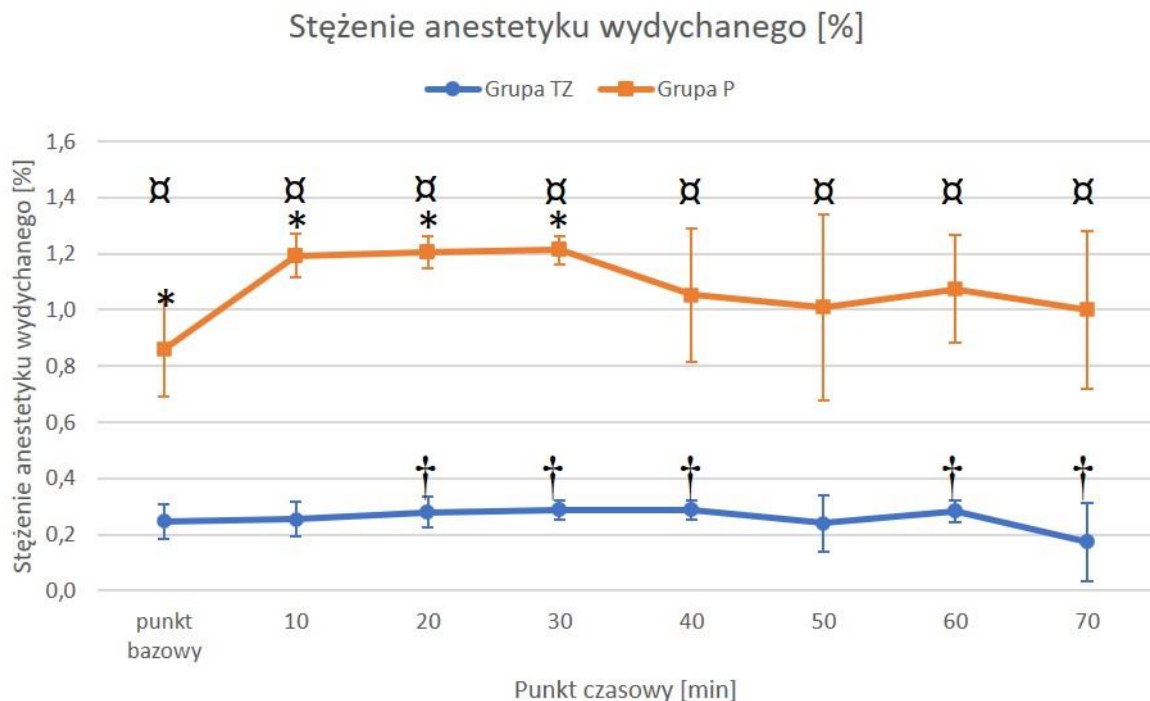
oraz brak różnic w pozostałych punktach czasowych.

Wartości stężenia anestetyku wdychanego były wyższe w grupie P ( $1,5 \pm 0,2\%$ ) w porównaniu z grupą TZ ( $0,4 \pm 0,05\%$ ). Podobną zależność wykazano w wartościach stężenia anestetyku wydychanego, które w grupie P wynosiło  $1,1 \pm 0,11\%$  i było wyższe od wyników grupy TZ gdzie średni wynik to  $0,3 \pm 0,03\%$ . Wartości MAC mierzone w grupie P również były wyższe w porównaniu z grupą TZ i wynosiły  $0,9 \pm 0,09$  MAC oraz  $0,2 \pm 0,03$  MAC odpowiednio.

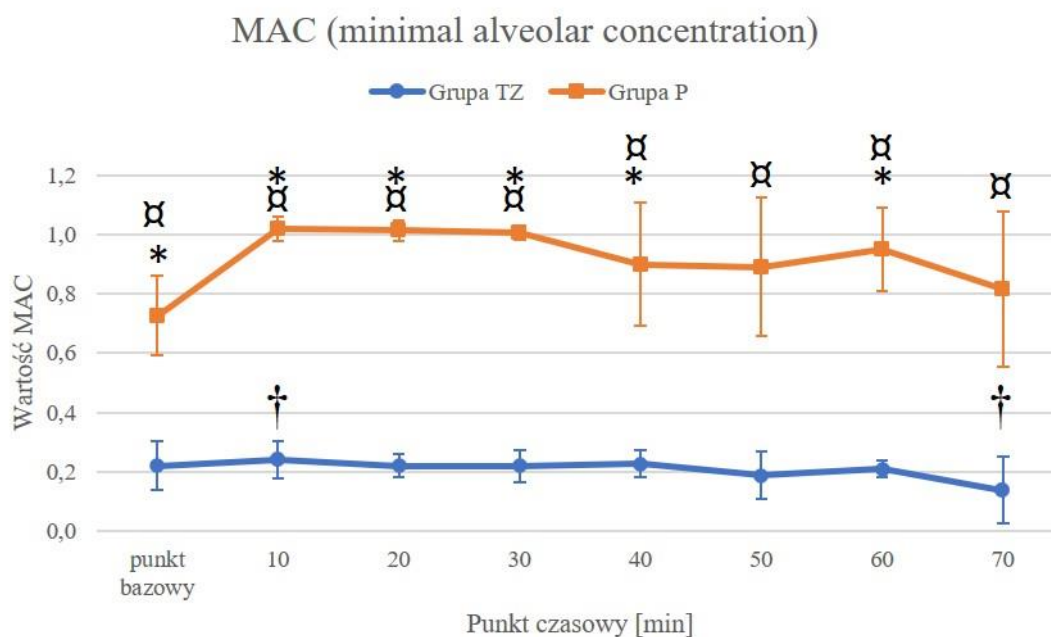
W wyniku analizy pomiędzy grupami wykazano istotnie statystycznie różnice pomiędzy wszystkimi punktami czasowymi ( $p < 0,05$ ) we wszystkich parametrach (anest.insp., anest.exp., MAC).



Ryc. 10 Wykres średnich wartości stężenia anestetyku wdychanego w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.



Ryc. 11 Wykres średnich wartości stężenia anestetyku wydychanego w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.



Ryc. 12 Wykres średnich wartości minimalnej koncentracji anestetyku w pęcherzykach płucnych w poszczególnych punktach czasowych. □ - statystycznie istotne różnice między grupami TZ i P, \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.

## 5.2. Okres poanestetyczny

### 5.2.1. Ocena jakości wybudzania się pacjenta

Wybudzanie się pacjentów z grupy TZ (tiletamina - zolazepam) trwało dłużej w porównaniu z grupą P (propofol). Średni czas pomiędzy końcem znieczulenia ogólnego a przyjęciem przez zwierzę pozycji mostkowej w grupie TZ to  $82,66 \pm 26,67$  minuty, natomiast w grupie P  $71,53 \pm 23,31$  minuty. Większość pacjentów w grupie TZ po 30 minutach obserwacji nie wykazywało reakcji na środowisko zewnętrzne oraz odruchów spontanicznych. W grupie P już po 30 minutach obserwowano prawidłowe odruchy powiekowe i rogówkowe, powrót gałki ocznej do pozycji centralnej, ponadto zwierzęta reagowały na bodźce ze środowiska zewnętrznego jednak nie wykazywały prób podnoszenia się. Co więcej pacjenci w grupie P wykazywali szybszy (średnio  $85,4 \pm 19,92$  minut) powrót do pozycji stojącej aniżeli w grupie TZ (średnio  $103,4 \pm 25,33$  minuty).

Ocena pooperacyjnego poziomu sedacji za pomocą zastosowanego protokołu (patrz Materiał i metody tab. 2) pokazała, że w pierwszym punkcie pomiaru (P0) wszyscy pacjenci, niezależnie od grupy, wykazywali wysoki poziom sedacji (grupa TZ  $15 \pm 1,2$ ; grupa P  $14,73 \pm 1,49$ ). Nie wykazywali odruchów bólowych po uciśnięciu okolicy rany, gałki oczne

byli najczęściej zrotowane i przysłonięte trzecią powieką. Wszyscy pacjenci obu grup nie wykazywali reakcji na klaśnięcie oraz wykazywali mierny odruch gardłowy przy poruszaniu rurką intubacyjną. Pacjenci obu grupy w punkcie P0 nie stawiali oporu przy zmianie pozycji z mostkowej na boczną.

W grupie TZ w punkcie P0,5 pacjenci ocenieni byli średnio na  $10,87 \pm 3,5$  pkt. Większość pacjentów nie wykazywała reakcji na środowisko zewnętrzne (klaśnięcie). Gałki oczne pacjentów tej grupy były zazwyczaj przysłonięte trzecią powieką a psy nie wykazywały oporu przy zmianie pozycji z mostkowej na boczną. Duża część pacjentów leżała spokojnie bez wokalizacji. Wyjątkiem był pacjent nr 2a, który od punktu P0,5 silnie wokalizował i był bardzo niespokojny. Wszyscy pacjenci w tym punkcie byli rozintubowani. Nie zmienia to faktu, iż pacjenci grupy TZ mieli wyższą średnią punktację stopnia sedacji w punkcie P0,5 o około 3 punkty niż pacjenci grupy P.

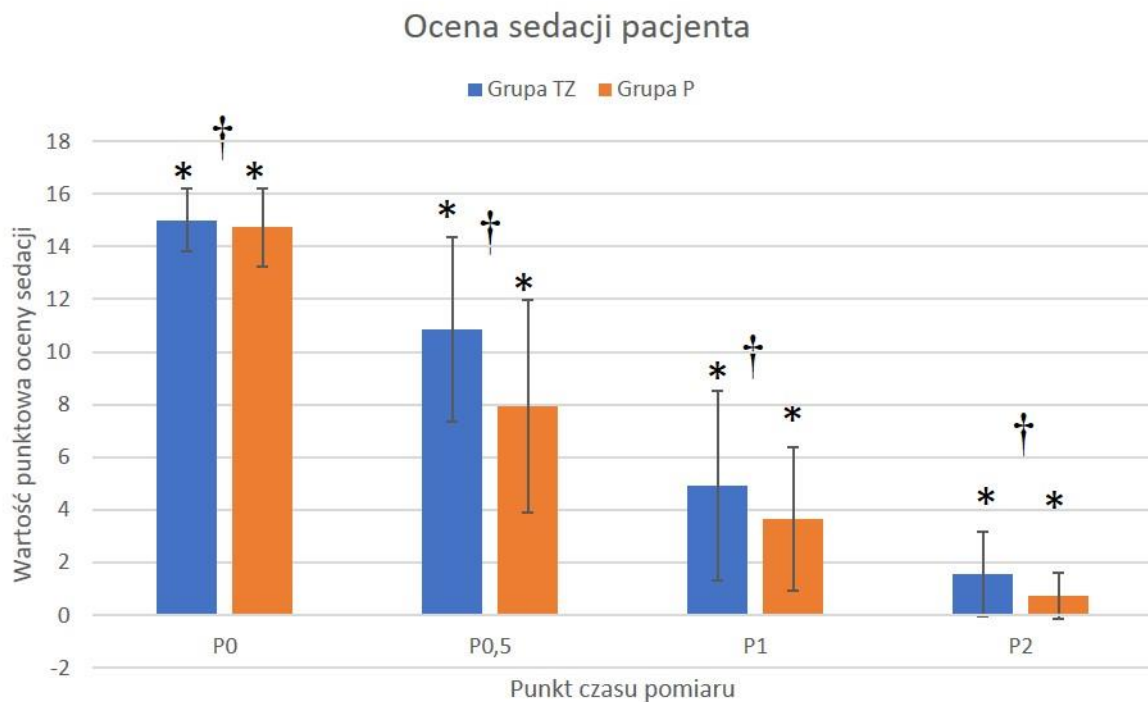
W punkcie pomiaru P0,5 pacjenci z grupy P w punkcie P0,5 ocenieni byli średnio  $7,93 \pm 4,03$  pkt. Wykazali reakcję na środowisko zewnętrzne a gałki oczne były zrotowane, lecz bez przysłonięcia trzecią powieką a u kilku pacjentów były w pozycji centralnej. Odruch powiekowy w grupie P u większości pacjentów był powolny, ale z pełnym oczyszczeniem rogówki. Wszyscy pacjenci w tym punkcie byli rozintubowani ze względu na powrót odruchu gardłowego oraz zwiększone napięcie mięśni żuchwy oraz języka.

W punkcie pomiaru P1 pacjenci obu grup w większości byli wybudzeni. Gałki oczne były w pozycji centralnej, występowało prawidłowe napięcie mięśni żuchwy i języka. U pacjentów z obu grup występował lekki opór przy zmianie pozycji z mostkowej na boczną. Wyjątkami było po 2 pacjentów z każdej grupy, którzy nie wykazywali żadnego oporu przy zmianie pozycji. Wszyscy pacjenci z obu grup wykazywali reakcję na środowisko zewnętrzne a jeden pacjent grupy P był już w stanie stać. W punkcie pomiaru P1 pacjenci grupy TZ uzyskali wyższą średnią punktację stopnia sedacji o około 1,5 pkt. Średnia ocena sedacji pacjentów w grupie P wynosiła  $3,67 \pm 2,72$  pkt podczas gdy w grupie TZ wynosiła  $4,93 \pm 3,59$  pkt.

W punkcie pomiaru P2 pacjenci obu grup byli w stanie o własnych siłach opuścić klinikę. Stopień sedacji w obu grupach oceniony był na znikomy jednak pacjenci grupy TZ otrzymali wyższą średnią punktację oceny sedacji ( $1,57 \pm 1,6$ pkt) niż pacjenci grupy P ( $0,73 \pm 0,88$  pkt).

Podczas analizy punktacji stopnia sedacji wykazano statystycznie istotne różnice w obu grupach w odniesieniu do punktu P0 oraz w grupie TZ i P między wszystkimi punktami pomiaru.

Podczas analizy różnic średnich między grupami w poszczególnych punktach czasowo wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy punktem czasowym P0,5. Brak statystycznie istotnych różnic w pozostałych punktach pomiaru. Wyniki oceny sedacji pacjentów obu grup zestawiono na ryc. 13.



**Ryc. 13** Wykres średnich wartości punktowych w ocenie sedacji pacjenta w poszczególnych punktach pomiaru. \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.

### 5.2.2. Ocen bólu

U większości pacjentów nie obserwowano objawów bólowych na poziomie wymagającym analgezji ratunkowej. Wyjątkiem był pacjent 2a z grupy TZ, który w punkcie P1 (pierwszej godzinie obserwacji) wykazywał silne reakcje bólowe i wymagał zastosowania analgezji ratunkowej. W pozostałych przypadkach analgezji nie stosowano.

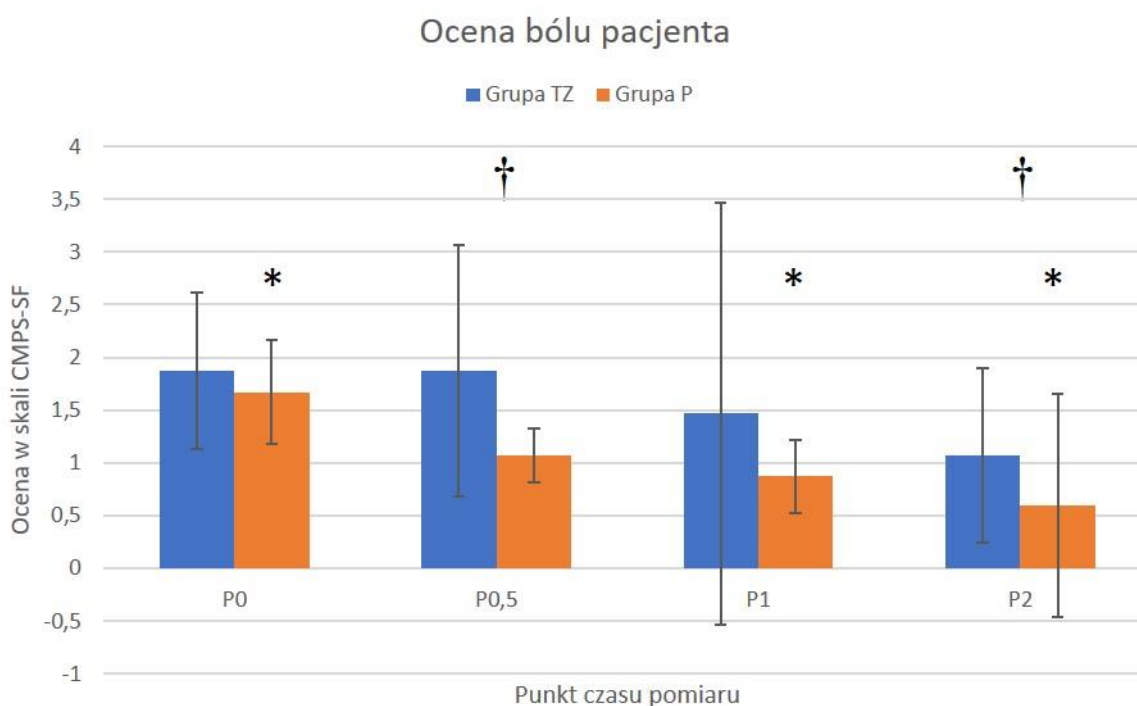
Pacjenci z grupy TZ w pierwszych dwóch punktach pomiaru otrzymali najwyższą liczbę punktów wynoszącą  $1,87 \pm 0,74$ pkt w punkcie P0 oraz  $1,87 \pm 1,19$ pkt w punkcie P0,5. Nie wykazano jednak statystycznie istotnych różnic w toku analizy w grupie TZ ( $p > 0,05$ ).



Najwyższą liczbę punktów w ocenie bólu pacjenci grupy P otrzymali w punkcie pomiaru P0 i wynosiła ona  $1,67 \pm 0,49$ pkt. Nie zmienia to faktu, iż nie obserwowano silnych reakcji bólowych, przy których wymagana by była natychmiastowa analgezja. Podczas analizy statystycznej wyników grupy P wykazano istotne różnice w punktach P1 ( $p = 0,04$ ) oraz P2 ( $p = 0,0008$ ) w odniesieniu do punktu P0.

Pacjenci grupy TZ otrzymali wyższą liczbę punktów w skali CMPS-SF w każdym punkcie pomiaru. Średni wynik w grupie TZ wynosił  $1,57 \pm 0,33$ pkt podczas gdy w grupie P wynosił  $1,05 \pm 0,39$ pkt. Podczas analizy różnic między grupami w poszczególnych punktach czasowych wykazano statystycznie istotną różnicę w punkcie czasowym P0,5 ( $p = 0,006$ ) oraz P2 ( $p = 0,045$ ). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w pozostałych punktach pomiaru.

Wyniki oceny bólu obu grup zestawiono na ryc. 14.



Ryc. 14 Wykres średnich wartości punktowych w ocenie bólu pacjenta w poszczególnych punktach pomiaru. \* - statystycznie istotne różnice pomiędzy punktem bazowym i odpowiednim punktem czasowym, † - statystycznie istotna różnica pomiędzy odpowiednimi punktami czasowymi.

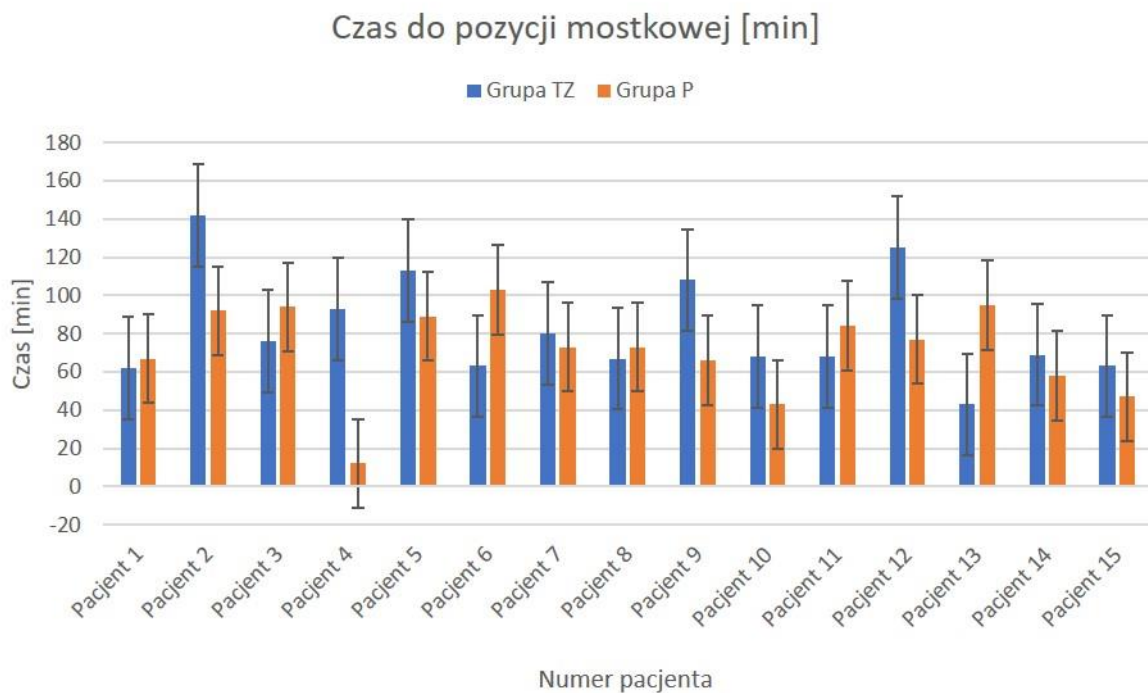
### 5.2.3. Czas wybudzania się pacjentów

Czas wybudzania się pacjentów mierzony był w minutach pomiędzy godziną zakończenia podawania gazów anestetycznych i/lub wlewu ciągłego z tiletaminą z zolazepamem a powrotem do pozycji mostkowej. Drugim mierzonym czasem był powrót do

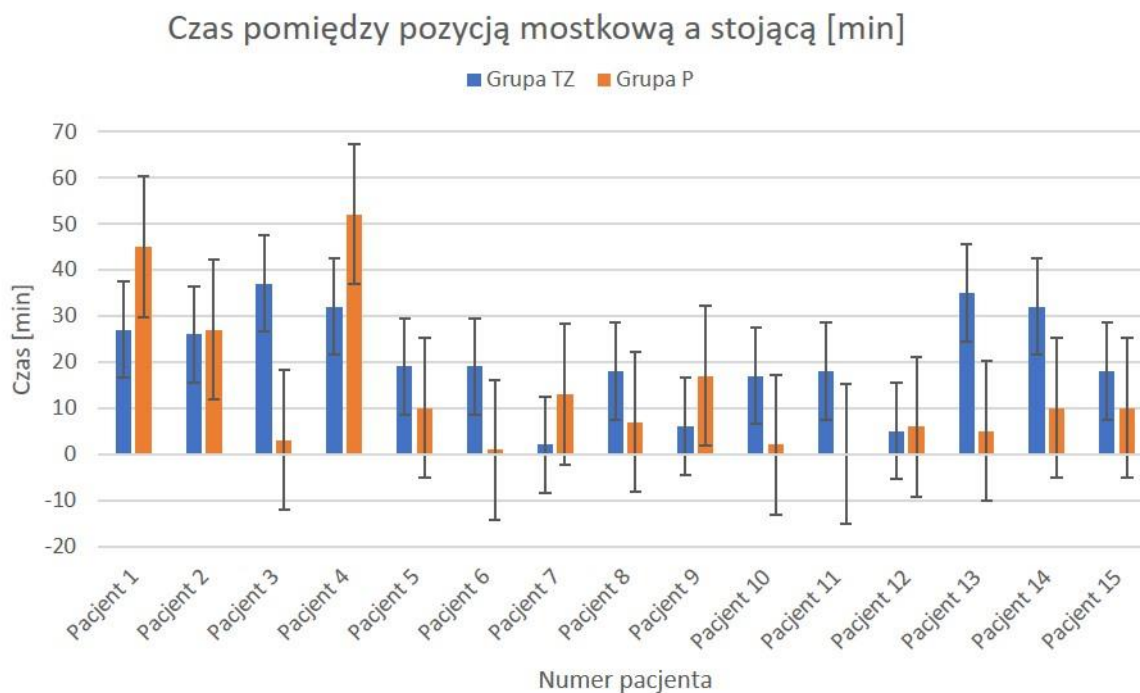
pozycji stojącej od momentu zakończenia podawania gazów anestetycznych i/lub wlewu ciągłego z tiletaminy z zolazepamem. Zapisywano również czas pomiędzy powrotem do pozycji mostkowej a wstawaniem pacjentów.

Średni czas do uzyskania pozycji mostkowej w grupie TZ wynosił  $82,66 \pm 26,67$  min, podczas gdy w grupie P wynosił on  $71,53 \pm 23,31$  min. Czas pomiędzy pozycją mostkową a wstaniem zwierzęcia w grupie TZ wynosił średnio  $20,73 \pm 10,47$  min a całkowity czas od końca znieczulenia ogólnego do wstania wyniósł średnio  $101,8 \pm 21,69$  min. Dla porównania w grupie P czasy te wynosiły odpowiednio  $13,86 \pm 15,18$  min oraz  $85,4 \pm 19,92$  min.

Podczas analizy statystycznej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między czasem powrotu do pozycji mostkowej pomiędzy grupami P i TZ ( $p = 0,25$ ). Wykazano natomiast istotną różnicę między czasem od pozycji mostkowej do wstania pomiędzy grupami ( $p = 0,04$ ).



**Ryc. 15** Wykres średniego czasu powrotu poszczególnych pacjentów do pozycji mostkowej od końca znieczulenia ogólnego.



**Ryc. 16** Wykres średniego czasu pomiędzy pozycją mostkową a stojącą u poszczególnych pacjentów.

#### 5.2.4. Czas znieczulenia i czas procedury chirurgicznej

Średni czas trwania znieczulenia liczony od podania indukcji do momentu zamknięcia dopływu gazów anestetycznych w grupie TZ wynosił  $78,40 \pm 13,46$  min, natomiast w grupie P  $68,73 \pm 17,36$  min..

Średni czas trwania procedury chirurgicznej od momentu pierwszego nacięcia skalpelem do czasu założenia ostatniego szwu w grupie TZ wynosił  $57,67 \pm 13,03$  min, podczas gdy w grupie P czas ten wynosił  $50,33 \pm 17,37$  min..

## 6. Dyskusja

Technika znieczulenia zbilansowanego to takie połączenie leków, w którym każdy z nich jest dopełniającą całością komponentą. Ich synergizm ma zapewnić stabilność znieczulenia a każdy osobno ma zapewniać jedną lub więcej składowych tego procesu jak np. działanie przeciwbólowe, sen czy relaksacja mięśni (Lumb i wsp., 2007; Grimm, Lamont, Tranquilli, 2011; Duke, 2013). Podejście to, jak wspomniano wcześniej, pozwala obniżyć dawki leków znieczulenia ogólnego i zmniejszyć możliwość występowania potencjalnych efektów ubocznych zapewniając dobrą jakość znieczulenia (Ilkiw, 1999). Techniki znieczuleń wciąż ewoluują jednak proste znieczulenia dożylnie są standardowo i często używane, również pod postacią ciągłego wlewu dożylnego (CRI) lub infuzji o zmiennej prędkości wlewu leków (VRI) a zależy to od wymaganego modelu (Joubert, Keller, Du Plessis, 2004; Musk i wsp., 2005).

W przedstawionych badaniach zaproponowano model znieczulenia PIVA oparty na połączeniu anestezji dysocjacyjnej połączonej z anestezją inhalacyjną. Propozycja ta wynika z potrzeby poszukiwania nowych, bezpieczniejszych i bardziej wydajnych protokołów znieczulenia. Oznacza to stworzenie takiego modelu znieczulenia ogólnego, który zapewni stabilność hemodynamiczną i oddechową pacjenta a okres wybudzenia oraz rekonwalescencja przebiegać będą bez komplikacji. Proponowany protokół zakłada obniżenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne co również przyczyni się do ochrony środowiska poprzez obniżenie ich emisji do środowiska zewnętrznego.

W badaniach Pereira i wsp. zaproponowano protokół znieczulenia ogólnego u psów z wykorzystaniem kombinacji tiletamina – zolazepam podawanych w ciągłym wlewie dożylnym po wcześniejszej premedykacji z wykorzystaniem acepromazyny (Pereira i wsp., 2019). Zwierzęta w powyższym doświadczeniu nie były poddawane żadnym zabiegom operacyjnym jednak stopień analgezji oceniany był na podstawie podskórnej stymulacji elektrycznej. Wyniki tych badań sugerują, że przy zastosowaniu w protokole tylko mieszaniny tiletamina – zolazepam, wskazane jest uzupełnienie komponenty analgetycznej. Interesującym jest fakt wykorzystania takiego schematu premedykacji, biorąc pod uwagę zalecenia producenta mówiące o tym, iż połączenie kombinacji tiletamina – zolazepam z lekami z grupy fenotiazynopodobnych jest niewskazane. Jest to spowodowane efektem wazodylatacyjnym z jednoczesną depresją mięśnia sercowego. Nie zmienia to faktu, że

istnieją badania wykorzystujące takowe połączenia z powodzeniem (Fieni F., 1989; Lacerda, Sampaio, Nunes, 2010). W badaniach własnych postanowiono podążyć za radą producentów i do premedykacji wykorzystano dexmedetomidynę. Wybór ten podyktowany był zaletami  $\alpha$ -2-agonisty tj. zapewnienie silnego uspokojenia i wstępnej analgezji, redukcja ilości leków anestetycznych niezbędnych do osiągnięcia warunków operacyjnych (Young i wsp., 1990; Ewing i wsp., 1993; Hammond, England, 1994), zapewnienie działania przeciwbólowego (Pypendop, Verstegen, 1994) i obecność specyficznego antagonisty, umożliwiającego szybkie odwrócenie działania  $\alpha$ -2 agonisty (Bartram i wsp., 1994).

W badaniach własnych zastosowano dawkę 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  powierzchni ciała zwierzęcia (i.m.). Była to dawka wystarczająca do uzyskania dobrej jakości uspokojenia zwierzęcia w przeciągu maksymalnie 15 min od podania iniekcji domięśniowej.

Podana w premedykacji deksmedetomidyna poprzez selektywne oddziaływanie na receptory  $\alpha$ -2 adrenergiczne wywołuje zmiany w układzie sercowo-naczyniowym opisywane jako dwufazowy wpływ na naczynia krwionośne. W pierwszej fazie następuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi z odruchowym obniżeniem liczby uderzeń serca na minutę. Następnie dochodzi do ustępowania efektu skurczu naczyń obwodowych a w efekcie do spadku ciśnienia tętniczego. (Murrell, Hellebrekers, 2005). Dokumentowana jest także obecność łagodnej do silnej bradykardii (Kuusela i wsp., 2003; Barletta i wsp., 2011; Dent i wsp., 2019). W prezentowanych badaniach własnych po 20-30 minutach od iniekcji domięśniowej deksmedetomidyny rejestrowano bradykardię  $< 70$  bpm. U jednego pacjenta w grupie kontrolnej zanotowano bradykardię  $< 40$  bpm, która wzrosła w kolejnych 5 minutach do wartości  $> 50$  bpm. Należy zaznaczyć, że na powyższe wyniki HR mogły wpływać leki podane w indukcji znieczulenia. Nie jest to jednak stan zagrażający życiu pacjenta.

Dawki połączenia tiletamina - zolazepam, zalecane przez producenta, do indukcji znieczulenia ogólnego drogą dożylną wahają się u psów w przedziale 5-10 mg/kg m.c.. W publikacjach rozpiętość ta mieści się w przedziale 2-20 mg/kg m.c. i.v. (Hellyer i wsp., 1989; Pablo i Bailey, 1999; Savvas i wsp., 2005; Krimins i wsp., 2012; Gómez-Villamandos i wsp., 2013; Pattanapon, Bootcha i Petchdee, 2018; Pereira i wsp., 2019). W badaniach własnych indukcję znieczulenia ogólnego przeprowadzono z zastosowaniem dawki 1mg/kg m.c. i.v. co było wystarczające do łagodnej indukcji wszystkich pacjentów grupy TZ. W przypadku podaży domięśniowej efekt indukcyjny obserwowany był w okresie do 7 minut

od iniekcji (Pablo i Bailey, 1999; Krimins, Ko, Weil i Payton, 2012). Po podaniu dożylnym kombinacji tiletamina - zolazepam efekt zauważalny był do 1 minuty od podaży (Hellyer i wsp., 1989; Gómez-Villamandos i wsp., 2013; Pereira i wsp., 2019). Intubacja pacjentów jest możliwa zarówno po podaży domięśniowej jak i dożylnej a czas możliwości wykonania tej procedury zależny jest od drogi podania. Po domięśniowym podaniu leku intubacja możliwa była w przeciągu 5-7 minut od iniekcji (J. C. H. Ko i wsp., 2007), natomiast po dożylnym podaniu kombinacji leków intubacja możliwa była po kilkudziesięciu sekundach (Hellyer i wsp., 1989; Pereira i wsp., 2019). Czas ten pokrywa się z osiągniętymi wynikami w badaniach własnych.

W prezentowanych badaniach indukcja znieczulenia oceniana była na podstawie możliwości zaintubowania pacjenta. Ponieważ znieczulenie indukowane anestetykami dysocjacyjnymi nie znosi odruchów powiekowego, rogówkowego, gardłowego (School of Veterinary Medicine, College of Medical and Health Sciences, Wollega University, Nekemte, Ethiopi i wsp., 2018) niemożliwa jest ocena indukcji znieczulenia na ich podstawie. Niemniej jednak, podczas przeprowadzonych badań u wszystkich zwierząt doszło do zniesienia odruchu rogówkowego, powiekowego oraz gardłowego w czasie do 1 minuty od momentu podaży dożylnej 1 mg/kg m.c. tiletaminę z zolazepamem. Intubacja była możliwa po zastosowaniu powyższej dawki w przeciągu 2 minuty od podania dożylnego u wszystkich pacjentów grupy TZ. Można również stwierdzić, że premedykacja z głębokim poziomem sedacji pozwala obniżyć dawkę kombinacji tiletamina - zolazepam podawanych w celu indukcji znieczulenia ogólnego do dawki 1 mg/kg m.c..

Po podaniu anestetyku w ciągu 1 minuty ustępowały odruchy powiekowy i rogówkowy. W obu grupach bezproblemowa intubacja była możliwa w przeciągu 2 minut od indukcji znieczulenia ogólnego. Nie odnotowano epizodów ekscytacji lub pobudzenia u pacjentów z obu grup.

Większość publikacji donosi o wywołaniu przez mieszaninę tiletamina - zolazepam hipowentylacji u psów (Pablo i Bailey, 1999; J. C. H. Ko i wsp., 2007; Pereira i wsp., 2019) lub braku zmian w liczbie oddechów (Lacerda, Sampaio i Nunes, 2010). Istnieją również doniesienia o zwiększeniu liczby oddechów w stosunku do parametrów wyjściowych, po zastosowaniu dawki dożylnej w wysokości 5 mg/kg m.c. (Hampton i wsp., 2019). Kwon i wsp. porównali natomiast liczbę oddechów po podaniu kombinacji tiletamina - zolazepam jako pojedynczy lek oraz w kombinacjach z ksylazyną i medetomidyną. Wynikiem ich badań

jest stwierdzenie braku zmiany ilości oddechów na minutę po podaniu samego anestetyku dysocjacyjnego, natomiast obniżenie tej wartości w przypadku kombinacji z  $\alpha$ -2 agonistami (Jang i wsp., 2004). Z powyższych publikacji wnioskować można, iż zmiany w parametrach oddechowych zależne są od drogi podania, dawki oraz kombinacji z innymi lekami. W prezentowanych badaniach w grupie TZ zanotowano depresję oddechową od 5 minuty po indukcji znieczulenia ogólnego poprzez dożylnie podanie kombinacji tiletamina - zolazepam w dawce 1 mg/kg m.c. W przeciwieństwie do grupy P, gdzie takowego zjawiska nie obserwowano. Po 5 minutach od indukcji znieczulenia ogólnego w obu grupach wdrażano wentylację mechaniczną a pacjenci byli farmakologicznie wyłączani oddechowemu poprzez podanie fentanylu w dawce 2  $\mu$ g/kg m.c. i.v.. Wybór ten podyktowany był procedurą chirurgiczną tj. ovariohisterektomią lub ovariectomią z/bez gastropexji metodą laparoskopową. Najczęściej wybieranym gazem do insuflacji jest dwutlenek węgla ( $\text{CO}_2$ ) (Chui, Gin i Oh, 1993). Jednakże gaz ten może być wchłaniany przez unaczynienie jamy brzusznej co zwiększa zawartość  $\text{CO}_2$  we krwi krążącej. Nadwyżka stężenia gazu we krwi musi zostać usunięta drogą inhalacyjną (Mullett i wsp., 1993). Postępowanie anestetyczne może samoistnie spowolnić eliminację  $\text{CO}_2$  poprzez depresję ośrodka oddechowego z tego powodu wentylacja mechaniczna jest niezbędna w celu utrzymania wartości dwutlenku węgla w końcowo-wydechowym powietrzu najbliższej normy (Duke, Steinacher i Remedios, 1996). Podczas zabiegów, jama brzuszna pacjentów wypełniana była  $\text{CO}_2$  do ciśnienia w granicach 8-15 mmHg. Wentylacja mechaniczna prowadzona była w trybie kontrolowanej objętości (Volume Control Ventilation, VCV) a objętość powietrza wtłaczanego określana była na podstawie ciężaru pacjenta i wynosiła 10 ml/kg m.c.. W trakcie znieczulenia zarówno w grupie I jak i II, objętość jak i ilość oddechów na minutę podlegały zmianom związanym z koniecznością utrzymania wartości końcowego stężenia  $\text{CO}_2$  w wydychanym powietrzu najbliższej wartości referencyjnych. Dlatego też niemożliwą jest ocena parametrów oddechowych przeprowadzonych w tym badaniu.

Kapnometria jest jednym ze standardów monitoringu prawidłowej wentylacji pacjenta podczas znieczulenia (Pang i wsp., 2007; Muir i Hubbell, 2014). Kapnografia i kapnometria są efektywnymi narzędziami umożliwiającymi detekcję hipowentylacji (Neto i wsp., 2002).

W dostępnej literaturze istnieją doniesienia oceniające wpływ mieszaniny tiletamina - zolazepam na stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu ( $\text{EtCO}_2$ ). Krimins i wsp. użyli połączenia deksmedetomidyna – butorfanol – tiletamina – zolazepam w iniekcji

domięśniowej. Wynikiem ich pracy jest stwierdzenie, iż EtCO<sub>2</sub> znacząco wzrasta w ciągu 5 minuty od iniekcji z maksymalną wartością około 65 mmHg w 20 minucie. Ponadto zmniejszeniu uległa objętość oddechowa (Krimins, Ko, Weil i Payton, 2012). W innych badaniach oceniono wpływ podania domięśniowego tiletaminy z zolazepamem w dawce 5 mg/kg m.c. oraz połączenie butorfanol – tiletamina – zolazepam i.m.. Wartość dwutlenku węgla była oceniona na podstawie pobranej próbki krwi tętniczej. Nie zaobserwowano u tych pacjentów zmian wartości dwutlenku węgla we krwi i wszystkie znajdowały się w granicach normy tj. 35-45 mmHg. Co więcej, u żadnego z pacjentów nie wystąpił bezdech (J. C. H. Ko i wsp., 2007). Podobne wyniki otrzymano w badaniach Hampton i wsp., gdzie u jednego z pacjentów po indukcji dożylniej za pomocą mieszaniny tiletamina - zolazepam, wystąpił bezdech, natomiast u pozostałych nie występowały odchylenia EtCO<sub>2</sub> od parametrów referencyjnych (Hampton i wsp., 2019). W przedstawionych badaniach końcowe stężenie dwutlenku węgla mierzone było w strumieniu bocznym. Ze względu na rodzaj zabiegu tj. metodę laparoskopową, w której dochodzi do wypełnienia jamy brzusznej gazem (CO<sub>2</sub>), EtCO<sub>2</sub> wzrasta szybciej niż w przypadku zabiegów na otwartej jamie brzusznej ze względu na możliwość absorpcji gazu przez naczynia krwionośne jamy brzusznej (Duke, Steinacher i Remedios, 1996). Parametry oddechowe nie były zmieniane do czasu rozpoczęcia insuflacji i wzrostu EtCO<sub>2</sub> powyżej wartości 55 mmHg. Poprzez zmianę w objętości oddechowej oraz liczbie oddechów starano się utrzymać prawidłową wentylację minutową oraz utrzymać EtCO<sub>2</sub> na poziomie poniżej 55 mmHg, czyli dozwolonej hiperkapnii. Po zestawieniu wyników liczby oddechów wraz z parametrami dwutlenku węgla, można stwierdzić, iż aby utrzymać dwutlenek węgla w grupie TZ na poziomie < 55mmHg pacjenci nie wymagali większej liczby oddechów niż 14/min.. Inaczej sytuacja przedstawiała się w grupie P, gdzie pacjenci wymagali oddechów na poziomie 15-16/min, aby utrzymać EtCO<sub>2</sub> poniżej 55mmHg. Wzrost wartości stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu w 70 minucie badania spowodowany był chwilowym bezdechem obserwowanym po wyłączeniu wentylacji mechanicznej. Przez cały okres badania nie było problemów z utrzymaniem wartości EtCO<sub>2</sub> u wszystkich pacjentów obu grup.

Wpływ tiletaminy i zolazepamu na układ sercowo – naczyniowy był przedmiotem badań wielu naukowców. Dostępne w literaturze wyniki są bardzo rozbieżne i zależne od drogi podania anestetyku, kombinacji leków podanych a także dawki. W badania Hampton i wsp. ilość uderzeń serca na minutę wzrosła znacząco prowadząc do tachykardii po podaniu dożylnie dawki 5 mg/kg m.c. (Hampton i wsp., 2019). Podobne wyniki obserwowano



w badaniach Hellyer i wsp., w których po 3 różnych dawkach kombinacji tiletamina - zolazepam (6,6; 13,2; 19,8 mg/kg m.c.) podanych dożylnie, zanotowano wzrost częstości akcji serca w porównaniu do parametrów wyjściowych (Hellyer i wsp., 1989). W badaniach przeprowadzonych przez Gómez-Villamandos i wsp. połączono niską dawkę tiletaminę z zolazepamem z romifidyną. W badaniach tych nie zaobserwowano zmian w częstości uderzeń serca w porównaniu z parametrami wyjściowymi (Gómez-Villamandos i wsp., 2013). Istnieją również badania nad połączeniem kombinacji tiletamina - zolazepam z ksylazyną oraz tramadolem, które wykazały przejściową tachykardię w pierwszych minutach znieczulenia ogólnego wywołanego iniekcją domięśniową. Po około 10 minutach od iniekcji, HR powrócił do wartości wyjściowych lub nieco poniżej (Lu i wsp., 2014). Można zatem wnioskować, że dodatek  $\alpha$ -2 agonisty do protokołu znieczulenia opartego na kombinacji tiletamina - zolazepam pozwala na utrzymanie częstości uderzeń serca na minutę na poziomie stabilnym z delikatną przejściową tachykardią w pierwszych 10 minutach znieczulenia. W badaniach własnych w grupie TZ obserwowano spadek liczby uderzeń serca na minutę praktycznie przez cały okres trwania badania z wyraźnym obniżeniem w 10 minucie. Można domniemywać, że obserwowany efekt spowodowany był nałożeniem się czasu maksymalnego stężenia deksmedetomidyny i jej najsilniejszego działania. Dodatkowo efekt spadku parametrów HR może być potęgowany przez użycie fentanylu, który powoduje zależną od dawki bradykardię (Arndt, Mikat i Parasher, 1984; Andreoni i Lynne Hughes, 2009). Ze względu na chronotropowe działanie tiletaminę podobne do ketaminy, w badaniach własnych, spodziewano się wzrostu ilości uderzeń serca na minutę (Haskins, Farver i Patz, 1985; Ko, Fox i Mandsager, 2001; J. C. H. Ko i wsp., 2007). Efektu takiego w grupie TZ nie zaobserwowano. W badaniach przedstawionych przez Dashko i wsp. przy użyciu ksylazyny z kombinacją tiletamina - zolazepam w subklinicznych dawkach, zaobserwowano spadek częstości pracy serca (Dashko, Tarasevich i Melnik, 2020). Badania Dashko i wsp. oraz wyniki badań własnych mogą prowadzić do wniosku, że zastosowanie subklinicznych dawek tiletaminę i zolazepamu nie przyczynia się do zmiany częstości pracy serca ze względu na powyżej wspomniany brak przełamania działania innych leków depresyjnie wpływających na częstość pracy serca. Przyczyną wyższych wartości HR w grupie P może być użycie wyższego stężenia isofluranu co pokrywa się z doniesieniami Keegan i wsp. oraz Steffey i wsp. (Steffey i Howland Jr, 1977; Keegan i Greene, 1993). Nie zmienia to faktu, iż w obu grupach pacjenci byli stabilni pod względem powyższego parametru i nie wymagali dodatkowej interwencji farmakologicznej.

Na wszystkich etapach znieczulenia ogólnego, począwszy od premedykacji, poprzez indukcję do utrzymania, stosowane leki wywierają wpływ na parametry hemodynamiczne pacjenta. Jednym z elementów decydującym o wyniku znieczulenia jest ciśnienie tętnicze krwi. Powszechnie znane jest działanie leków z grupy  $\alpha$ -2 agonistów wspomniane wcześniej. Ich podanie powoduje początkowo wzrost ciśnienia tętniczego w efekcie aktywacji receptorów  $\alpha$ -2 adrenergicznych w naczyniach obwodowych (Murrell i Hellebrekers, 2005). Co więcej, czas trwania hipertensji wydaje się być zależnym od dawki ponieważ dowiedziono, iż dawki powyżej 20  $\mu$ g/kg m.c. powodowały wydłużenie czasu podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi połączone ze zwiększeniem oporu naczyniowego na obwodzie (Kuusela i wsp., 2000). W przypadku kombinacji tiletamina - zolazepam ciśnienie tętnicze krwi oraz systemowy opór naczyniowy indukowany przez tę kombinację scharakteryzowany jest jako dwufazowy spadek ciśnienia tętniczego krwi z postępującym wzrostem po iniekcji dożylniej u psów i kotów (Peter Hellyer i wsp. 1989; P. Hellyer i wsp. 1988). Wykazano również, że późniejsze nadciśnienie tętnicze wynikać może z bezpośredniej stymulacji OUN w połączeniu ze zwiększonym napięciem układu współczulnego. Takie działanie doprowadza do uwalniania katecholamin z miejsc magazynowania, zapobiegając jednocześnie ich zwrotnej absorpcji do zakończeń nerwów zazwojowych. Dodatkowo, istnieje hipoteza mówiąca o depresyjnym wpływie kombinacji tiletamina – zolazepam na aktywność nerwu błędnego co prowadzi do uwolnienia reniny i zwiększenia ilości wapnia wewnątrzkomórkowego. (Nedergaard, 1973; Tanaka i Pettinger, 1974; McGrath, MacKenzie i Millar, 1975; Millar, 1976; Wright, 1982). Ten skomplikowany mechanizm u pacjentów klinicznych skutkuje początkowym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi z następowym jego wzrostem.

W badaniach własnych zastosowano tiletaminę z zolazepamem po wcześniejszej premedykacji zwierząt z wykorzystaniem  $\alpha$ -2 agonisty. W grupie TZ nie obserwowano efektu dwufazowej zmiany ciśnienia tętniczego krwi. SAP, MAP, DAP utrzymywały się w granicach wartości referencyjnych. W badaniach własnych zastosowanie dawki 1 mg/kg kombinacji TZ w indukcji nie powodowało wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Dodatkowo wlew ciągły połączenia tiletamina - zolazepam w dawce 1 mg/kg/h nie przyczyniał się do wzrostu ciśnienia tętniczego. W badaniach widoczny jest liniowy spadek przez cały okres trwania znieczulenia, jednak wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego są w górnych granicach normy (Ratajczak and Treter, 2002).

W grupie P nie obserwowano w parametrach wyjściowych wyższego ciśnienia natomiast podobnie jak w grupie TZ obserwowano tendencję spadkową przez cały okres trwania znieczulenia do wartości wskazujących na hipotensję (Ratajczak i Treter, 2002). Co ciekawe SAP, MAP, DAP utrzymywały się na niższym poziomie niż w przypadku grupy TZ co prowadzi do wniosku, że kombinacja tiletamina - zolazepam podawane w ciągłym wlewie utrzymują parametry hemodynamiczne na wyższym, lecz stabilnym poziomie nie prowadząc do stanu hipotensji.

Hipotermia u psów jest częstą komplikacją znieczulenia ogólnego i definiowane jest jako obniżenie temperatury wewnętrznej ciała poniżej 37°C (Oncken, Kirby i Rudloff, 2001; Pottie i wsp., 2007). Jedną z przyczyn utraty ciepła jest redystrybucja przepływu krwi pod wpływem wielu standardowo używanych leków jak np. gazy anestetyczne czy propofol (Matsukawa i wsp., 1995; Leslie i Sessler, 2003). Udowodniono również, że izofluran indukuje rozszerzenie naczyń krwionośnych (Bernard i wsp., 1990; Malan Jr i wsp., 1995; Mutoh i wsp., 1995) Efekt ten przełamuje fizjologiczne mechanizmy termoregulacji polegające na wazokonstrykcji, co prowadzi do przepływu dużej ilości ciepła na obwód i natychmiastową jego utratę (Pottie i wsp., 2007). W przypadku przedstawianych badań własnych spadek temperatury wewnętrznej ciała spowodowany był zarówno działaniem leków iniekcyjnych (deksmedetomidyna, fentanyl, tiletamina - zolazepam) jak i gazów anestetycznych. Wpływ połączenia tiletamininy i zolazepamu na temperaturę wewnętrzną psów nie był obiektem badań naukowców. W dostępnej literaturze pojawiają się doniesienia, stwierdzające że kombinacja tiletamina - zolazepam może prowadzić do hipotermii związanej z miorelaksacją (Lin i wsp., 1993) co jest spójne z otrzymanymi wynikami badań własnych. Krimins i wsp. w swoich badaniach nie zanotowali spadku temperatury poniżej 37°C (Krimins, Ko, Weil i Payton, 2012). W badaniach tych nie wykonywano żadnych zabiegów chirurgicznych co mogło mieć wpływ na wyniki.

Dodatkowym czynnikiem przyczyniającym się do obniżenia temperatury wewnętrznej ciała jest insuflacja jamy brzusznej dwutlenkiem węgla. Wypełnienie jamy brzusznej gazem o temperaturze około 30°C oraz niewątpliwie pewien nacisk na naczynia powoduje również zaburzenia regulacji temperatury wewnętrznej ciała. Badania pokazują, że insuflacja gazem o przepływie 10 l/min powoduje spadek temperatury wewnętrznej ciała o 0,8°C w ciągu 3h (Bessell i wsp., 1995). Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane, można stwierdzić, że zastosowana kombinacja leków oraz insuflacja jamy brzusznej dwutlenkiem węgla prowadzi

do spadku temperatury wewnętrznej lub hipotermii. Niezbędnym zatem jest dogrzewanie pacjenta i stała kontrola temperatury ciała.

Saturacja, czyli wysycenie hemoglobiny krwi tlenem to istotny parametr, który można uzyskać w sposób mało inwazyjny przez założenie klipsa z czujnikiem podczerwieni m.in. na język zwierzęcia. Naukowcy prowadzący badania nad połączeniem tiletamina - zolazepam wraz z innymi kombinacjami leków, dokonywali również pomiaru saturacji. W żadnym z badań nie stwierdzono negatywnego wpływu tiletaminy z zolazepamem na wartość saturacji (Krimins, Ko, Weil i Payton, 2012; Lu i wsp., 2014; Hampton i wsp., 2019). W publikacji Ko i wsp. stwierdzili, że obniżenie saturacji nie jest spowodowane hipowentylacją pacjentów, ale może wynikać z mechanizmu działania  $\alpha$ -2 agonisty. W przypadku przytoczonych badań podana była medetomidyna, która nasila wazokonstrykcje obwodową i spadek stopnia natlenowania krwi żyłnej poprzez zwiększoną utratę tlenu przez tkanki (J. Ko i wsp., 2007).

W prezentowanych badaniach własnych nie zaobserwowano spadku saturacji mogącego świadczyć o hipoksemii. Wyniki saturacji były zdecydowanie wyższe w przypadku grupy P i oscylowały na granicy 99%. W przypadku grupy TZ zaobserwowano nieznaczny spadek saturacji w 10 oraz 30 minucie. Nie miało to większego znaczenia klinicznego. Warto jednak wspomnieć, że w 30 minucie spadek saturacji może być skorelowany z insuflacją i nałożeniem się na siebie efektów działania.

Założeniem badań własnych była ocena możliwości zmniejszenia zapotrzebowania na gazy anestetyczne. W dostępnej literaturze nie jest zalecane powtarzanie dawek anestetyku dysocjacyjnego jakim jest tiletamina ze względu na pogorszenie się okresu wybudzania (Pablo i Bailey, 1999). Tylko nieliczni autorzy oceniali wpływ CRI z TZ na jakość znieczulenia (Lopez i wsp., 2004; Pereira i wsp., 2019). Brak natomiast badań nad możliwościami zmniejszenia zapotrzebowania na gazy anestetyczne podczas znieczulenia ogólnego z wykorzystaniem ciągłego wlewu dożylnego z użyciem kombinacji tiletamina - zolazepam. W badaniach własnych założono, że wystarczające do podtrzymania znieczulenia ogólnego będzie osiągnięcie wartości MAC na poziomie 0,2. Uzyskane wyniki pokazują jednoznacznie, że możliwe jest obniżenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne w schemacie znieczulenia PIVA z wykorzystaniem wlewu ciągłego z tiletaminy i zolazepamu do poziomu wdychanego anestetyku do wartości 0,4% aby osiągnąć wartość na poziomie 0,2 MAC. Przy takich wartościach pacjenci podczas badań nie wykazywali żadnych odruchów z pola operacyjnego oraz nie wykazywali reakcji bólowych.

W badaniach porównano zapotrzebowanie na gazy anestetyczne prezentowanego protokołu ze standardowym znieczuleniem inhalacyjnym (grupa P). W grupie P zapotrzebowanie na gazy anestetyczne było zdecydowanie wyższe niż w przypadku grupy TZ. Wartości w grupie P mieściły się w przedziale 1,4 – 1,8% anestetyku wdychanego, aby osiągnąć wartość rzędu 1,0 MAC.

Zmniejszenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne przyczynia się także do ochrony środowiska poprzez zmniejszenie emisji gazów anestetycznych do atmosfery.

Okres anestezji kończy się okresem wybudzania, który jest różny po zastosowaniu różnych protokołów anestetycznych. Badaniami, które skupiły się w głównej mierze na wybudzaniu są te przeprowadzone przez Hampton i wsp.. Ich wyniki mówią jasno, że indukcja znieczulenia kombinacją tiletamina - zolazepam w dawce 5 mg/kg podaną dożylnie a następnie podtrzymanie znieczulenia gazem anestetycznym nie powodowała komplikacji w okresie poanestetycznym. Pacjenci nie wymagali również żadnego leczenia ratunkowego i wszyscy powrócili do świadomości i pozycji stojącej w czasie < 2h (Hampton, Riebold i Mandsager, 2019). Wspomniani autorzy stwierdzają również, że po indukcji znieczulenia ogólnego propofolem lub alfaxalonem proces wybudzania jest łagodniejszy a ekstubacja bardziej przewidywalna w czasie. (Hampton, Riebold i Mandsager, 2019). W innych badaniach oceniono okres wybudzania po podaniu domięśniowym tiletaminą z zolazepamem w kombinacji z butorfanolem lub butorfanolem i medetomidyną (J. C. H. Ko i wsp., 2007). Ogólną jakość wybudzania w grupie tiletamina – zolazepam – butorfanol oceniono niżej niż grupę z dodatkiem medetomidyny. Ponadto stwierdzono, iż podanie atipamezolu 60 minut po iniekcji medetomidyny nie skróciło ogólnego czasu powrotu do pozycji stojącej. Dodatkowo, w grupie tiletamina – zolazepam – butorfanol pacjenci wykazywali objawy dysocjacyjne jak potrząsanie głową czy nadmierne oblizywanie (J. C. H. Ko i wsp., 2007). W przypadku przedstawianych badań własnych tylko u jednego zwierzęcia pojawiły się objawy podobne do halucynacji tj. wokalizacja, ślinotok, oderwanie od rzeczywistości niespokojne ruchy głową. Najprawdopodobniej wpływ miał również temperament zwierzęcia. Pies w trakcie zgłoszenia do kliniki był mocno podekscytowany i widocznie związany z właścicielem. Odsobnienie w klatce w trakcie okresu wybudzania mogło nasilić jego objawy lękowe.

Przeprowadzone przez Hellyer i wsp. badania na trzech różnych dawkach połączenia tiletamina - zolazepam podanych dożylnie, pokazują zależność dawki do jakości okresu wybudzania pacjenta. Okres poanestetyczny oceniony był jako „dobry” (w trzystopniowej

skali: dobry, słaby, zły) po dawce 6,6 mg/kg a czas powrotu do pozycji mostkowej był krótszy niż po pozostałych dawkach. W grupie z dawką 13,2 mg/kg był jeden pacjent, którego okres wybudzania oceniono jako „zły” oraz 2 pacjentów ocenionych jako „słaby”. Co ciekawe po dawce najwyższej tj. 19,8 mg/kg nie było pacjenta ze „złym” okresem wybudzania, jednak większość wybudzała się „słabo” (Hellyer i wsp., 1989). Ciężko zestawiać z tymi wynikami badania własne, ze względu na podaż zupełnie innych dawek. Dawka TZ podana we wlewie ciągłym nie zbliża się do wartości podanej w powyższym badaniu. Niemniej jednak, według literatury okres wybudzania po stałej infuzji anestetyku powinien być gwałtowny i z objawami dysocjacji. Nie odnotowano takiego okresu wybudzania u większości pacjentów biorących udział w badaniach własnych. W dostępnej literaturze znaleźć można badania przedstawiające okres wybudzania pacjentów po zastosowaniu połączenia tiletamina – zolazepam – deksmedetomidyna – butorfanol po podaniu domięśniowym. W powyższych badaniach jakość wybudzania pacjentów, pomimo iż trwało ono średnio 118 minut (od iniekcji do pozycji mostkowej), oceniony został jako łagodny (Krimins, Ko, Weil i Payton, 2012). Może to sugerować, że zastosowanie deksmedetomidyny i butorfanolu z tiletaminą i zolazepamem może poprawiać jakość okresu wybudzania pacjentów ze znieczulenia ogólnego. Powyższe wnioski pozostają w zgodzie z wynikami badań własnych, w których okres poanestetyczny oceniano na łagodny u 14/15 pacjentów z grupy TZ.

W literaturze dostępne są również doniesienia o przeciwnych wynikach oceny jakości okresu poanestetycznego w badaniach Cullen i wsp. stwierdzono obecność burzliwego okresu wybudzania pacjentów po dawce 3 mg/kg domięśniowo. U zwierząt obserwowano kołysanie głową, wokalizacje, ślinotok oraz drgawki mięśniowe czy rolowanie języka (Cullen i Reynoldson, 1997). Dawka ta była zbliżona do całkowitej dawki tiletminy z zolazepamem, którą otrzymali pacjenci grupy TZ w prezentowanych badaniach. Inna jednak była droga podania oraz postępowanie przedanestetyczne co jeszcze bardziej nas przekonuje do pozytywnego wpływu dexmedetomidyny na okres wybudzania u pacjentów, u których zastosowano tiletaminę i zolazepam.

Podsumowując wszystkie powyższe informacje, możemy stwierdzić, iż podanie tiletminy z zolazepamem w proponowanym protokole PIVA w większości przypadków nie powoduje pogorszenia jakości okresu wybudzenia pacjentów. Należy jednak zapewnić im spokojne i ciemniejsze miejsce, które nie będzie wywoływać u nich stresu. Jak pokazały

badania własne, temperament zwierzęcia może mieć wpływ na okres poanestetyczny dlatego z uważnością należy monitorować pacjentów nadmiernie podekscytowanych przed znieczuleniem.

Ocena bólu i zapobieganie temu zjawisku jest przedmiotem wielu badań na świecie. Anestezjolodzy szukają idealnych rozwiązań, aby uniknąć uczucia bólu a tym samym dyskomfortu i cierpienia u swoich pacjentów. Istnieją zatem skale oceny bólu, które umożliwiają ocenę natężenia bólu a tym samym jego skuteczne zwalczanie. Musimy jednak brać pod uwagę wielowymiarowość objawów bólowych tj. zmian fizjologicznych, behawioralny czy emocjonalnych (Hernandez-Avalos i wsp., 2019). Systemy oceny bólu u zwierząt podzielone zostały na:

- subiektywne lub jednowymiarowe

- obiektywne lub wielowymiarowe

Pierwsze z nich oceniają zmiany behawioralne lub fizjologiczne, podczas gdy obiektywne skupiają w sobie oba aspekty (Hernandez-Avalos i wsp., 2019). Można zatem stwierdzić, że wielowymiarowe protokoły oceny bólu są dokładniejsze, gdyż biorą pod uwagę większą ilość możliwych objawów bólowych. Wśród nich znajdziemy takie skale jak Glasgow Composite Measuring Pain Scale (Holton i wsp., 2001; Reid i wsp., 2007), University of Melbourne Pain Scale (Firth i Haldane, 1999), Colorado State University Feline and Canine Acute Pain (Hernandez-Avalos i wsp., 2019) czy Botucatu University Pain Scale (Brondani, Luna i Padovani, 2011). Podejmując się wyboru odpowiedniego protokołu oceny bólu należy brać pod uwagę jego przydatność w zaplanowanych badaniach. W przypadku prezentowanego doświadczenia wybrano uproszczoną formę skali Glasgow, która spełnia cechy praktyczności i precyzuje punktację niezbędną do uznania, że zwierzę wymaga leczenia przeciwbólowego (Reid i wsp., 2007; Hernandez-Avalos i wsp., 2019). Całkowity wynik w tej skali wynosi od 0 – 20, gdzie 0 to brak a 20 to najsilniejszy ból. Jeżeli wynik wynosi  $> 5$ , konieczne było zastosowanie analgezji ratunkowej (Reid i wsp., 2007).

W prezentowanych badaniach własnych w obu grupach, zwierzęta nie wymagały analgezji ratunkowej z wyjątkiem jednego pacjenta z grupy TZ. Pacjent ten wykazywał silne reakcje bólowe podczas oceny, w związku z czym po 1h od zakończenia znieczulenia ogólnego wymagane było podanie leków przeciwbólowych. Niemniej jednak obiektywna ocena pacjenta była utrudniona przez silne objawy dysocjacyjne zatem możliwym jest, iż nie

wymagał on analgezji ratunkowej. Ponadto porównanie obu grup wykazało, iż pacjenci grupy P otrzymywali mniejszą ilość punktów przez cały okres obserwacji poanestetycznej niż pacjenci grupy TZ. Spodziewano się również wzrostu punktacji wraz z upływem czasu jednak zjawiska tego nie zaobserwowano. Większa część pacjentów w pierwszych 30 minutach obserwacji była w silnej sedacji co oznaczało ocenę 2 w skali CMPS-SF tj. obojętny i nie reagujący na otoczenie. Zmieniało się to wraz ze zmniejszaniem się sedacji pacjenta i w 30 minucie pacjenci oceniani byli na 1punkt tj. cichy. Ciekawym jest również brak zainteresowania raną pooperacyjną u wszystkich pacjentów obu grup w ciągu 2h obserwacji. Większość pacjentów ignorowała ranę/bolesną okolicę a u kilku pacjentów wystąpiło chwilowe spoglądanie w kierunku rany bez chęci lizania jej.

Podsumowując porównywane w badaniach protokoły (TZ i P) były one wystarczające do zapewnienia komfortu pacjenta i braku odczucia bólu pooperacyjnego w okresie znieczulenia ogólnego oraz obserwacji. Proponowany protokół PIVA ze względu na połączenie komponentów analgetycznych tj. tiletamina, metamizol, fentanyl jest dobrym w efekcie analgetycznym biorąc pod uwagę rodzaj zabiegu i jego czas do zapewnienia komfortu pacjentom minimum 2h po zabiegu. Dalsze badania na temat długości działania analgetycznego wyżej wymienionego połączenia są wskazane. Oceniany protokół zapewnia stabilność hemodynamiczną pacjenta w okresie trwania znieczulenia ogólnego. Proponowany protokół PIVA z wykorzystaniem wlewu ciągłego z kombinacji tiletamina - zolazepam w proponowanych dawkach jest w mojej ocenie możliwym do wykorzystania w innych procedurach chirurgicznych.



## 7. Wnioski

1. Analiza parametrów monitoringu wentylacyjnego, hemodynamicznego oraz temperatury wewnętrznej ciała pozwala stwierdzić, że badany protokół znieczulenia w schemacie PIVA pozwala na utrzymanie stabilnych i prawidłowych wartości w/w parametrów.
2. Indukcja znieczulenia była bardzo dobra, przebiegała bezproblemowo i w szybkim czasie uzyskiwano zamierzony efekt. W trakcie podtrzymania znieczulenia ogólnego nie występowały żadne komplikacje z powodu podania ciągłego wlewu dożylnego z wykorzystaniem tiletaminy z zolazepamem. Wybudzanie się pacjentów było procesem przebiegającym bez objawów dysocjacyjnych u zwierząt i ocenione było jako spokojne.
3. Zastosowanie wlewu ciągłego z wykorzystaniem mieszaniny tiletamina - zolazepam wpływa znacząco na obniżenie zapotrzebowania pacjenta na gazy anestetyczne (MAC).
4. Oceniany protokół znieczulenia zbilansowanego jest przydatny do zabiegów laparoskopowych w obrębie jamy brzusznej. Zaleca się wentylację mechaniczną podczas w/w zabiegów z uwzględnieniem możliwości technicznych i wykorzystaniem badanego protokołu znieczulenia ogólnego.

## 8. Streszczenie

W pracy oceniono protokół zbilansowanego znieczulenia u psów z wykorzystaniem niskich dawek tiletamin i zolazepamu podawanych w ciągłym wlewie dożylnym. W badaniach własnych wykorzystano 30 psów, pacjentów Katedry i Kliniki Chirurgii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, podzielonych na dwie grupy po 15 osobników w każdej (grupa badana – TZ oraz grupa kontrolna – P). W grupie TZ, do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego wykorzystano kombinację tiletamina - zolazepam, odpowiednio w bolusie i ciągłym wlewie. Wyniki zestawiono ze standardowo wykorzystywanym protokołem znieczulenia ogólnego inhalacyjnego z wykorzystaniem indukcji propofolem i podtrzymania izofluranem. Zwierzęta obu grup poddane były zabiegom ovariohisterektomii lub ovariectomii z lub bez gastropeksji metodą laparoskopową. W obu grupach zarejestrowano czas intubacji pacjenta oraz parametry kardiovaskularne, oddechowe, temperaturę wewnętrzną ciała i zapotrzebowanie na gazy anestetyczne. Oceniono również wpływ kombinacji TZ na jakość wybudzania pacjentów analizując stopień sedacji (skala „Sedation Assesment”) oraz poziom bólu pacjentów (skala CMPS-SF) w okresie poanestetycznym.

Indukcję znieczulenia ogólnego z wykorzystaniem połączenia tiletamina – zolazepam oceniono jako bardzo dobrą. Liczba oddechów kontrolowana była przez anestezjologa w celu utrzymania stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu na poziomie najbardziej zbliżonym do prawidłowego. Liczba uderzeń serca na minutę u pacjentów grupy TZ od 10 minuty była niższa od grupy P do końca trwania znieczulenia. Ciśnienie tętnicze krwi w grupie TZ było wyższe przez cały czas trwania procedury niż w grupie P. Temperatura wewnętrzna ciała wykazywała tendencję spadkową w obu grupach, przy czym niższe wartości rejestrowane były w grupie TZ. W grupie TZ wykazano znaczące obniżenie zapotrzebowania na gazy anestetyczne.

Okres poanestetyczny przebiegał w większości przypadków spokojnie i oceniony był jako dobry w przypadku obu grup. W ciągu 2h od zakończenia zabiegu, wszystkie zwierzęta były przytomne, świadome, bez problemu przyjmowały pozycję stojącą i przemieszczały się. Większość zwierząt obu grup nie wykazywała silnych objawów bólowych wymagających podania analgezji ratunkowej.

Podsumowując, protokół częściowego znieczulenia dożylnego z wykorzystaniem niskich dawek tiletminy z zolazepamem oraz niskiego stężenia gazów anestetycznych, zapewnia prawidłowy poziom znieczulenia, stabilność parametrów śródzabiegowych oraz dobry okres poanestetyczny. Oceniany protokół jest przydatny do zabiegów laparoskopowych w obrębie jamy brzusznej oraz przyczynia się do obniżenia zapotrzebowania na gazy anestetyczne.

## 9. Abstract

The study assessed a protocol of balanced anesthesia in dogs with the use of low doses of tiletamine and zolazepam administered by continuous intravenous infusion. In our study, 30 dogs were used, divided into two groups of 15 animals each (study group - TZ and control group - P). All of them were patients of the Department and Clinic of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences. In the TZ group, the combination of tiletamine – zolazepam was used for induction and maintenance of general anaesthesia in a bolus and continuous infusion, respectively. The results were compared to a standard protocol for general inhalation anesthesia using propofol induction and isoflurane maintenance. The animals of both groups underwent ovariohysterectomy or ovariectomy with or without laparoscopic gastropexy. In both groups, the patient's intubation time as well as cardiovascular and respiratory parameters, internal body temperature, and demand for anesthetic gases were recorded. The effect of the combination of TZ on the quality of patients' awakening was also assessed by analyzing the degree of sedation ("Sedation Assessment" scale) and the level of pain (CMPS-SF scale) in the post-anesthetic period.

The induction of general anesthesia with the use of the tiletamine – zolazepam combination was assessed as very good. The number of breaths was controlled by the anesthetist to maintain the carbon dioxide concentration in the exhaled air at the level closest to the normal level. The heartbeats per minute in the TZ group from 10 minutes were lower than in the P group until the end of anesthesia. Blood pressure in the TZ group was higher throughout the duration of the procedure than in the P group. The internal body temperature showed a decreasing trend in both groups, with lower values recorded in the TZ group. In the TZ group, a significant reduction in the demand for anesthetic gases was demonstrated.

The post-anesthetic period was calm in most cases and was assessed as good in both groups. Within 2 hours from the end of the procedure, all animals were conscious, took a standing position, and moved without any problems. Most of the animals of both groups did not show severe pain symptoms requiring emergency analgesia.

In summary, the protocol of partial intravenous anesthesia with the use of low doses of tiletamine with zolazepam and low concentration of anesthetic gases ensures the correct level of anesthesia, stability of intraoperative parameters and a good post-anesthetic period. The

evaluated protocol is useful for laparoscopic procedures within the abdominal cavity and contributes to the reduction of the demand for anesthetic gases.

## 10. Piśmiennictwo

1. Andreoni, V., Lynne Hughes, J., 2009. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 523–531. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00490.x>
2. Arndt, J.O., Mikat, M., Parasher, C., 1984. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 61, 355–361.
3. Arrijo-Dechert, A., 1997. *Compendium of Veterinary Products*. North American Compendiums, Limited.
4. Artru, A.A., 1991. Intraocular pressure in anaesthetized dogs given flumazenil with and without prior administration of midazolam. *Canadian Journal of Anesthesia* 38, 408–414. <https://doi.org/10.1007/BF03007632>
5. Barletta, M., Austin, B.R., Ko, J.C., Payton, M.E., Weil, A.B., Inoue, T., 2011. Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238, 1159–1167. <https://doi.org/10.2460/javma.238.9.1159>
6. Bartram, D., Diamond, M., Tute, A., Trafford, A., Jones, R., 1994. Use of medetomidine and butorphanol for sedation in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 35, 495–498.
7. Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V.M., Penn, W.S., Sargent, B., Spelts, K., 2011. AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47, 377–385.
8. Bernard, J.-M., Wouters, P.F., Doursout, M.-F., Florence, B., Chelly, J.E., Merin, R.G., 1990. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 72, 659–662.
9. Berry, S.H., 2015. Analgesia in the perioperative period. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 45, 1013–1027.
10. Bessell, J.R., Karatassas, A., Patterson, J.R., Jamieson, G.G., Maddern, G.J., 1995. Hypothermia induced by laparoscopic insufflation: A randomized study in a pig model. *Surgical Endoscopy* 9. <https://doi.org/10.1007/BF00190083>

11. Brock, N., 1997. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia, 3rd ed. Canadian Veterinary Journal 38, 456.
12. Brondani, J.T., Luna, S.P.L., Padovani, C.R., 2011. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. American Journal of Veterinary Research 72, 174–183.
13. Caulkett, N.A., Cattet, M.R., Cantwell, S., Cool, N., Olsen, W., 2000. Anesthesia of wood bison with medetomidine-zolazepam/tiletamine and xylazine-zolazepam/tiletamine combinations. Canadian Veterinary Journal 41, 49–53.
14. CHEN, G., ENSOR, C.R., BOHNER, B., 1969. The pharmacology of 2-(ethylamino)-2-(2-thienyl)-cyclohexanone· HCl (CI-634). Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 168, 171–179.
15. Chui, P., Gin, T., Oh, T., 1993. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. Anaesthesia and Intensive Care 21, 163–171.
16. Cording, C.J., DeLuca, R., Camporese, T., Spratt, E., 1999. A fatality related to the veterinary anesthetic telazol. Journal of Analytical Toxicology 23, 552–555.
17. Corsen, G., Miyasaka, M., Domino, E.F., 1968. Changing Concepts in Pain Control During Surgery: Dissociative Anesthesia With CI-581 A Progress Report. Anesthesia & Analgesia 47, 746–758.
18. Cullen, L.K., Reynoldson, J.A., 1997. Effects of tiletamine/zolazepam premedication on propofol anaesthesia in dogs. Veterinary Records 140, 363–366. <https://doi.org/10.1136/vr.140.14.363>
19. Dashko, D., Tarasevich, V., Melnik, O., 2020. Experimental and clinical justification of male orchidectomy under local anesthesia in combination with xylazine and subanesthetic doses of zoletil. Presented at the E3S Web of Conferences, EDP Sciences.
20. Dent, B.T., Aarnes, T.K., Wavreille, V.A., Lakritz, J., Lerche, P., KuKanich, B., Riccó Pereira, C.H., Bednarski, R.M., 2019. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. American Journal of Veterinary Research 80, 969–975. <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.10.969>
21. Donaldson, L., 1989. Testing low doses of intravenous Telazol in canine practice. Veterinary Medicine 84, 1202–1207.

22. Duke, T., 2013. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 54, 276.
23. Duke, T., Steinacher, S.L., Remedios, A.M., 1996. Cardiopulmonary Effects of Using Carbon Dioxide for Laparoscopic Surgery in Dogs. *Veterinary Surgery* 25, 77–82. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1996.tb01381.x>
24. Duke-Novakovski, T., Vries, M. de, Seymour, C., 2016. *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. British Small Animal Veterinary Association.
25. Ewing, K., Mohammed, H., Scarlett, J., Short, C.E., 1993. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 54, 294–299.
26. Fieni F., 1989. The use of the tiletamine-zolazepam combination by intravenous injection in dog anaesthesia. *The Veterinary Record* Vol.4 (3), 148–50.
27. Firth, A.M., Haldane, S.L., 1999. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 651–659.
28. Fujikawa, D.G., 2019. Starting ketamine for neuroprotection earlier than its current use as an anesthetic/antiepileptic drug late in refractory status epilepticus. *Epilepsia* 60, 373–380.
29. Gelatt, K.N., Gelatt, J.P., Plummer, C., 2011. *Veterinary Ophthalmic Surgery-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
30. Ghaffari, M.S., Rezaei, M.A., Mirani, A.H., Khorami, N., 2010. The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 13, 91–93.
31. Giordanetto, F., Karis, D., 2012. Direct AMP-activated protein kinase activators: a review of evidence from the patent literature. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 22, 1467–1477. <https://doi.org/10.1517/13543776.2012.743994>
32. Gómez-Villamandos, R.J., Martínez, C., Navarrete, R., Morgaz, J., Domínguez, J.M., López, I., Muñoz, P., Fernández, A., Granados, M.M., 2013. Romifidine and low doses of tiletamine-zolazepam in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, e40–e47. <https://doi.org/10.1111/vaa.12054>
33. Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., 2011. *Veterinary anesthesia and analgesia: second edition of Lumb and Jones*. John Wiley & Sons.
34. Guarda, I.F.M.S., Saad, W.A., de Arruda Camargo, L.A., 2007. Nitric Oxide and Angiotensin II Receptors Mediate the Pressor Effect of Angiotensin II: A Study in



- Conscious and Zoletil-Anesthetized Rats. *Anesthesia & Analgesia* 105, 1293–1297.  
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000282782.30891.c5>
35. Hahnenberger, R. W., 1976. Influence of cataleptoid anaesthetic agents on the intraocular pressure in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Acta Ophthalmologica (Copenh)* 54, 491–499. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1976.tb01279.x>
36. Hahnenberger, Rudolph W., 1976. Influence of various anesthetic drugs on the intraocular pressure of cats. *Albrecht von Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology* 199, 179–186. <https://doi.org/10.1007/BF02385214>
37. Hammond, R., England, G., 1994. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 21, 24–28.
38. Hampton, C.E., Riebold, T.W., LeBlanc, N.L., Scollan, K.F., Mandsager, R.E., Sisson, D.D., 2019a. Effects of intravenous administration of tiletamine-zolazepam, alfaxalone, ketamine-diazepam, and propofol for induction of anesthesia on cardiorespiratory and metabolic variables in healthy dogs before and during anesthesia maintained with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 80, 33–44. <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.1.33>
39. Hampton, C.E., Riebold, T.W., Mandsager, R.E., 2019b. Recovery characteristics of dogs following anesthesia induced with tiletamine-zolazepam, alfaxalone, ketamine-diazepam, or propofol and maintained with isoflurane. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254, 1421–1426. <https://doi.org/10.2460/javma.254.12.1421>
40. Hasiuk, M.M., Forde, N., Cooke, A., Ramey, K., Pang, D.S., 2014. A comparison of alfaxalone and propofol on intraocular pressure in healthy dogs. *Veterinary Ophthalmology* 17, 411–416.
41. Haskins, S., Farver, T.B., Patz, J., 1985. Ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 46, 1855–1860.
42. Hellyer, P., Muir, W.W., Hubbell, J.A., Sally, J., 1988. Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to cats. *Veterinary Surgery* 17, 105–110. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1988.tb00287.x>
43. Hellyer, P., Muir, W.W., Hubbell, J.A.E., Sally, J., 1989. Cardiorespiratory Effects of the Intravenous Administration of Tiletamine-Zolazepam to Dogs. *Veterinary Surgery* 18, 160–165. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1989.tb01063.x>

44. Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., Olmos-Hernandez, A., 2019. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine* 7, 43–54. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1680044>
45. Hofmeister, E.H., Mosunic, C.B., Torres, B.T., Ralph, A.G., Moore, P.A., Read, M.R., 2006. Effects of ketamine, diazepam, and their combination on intraocular pressures in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 67, 1136–1139. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.7.1136>
46. Hofmeister, E.H., Weinstein, W.L., Burger, D., Brainard, B.M., Accola, P.J., Moore, P.A., 2009. Effects of graded doses of propofol for anesthesia induction on cardiovascular parameters and intraocular pressures in normal dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 442–448. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00482.x>
47. Holton, L., Pawson, P., Nolan, A., Reid, J., Scott, E., 2001. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record* 148, 525–531.
48. Ilkiw, J.E., 1999. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 14, 27–37. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(99\)80024-3](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(99)80024-3)
49. Ilkiw, J.E., 1992. Other potentially useful new injectable anesthetic agents. *Veterinary Clinic North America Small Animal Practice* 22, 281–289. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(92\)50611-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(92)50611-8)
50. Itoh, T., Wakahara, S., Nakano, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., 2005. Effects of anesthesia upon 18F-FDG uptake in rhesus monkey brains. *Annals of Nuclear Medicine* 19, 373–7. <https://doi.org/10.1007/BF03027401>
51. Jang, H.-S., Kwon, Y.-S., Lee, M.-G., Jang, K.-H., 2004. The Effect of Tiletamine/Zolazepam (Zoletile®) Combination with Xylazine or Medetomidine on Electroencephalograms in Dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* 66, 501–507. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.501>
52. Jang, M., Park, S., Son, W., Jo, S., Hwang, H., Seo, K., Lee, I., 2015. Effect of tiletamine-zolazepam on the intraocular pressure of the dog. *Veterinary Ophthalmology* 18, 481–484. <https://doi.org/10.1111/vop.12237>

53. Johnson, T.V., Fan, S., Toris, C.B., 2008. Rebound tonometry in conscious, conditioned mice avoids the acute and profound effects of anesthesia on intraocular pressure. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 24, 175–185. <https://doi.org/10.1089/jop.2007.0114>
54. Joubert, K., 2009. Computer simulations of propofol infusions for total intravenous anaesthesia in dogs. *Journal of the South African Veterinary Association* 80, 2–9.
55. Joubert, K., Keller, N., Du Plessis, C., 2004. A retrospective case series of computer-controlled total intravenous anaesthesia in dogs presented for neurosurgery. *Journal of the South African Veterinary Association* 75, 85–89.
56. Keegan, R.D., Greene, S.A., 1993. Cardiovascular Effects of a Continuous Two-Hour Propofol Infusion in Dogs Comparison With Isoflurane Anesthesia. *Veterinary Surgery* 22, 537–543. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1993.tb00434.x>
57. Kim, H.-U., Park, C.-S., Jun, M., Jeong, S.-M., Kim, M.-C., 2007. Clinical antagonistic effect of atipamezole in cats anesthetized with tiletamine-zolazepam and medetomidine. *Journal of Veterinary Clinics* 24, 104–108.
58. Klockgether, T., Turski, L., Schwarz, M., Sontag, K.-H., Lehmann, J., 1988. Paradoxical convulsant action of a novel non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, tiletamine. *Brain Research* 461, 343–348. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90265-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90265-X)
59. Ko, J., Fox, S.M., Mandsager, R.E., 2001. Anesthetic effects of ketamine or isoflurane induction prior to isoflurane anesthesia in medetomidine-premedicated dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 37, 411–419.
60. Ko, J., Weil, A.B., Kitao, T., Payton, M.E., Inoue, T., 2007. Oxygenation in medetomidine-sedated dogs with and without 100% oxygen insufflation. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* 8, 51–60.
61. Ko, J.C., Abbo, L.A., Weil, A.B., Johnson, B.M., Payton, M., 2007. A comparison of anesthetic and cardiorespiratory effects of tiletamine-zolazepam-butorphanol and tiletamine-zolazepam-butorphanol-medetomidine in cats. *Veterinary Therapeutics* 8, 164–176.
62. Ko, J.C., Berman, A.G., 2010. Anesthesia in shelter medicine. *Topics in Companion Animal Medicine* 25, 92–97. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.03.001>
63. Ko, J.C.H., Payton, M., Weil, A.B., Kitao, T., Haydon, T., 2007. Comparison of Anesthetic and Cardiorespiratory Effects of Tiletamine–Zolazepam–Butorphanol and

- Tiletamine–Zolazepam–Butorphanol– Medetomidine in Dogs. *Veterinary Therapeutics* 8, 14.
64. Kovalcuka, L., Birgele, E., Bandere, D., Williams, D.L., 2013. The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. *Veterinary Ophthalmology* 16, 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2012.01015.x>
65. Krimins, R.A., Ko, J.C., Weil, A.B., Payton, M.E., 2012a. Evaluation of anesthetic, analgesic, and cardiorespiratory effects in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine–butorphanol–tiletamine–zolazepam or dexmedetomidine–tramadol–ketamine drug combinations. *American Journal of Veterinary Research* 73, 1707–1714. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.11.1707>
66. Krimins, R.A., Ko, J.C., Weil, A.B., Payton, M.E., Constable, P.D., 2012b. Hemodynamic effects in dogs after intramuscular administration of a combination of dexmedetomidine–butorphanol–tiletamine–zolazepam or dexmedetomidine–butorphanol–ketamine. *American Journal of Veterinary Research* 73, 1363–1370. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.9.1363>
67. Kuusela, E., Vainio, O., Short, C.E., Leppäluoto, J., Huttunen, P., Ström, S., Huju, V., Valtonen, A., Raekallio, M., 2003. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs: *Propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dogs*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 199–204. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00465.x>
68. Kuusela, Raekallio, Anttila, Falck, Molsa, Vainio, 2000. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 15–20. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x>
69. Lacerda, M., Sampaio, R., Nunes, T.C., 2010. Hematological and cardio-respiratory study in females dogs anesthetized with cetamine-s/xilazine and tiletamine/zolazepam submitted to ovariohysterectomy. *Bioscience Journal* 26, 913–918.
70. Leslie, K., Sessler, D.I., 2003. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 17, 485–498.
71. Lin, H.C., Thurmon, J.C., Benson, G.J., Tranquilli, W.J., 1993. Review: Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary*

- Pharmacology and Therapeutics 16, 383–418. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1993.tb00206.x>
72. Lin, H.C., Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Benson, G.J., Olson, W.A., 1991. Hemodynamic response of calves to tiletamine-zolazepam-xylazine anesthesia. *American Journal of Veterinary Research* 52, 1606–1610.
73. Lopez, M., Jimenez, J., Martin, M., Uson, J., Perez, E., Esquerria, L., 2004. Tiletamine-Zolazepam anesthesia in horses: repeated dose versus continuous infusion. *Revue de Médecine Vétérinaire* 155, 197–204.
74. Lu, D.-Z., Jiang, S., Yu, S.-M., Fan, H.-G., 2014. A Comparison of Anesthetic and Cardiorespiratory Effects of Tiletamine-Zolazepam/Xylazine and Tiletamine-Zolazepam/Xylazine/Tramadol in Dogs. *Pakistan Veterinary Journal* 34.
75. Lumb, W.V., Tranquilli, W.J., Jones, E.W., Thurmon, J.C., Grimm, K.A., 2007. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Blackwell.
76. Malan Jr, P.T., DiNardo, J.A., Isner, J.R., Frink Jr, E.J., Goldberg, M., Fenster, P.E., Brown, E.A., Depa, R., Hammond, L.C., Mata, H., 1995. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 83, 918–928.
77. Matsukawa, T., Sessler, D.I., Sessler, A.M., Schroeder, M., Ozaki, M., Kurz, A., Cheng, C., 1995. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 82, 662–673.
78. McGrath, J.C., MacKenzie, J.E., Millar, R.A., 1975. Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation. *British Journal of Anaesthesia* 47, 1141–1147.
79. Millar, R., 1976. Proceedings: On the mechanism and occurrence of cardiovascular stimulation by ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 48, 268b–268b.
80. Momosaki, S., Hatano, K., Kawasumi, Y., Kato, T., Hosoi, R., Kobayashi, K., Inoue, O., Ito, K., 2004. Rat-PET study without anesthesia: Anesthetics modify the dopamine D1 receptor binding in rat brain. *Synapse* 54, 207–213. <https://doi.org/10.1002/syn.20083>
81. Muir, W.W., Hubbell, J.A., 2014. *Handbook of Veterinary Anesthesia-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
82. Mullett, C., Viale, J.P., Sagnard, P.E., Miellet, C.C., Ruynat, L.G., Counioux, H.C., Motin, J.P., Boulez, J.P., Dargent, D.M., Annat, G.J., 1993. Pulmonary CO<sub>2</sub>

- elimination during surgical procedures using intra-or extraperitoneal CO<sub>2</sub> insufflation. *Anesthesia and analgesia* 76, 622–626.
83. Murrell, J.C., Hellebrekers, L.J., 2005. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 117–127. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x>
  84. Musk, G.C., Pang, D.S., Beths, T., Flaherty, D.A., 2005. Target-controlled infusion of propofol in dogs—evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Veterinary Record* 157, 766–770.
  85. Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H., Matsunaga, S., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Sasaki, N., 1995. Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 57, 1007–1013.
  86. Nedergaard, O.A., 1973. Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *European Journal of Pharmacology* 23, 153–161.
  87. Nejamkin, P., Cavilla, V., Clause, M., Landivar, F., Lorenzutti, A.M., Martínez, S., Del Sole, M.J., Martín-Flores, M., 2020. Sedative and physiologic effects of tiletamine–zolazepam following buccal administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22, 108–113.
  88. Neto, F.J.T., Carregaro, A.B., Mannarino, R., Cruz, M.L., Luna, S.P., 2002. Comparison of a sidestream capnograph and a mainstream capnograph in mechanically ventilated dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1582–1585.
  89. Oncken, A.K., Kirby, R., Rudloff, E., 2001. Hypothermia in critically ill dogs and cats. *Compendium on Continuing Education in Small Animal Practice* 23.
  90. Pablo, L.S., Bailey, J.E., 1999. Etomidate and Telazol. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 29, 779–792. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(99\)50060-0](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(99)50060-0)
  91. Pang, D., Hethy, J., Caulkett, N.A., Duke, T., 2007. Partial pressure of end-tidal CO<sub>2</sub> sampled via an intranasal catheter as a substitute for partial pressure of arterial CO<sub>2</sub> in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17, 143–148. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2007.00213.x>

92. Pattanapon, N., Bootcha, R., Petchdee, S., 2018. The effects of anesthetic drug choice on heart rate variability in dogs. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research* 5, 485. <https://doi.org/10.5455/javar.2018.e303>
93. Pavlidou, K., Savvas, I., Moens, Y.P., Vasilakos, D., Raptopoulos, D., 2013. The effect of four anaesthetic protocols for maintenance of anaesthesia on trans-diaphragmatic pressure in dogs. *PloS One* 8, e75341.
94. Pelissier, T., Infante, C., Constandil, L., Espinosa, J., Lapeyra, C.D., Hernández, A., 2008. Antinociceptive effect and interaction of uncompetitive and competitive NMDA receptor antagonists upon capsaicin and paw pressure testing in normal and monoarthritic rats. *Pain* 134, 113–127. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.011>
95. Pereira, S.A.R.S., Henrique, F.V., Medeiros, L.K.G., Silva, J.K.C., Goes, A.B., Vaz, A.F.M., Souza, A.P., Nóbrega Neto, P.I., 2019. Anesthetic quality and cardiovascular and respiratory effects of continuous intravenous infusion of tiletamine-zolazepam in bitches. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 39, 214–220. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5827>
96. Popik, P., Hołuj, M., Kos, T., Nowak, G., Librowski, T., Sałat, K., 2017. Comparison of the Psychopharmacological effects of tiletamine and ketamine in rodents. *Neurotoxicity Research* 32, 544–554.
97. Pottie, R., Dart, C., Perkins, N., Hodgson, D., 2007. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Australian Veterinary Journal* 85, 158–162. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2007.00128.x>
98. Price, T.J., Dussor, G., 2013. AMPK: An emerging target for modification of injury-induced pain plasticity. *Neuroscience Letters* 557 Pt A, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.06.060>
99. Pypendop, B., Verstegen, J., 1994. A comparison of the sedative and analgesic effects of buprenorphine in combination with acepromazine, midazolam or medetomidine in dogs. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 21, 15–20.
100. Pypendop, B.H., Ilkiw, J.E., 2005. The Effects of Intravenous Lidocaine Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats: Anesthesia & Analgesia 100, 97–101. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000139350.88158.38>
101. Ratajczak, K., Treter, T., 2002. Ciśnienie Tętnicze Psów - Wskaźnik Hemodynamiki i Poziomu Znieczulenia. *Medicina Veterinaria* 1, 5–19.

102. Reid, J., Nolan, A., Hughes, J., Lascelles, D., Pawson, P., Scott, E., 2007. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anima Welfare-Potters Bar Then Wheathampstead*- 16, 97.
103. Saha, D.C., Saha, A.C., Malik, G., Astiz, M.E., Rackow, E.C., 2007. Comparison of cardiovascular effects of tiletamine–zolazepam, pentobarbital, and ketamine–xylazine in male rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 46, 74–80.
104. Savvas, I., Plevraki, K., Raptopoulos, D., Koutinas, A.F., 2005. Blood gas and acid–base status during tiletamine/zolazepam anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 94–100. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00177.x>
105. School of Veterinary Medicine, College of Medical and Health Sciences, Wollega University, Nekemte, Ethiopi, Dugassa, J., Fromsa, A., Department of Clinical Studies, College of Veterinary Medicine and Agriculture, Addis Ababa University, Bishoftu, Ethiopia, 2018. Review on Dissociative Anaesthetics and Compatible Drug Combinations in Veterinary Clinical Practice. *Veterinary Medicine Open Journal* 3, 21–30. <https://doi.org/10.17140/VMOJ-3-129>
106. Shi, X.-X., Yin, B.-S., Yang, P., Chen, H., Li, X., Su, L.-X., Fan, H.-G., Wang, H.-B., 2016. Xylazine Activates Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Pathway in the Central Nervous System of Rats. *PloS One* 11, e0153169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153169>
107. Short, C.E., 1989. Talking about Telazol, Roundtable. *Vet. Med.* 84, 1–8.
108. Short, C.E., 1987. Principles and practice of veterinary anesthesia. Williams and Wilkins.
109. *Small Animal Clinical Pharmacology*, 2008. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2858-8.X5001-5>
110. Steffey, E., Howland Jr, D., 1977. Isoflurane potency in the dog and cat. *American Journal of Veterinary Research* 38, 1833–1836.
111. Su, L.-X., Shi, X.-X., Yang, P., Chen, H., Li, X., Fan, H.-G., Wang, H.-B., 2017. Effects of tiletamine on the adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway in the rat central nervous system. *Research in Veterinary Science* 114, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.03.011>



112. Tamminga, C., Tanimoto, K., Kuo, S., Chase, T., Contreras, P., Rice, K., Jackson, A., O'donohue, T., 1987. PCP-induced alterations in cerebral glucose utilization in rat brain: Blockade by metaphit, a PCP-receptor-acylating agent. *Synapse* 1, 497–504.
113. Tanaka, K., Pettinger, W.A., 1974. Renin release and ketamine-induced cardiovascular stimulation in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 188, 229–233.
114. Tracy, C., Short, C., Clark, B., 1988. Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol. *Veterinary medicine (USA)*.
115. Waelbers, T., Vermoere, P., Polis, I., 2009. Total intravenous anesthesia in dogs. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 10.
116. Wagner, M.C., Hecker, K.G., Pang, D.S.J., 2017. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Veterinary Research* 13, 110. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1027-2>
117. Won, H.-S., Lee, J.-Y., Jeong, S.-M., Lee, S.-J., Park, C.-S., Kim, M.-C., 2010. Antagonistic Effects of Flumazenil on Tiletamine-Zolazepam Induced Anesthesia in Dogs. *Journal of Veterinary Clinics* 27, 336–342.
118. Wright, M., 1982. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine [Anesthesia]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
119. Yanmaz, L.E., Dogan, E., Okur, S., Okumus, Z., Ersoz, U., 2016. Comparison of the effects of intranasal and intramuscular administrations of zolazepam–tiletamine combination on intraocular pressure in cats. *Veterinary ophthalmology* 19, 115–118.
120. Young, L., Brearley, J., Richards, D., Bartram, D., Jones, R., 1990. Medetomidine as a premedicant in dogs and its reversal by atipamezole. *Journal of Small Animal Practice* 31, 554–559.

## 11. Spis tabel

Tabela 1 .....	28
Tabela 2 .....	29

## 12. Spis rycin

Ryc. 1 Wykres średniego czasu intubacji poszczególnych pacjentów.....	31
Ryc. 2 Wykres średniej liczby oddechów na minutę w grupach TZ i P. ....	32
Ryc. 3 Wykres średniej liczby uderzeń serca na minutę w poszczególnych punktach czasowych .....	34
Ryc. 4 Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia skurczowego w poszczególnych punktach czasowych.....	35
Ryc. 5 Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia rozkurczowego w poszczególnych punktach czasowych.....	36
Ryc. 6 Wykres średnich wartości średniego ciśnienia tętniczego w poszczególnych punktach czasowych .....	38
Ryc. 7 Wykres średnich wartości stężenia dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu w poszczególnych punktach czasowych .....	39
Ryc. 8 Wykres średnich wartości temperatury wewnętrznej ciała w poszczególnych punktach czasowych .....	41
Ryc. 9 Wykres średnich wartości tętniczego ciśnienia rozkurczowego w poszczególnych punktach czasowych.....	42
Ryc. 10 Wykres średnich wartości stężenia anestetyku wdychanego w poszczególnych punktach czasowych.....	45
Ryc. 11 Wykres średnich wartości stężenia anestetyku wydychanego w poszczególnych punktach czasowych.....	45
Ryc. 12 Wykres średnich wartości minimalnej koncentracji anestetyku w pęcherzykach płucnych w poszczególnych punktach czasowych.....	46
Ryc. 13 Wykres średnich wartości punktowych w ocenie sedacji pacjenta w poszczególnych punktach pomiaru .....	48
Ryc. 14 Wykres średnich wartości punktowych w ocenie bólu pacjenta w poszczególnych punktach pomiaru .....	49

Ryc. 15 Wykres średniego czasu powrotu poszczególnych pacjentów do pozycji mostkowej od końca znieczulenia ogólnego. ....	50
Ryc. 16 Wykres średniego czasu pomiędzy pozycją mostkową a stojącą u poszczególnych pacjentów. ....	51