



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning - Department	
Eläinlääketeiteellinen tiedekunta		Kliinisen pieneläinlääketieteenlaitos	
Tekijä - Författare - Author			
Outi Järvillehto			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Induktioanesteetit koiralla			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Työn laji - Arbetets art - Level		Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages
Lisensiaatin tutkielma		4/2012	54
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
Anestesian induktiolla tarkoitetaan anestesian alussa annettavaa lääkettä tai lääkkeiden yhdistelmää, joka/jotka johtavat yleisanestesiaan. Anestesian induktio voidaan koiralla suorittaa käyttämällä inhalaatio- tai injektioanesteetteja tai näiden yhdistelmiä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarjota ajantasaista tietoa koirien anestesian induktioon käytetyistä injektioanesteeteista. Tarkempaan tarkasteluun on valittu seuraavat injektioanesteetit: propofoli, ketamiini, fentanyl, tiopentaali, etomidaatti ja alfaksaloni. Propofoli saa aikaan nopean ja tasaisen induktion ja aiheutunut tajuttomuus on lyhytaikainen. Propofolin yleisin haittavaikutus on apnea. Propofoli soveltuu käytettäväksi anestesian induktiossa ainoana anesteettina. Ketamiini kuuluu dissosiativisiin anesteetteihin ja se aiheuttaa nk. kataleptisen tilan lamaamalla aivojen NMDA-reseptoreja. Ketamiini säilyttää spontaanihengityksen ja pitää sydän- ja verenkiertoelimistön suhteellisen vakaana. Ketamiinin kanssa tulee käyttää sopivaa esilääkitystä tai ko-induktiota. Fentanyl on täysagonisti opioidi, jota käytetään pääasiassa kivunlievitykseen. Se sopii myös huonokuntoisen koiran anestesian induktioon. Fentanylin vaikutukset voidaan kumota antagonistilla. Etomidaatti on imidatsoli-johdannainen, joka säilyttää verenkiertojärjestelmän toiminnan vakaana, joten se soveltuu hyvin sydämen vajaatoiminnasta kärsiville koirille. Etomidaatin kanssa tulee käyttää esilääkitystä tai ko-induktiota, sillä se aiheuttaa myokloniaa. Tiopentaali on barbituraattijohdannainen, joka soveltuu nopeisiin induktioihin ja pääntraumasta tai kohtauksista kärsiville potilaille. Alfaksaloni on uusi, neurosteroideihin kuuluva lääkeaine. Se saa aikaan hyvän ja tasaisen induktion myös ilman esilääkitystä ja sen on todettu soveltuvan hyvin sairaiden ja huonokuntoisten potilaiden induktioon.			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
induktio, koira, propofoli, tiopentaali, ketamiini, etomidaatti, fentanyl, alfaksaloni			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s)			
Erja Kuusela, Juhana Honkavaara			

INDUKTIOANESTEETIT KOIRALLA

KIRJALLISUUSKATSAUS

Outi Järvilehto

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen pieneläinlääketieteen laitos

Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia

2012



Tiedekunta - Fakultet - Faculty		Osasto - Avdelning - Department	
Eläinlääketeellinen tiedekunta		Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author			
Outi Järvilehto			
Työn nimi - Arbetets titel - Title			
Induktioanesteetit koiralla			
Oppiaine - Läroämne - Subject			
Farmakologia ja toksikologia			
Työn laji - Arbetets art - Level	Aika - Datum - Month and year	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages	
Lisensiaatin tutkielma	4/2012	55	
Tiivistelmä - Referat - Abstract			
Anestesian induktiolla tarkoitetaan anestesian alussa annettavaa lääkettä tai lääkkeiden yhdistelmää, joka/jotka johtavat yleisanestesiaan. Anestesian induktio voidaan koiralla suorittaa käyttämällä inhalaatio- tai injektioanesteetteja tai näiden yhdistelmiä. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarjota ajantasaista tietoa koirien anestesian induktioon käytetyistä injektioanesteeteista. Tarkempaan tarkasteluun on valittu seuraavat injektioanesteetit: propofoli, ketamiini, fentanyl, tiopentaali, etomidaatti ja alfaksaloni. Propofoli saa aikaan nopean ja tasaisen induktion ja aiheutunut tajuttomuus on lyhytaikainen. Propofolin yleisin haittavaikutus on apnea. Propofoli soveltuu käytettäväksi anestesian induktiossa ainoana anesteettina. Ketamiini kuuluu dissosiativisiin anesteetteihin ja se aiheuttaa nk. kataleptisen tilan. Ketamiini säilyttää spontaanilihengityksen ja pitää sydän- ja verenkiertoelimistön suhteellisen vakaana. Ketamiinin kanssa tulee käyttää sopivaa esilääkitystä tai ko-induktiota. Fentanyl on täysagonisti opioideja, jota käytetään pääasiassa kivunlievitykseen. Se sopii myös huonokuntoisen koiran anestesian induktioon. Fentanylin vaikutukset voidaan kumota antagonistilla. Etomidaatti on imidatsoli-johdannainen, joka säilyttää verenkiertojärjestelmän toiminnan vakaana, joten se soveltuu hyvin sydämen vajaatoiminnasta kärsiville koirille. Etomidaatin kanssa tulee käyttää esilääkitystä tai ko-induktiota, sillä se aiheuttaa eksitaatioita ja myoklonusta. Tiopentaali on barbituraattijohdannainen, joka soveltuu nopeisiin induktioihin ja pääntraumasta tai kohtauksista kärsiville potilaille. Alfaksaloni on uusi, neurosteroideihin kuuluva lääkeaine. Se saa aikaan hyvän ja tasaisen induktion myös ilman esilääkitystä ja sen on todettu soveltuvan hyvin sairaiden ja huonokuntoisten potilaiden induktioon.			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords			
induktio, koira, propofoli, tiopentaali, ketamiini, etomidaatti, fentanyl, alfaksaloni			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited			
Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktor och ledare - Director and Supervisor(s)			
Outi Vainio, Erja Kuusela, Juhana Honkavaara			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	6
2.1 Mitä on induktio ja ko-induktio	6
2.1.1 Esilääkityksen vaikutus induktioon.....	7
2.1.2 Induktioaineet koiralla	7
2.2. Propofoli	8
2.2.1 Propofolin vaikutus koiran elimistöön.....	9
2.2.2 Propofolin käyttö induktiossa	11
2.2.2.1 Indikaatioita	11
2.2.2.2 Kontraindikaatioita.....	12
2.2.2.3 Esilääkityksen vaikutus	13
2.2.2.4 Ko-induktio	14
2.3 Ketamiini	15
2.3.1 Ketamiinin vaikutus koiran elimistöön.....	16
2.3.2 Ketamiinin käyttö induktiossa.....	18
2.3.2.1 Indikaatioita	18
2.3.2.2 Kontraindikaatioita.....	19
2.3.2.3 Esilääkityksen vaikutus	21
2.3.2.4 Ko-induktio	21
2.4. Fentanyl	22
2.4.1 Fentanyylin vaikutus koiran elimistöön.....	23
2.4.2 Fentanyylin käyttö induktiossa.....	24
2.4.2.1 Indikaatioita	25
2.4.2.2 Kontraindikaatioita.....	25
2.4.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio	26

2.5. Etomidaatti	26
2.5.1 Etomidaatin vaikutus koiran elimistöön	27
2.5.2 Etomidaatin käyttö induktiossa	28
2.5.2.1 Indikaatioita	28
2.5.2.2 Kontraindikaatioita.....	29
2.5.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio	30
2.6. Tiopentaali	30
2.6.1 Tiopentaalin vaikutus koiran elimistöön.....	31
2.6.2 Tiopentaalin käyttö induktiossa	32
2.6.2.1 Indikaatioita	33
2.6.2.2 Kontraindikaatioita.....	35
2.6.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio	36
2.7. Alfaksaloni	36
2.7.1 Alfaksalonin vaikutus koiran elimistöön	37
2.7.2 Alfaksalonin käyttö induktiossa	38
2.7.2.1 Indikaatioita ja kontraindikaatioita	38
2.7.2.2 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio	38
3 POHDINTA	39
3.1 Yleistä	39
3.2 Indikaatiot ja kontraindikaatiot.....	41
3.3 Esilääkitys ja ko-induktio.....	42
4 LÄHTEET	44
LIITE I – Induktioaineet sairaustiloittain.....	53
LIITE II – Annokset.....	55

1 JOHDANTO

Koirien anestesian induktioon käytetään useita eri lääkeaineita. Eri tilanteissa anestesia-aineilta vaaditaan erilaisia ominaisuuksia. Tämä koskee myös anestesian induktiota. Oikean anestesia-aineen käyttö saa aikaan turvallisemman ja miellyttävän anestesian, mutta edellyttää hyvää tuntemusta käytettyjen lääkeaineiden ominaisuuksista sekä niiden yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa.

Tämän liseniaatin tutkielman tarkoituksena on tehdä yhteenveto koirien anestesian induktiossa käytetyistä lääkeaineista. Tarkoituksena on kartoittaa, mikä aine soveltuu parhaiten mihinkin tilanteeseen ja milloin jotakin ainetta ei tulisi käyttää. Lisäksi tarkoituksena on kerätä tietoa näiden aineiden haitta- ja sivuvaikutuksista, sillä niillä voi olla vaikutusta anestesia-aineen valintaan.

Tarkoituksena on myös selvittää jonkin verran esilääkityksen vaikutusta induktioon ja induktioaineiden määrään. Esilääkitys valmistelee potilaan varsinaiseen anestesiaan ja sen tarpeeseen ja valintaan vaikuttavat useat eri seikat, kuten koiran tila, sairaus ja tehtävä toimenpide. Esilääkitys vaikuttaa myös induktioaineen annokseen. Hyödyntämällä oikealla tavalla esilääkityksen ja valitun anestesia-aineen yhteisvaikutuksia, saadaan aikaan potilaalle turvallinen ja miellyttävä anestesia. Tässä tutkielmassa tarkastellaan myös sitä milloin esilääkitys on ehdottomasti tarpeen ja mitä induktioaineita voi käyttää sellaisenaan ilman esilääkitystä. Tutkielmassa käydään läpi vain ne artikkelissa esiintyvät lääkkeet, joita Suomessa yleisesti käytetään, muut harvemmin tai ei ollenkaan Suomessa käytössä olevat esilääkkeet jäävät tämän tutkielman ulkopuolelle.

Inhalaatioanesteeteilla suoritettu induktio rajattiin tutkielman ulkopuolelle, sillä inhalaatioanesteetteja ei koirilla juurikaan käytetä induktioon maskin ja inhalaatioanesteetin epämiellyttävän hajun aiheuttaman stressin vuoksi. Vuodon sattuessa inhalaatioanesteetille altistuminen aiheuttaa työturvallisuusriskin leikkaussalissa työskenteleville ihmisille.

Kirjallisuuskatsauksessa viitataan pääasiassa koirilla tehtyihin tutkimuksiin, mutta mikäli riittävästi koiria koskevaa tutkimustietoa ei ole ollut saatavilla, lähteenä on käytetty myös muilla eläinlajeilla tai ihmisillä tehtyjä tutkimuksia. Nämä poikkeukset on kuitenkin aina mainittu erikseen.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Mitä on induktio ja ko-induktio

Anestesian induktiolla tarkoitetaan vaihetta, joka alkaa nukutuksen aloittamisesta ja loppuu riittävän nukutussyvyyden alkuun (Nienstedt ym. 2002). Yleisanestesialla tarkoitetaan tilaa, jossa eläin on täysin tajuton. Tajuttomuuden lisäksi yleisanestesiassa oleva eläin ei reagoi kipuun, sen lihakset ovat rennot, eikä sillä ole refleksejä. Yleisanesteettien keskushermostoa lamaava vaikutus on jaettu neljään vaiheeseen. Ensimmäinen vaihe kestää anestesia-aineen ensimmäisestä annostelusta aina tajunnan menetykseen asti. Toisessa vaiheessa keskushermosto lamaantuu lisää ja eläin menettää tahdonalaisten liikkeiden hallinnan. Refleksit ovat liioiteltuja ja intubaatioyritykset voivat johtaa oksentamiseen. Kolmannessa vaiheessa saavutetaan kirurginen anestesia. Eläin on tajuton ja refleksit heikkenevät. Lihakset rentoutuvat ja hengityksestä tulee hidas ja tasainen. Oksennus ja nielemisrefleksi ovat hävinneet. Neljännessä vaiheessa keskushermoston lama on erittäin syvä. Hengitys lakkaa, verenpaine on alhainen ja pupillit ovat laajentuneet. Tila johtaa vähitellen kuolemaan, mikäli tarpeellisiin toimiin hengityksen ja sydämen toiminnan takaamiseksi ei ryhdytä (Muir 2007).

Ideaalisessa induktiossa endotrakeaalinen intubaatio saadaan suoritettua nopeasti mahdollisimman vähäisillä sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöillä ja ilman muita ei-toivottuja sivuvaikutuksia (Fayyaz ym. 2009).

Ko-induktiolla eli yhdistelmäinduktiolla tarkoitetaan sedatiivin tai jonkin muun anestesia-aineen annostelua induktion hetkellä. Ko-induktion tarkoituksena on vähentää pääasiallisen anesteetin annosta ja vähentää tämän anestesia-aineen aiheuttamia haittavaikutuksia, yleisimmin alhaista verenpainetta. Ko-induktion on todettu hyödyttävän ihmisillä eniten suuririskisiä potilaita (Mair ym. 2009). Kun käytetään

pieniä annoksia sekä varsinaista induktioainetta, että ko-induktioainetta, molempien aineiden haittavaikutukset saadaan minimoitua (Covey-Crump & Murison 2008). Bentsodiatsepiinit ja voimakkaat opioidit ovat yleisimpiä ko-induktioaineita (Mair ym. 2009).

2.1.1 Esilääkityksen vaikutus induktioon

Esilääkitys auttaa potilaiden liikunnan rajoittamisessa, vähentää levottomuutta ja yleisanestesian tuottamiseen tarvittavien, mahdollisesti potilaan kannalta haitallisempien, lääkeaineiden tarvetta. Esilääkitys myös helpottaa induktiota ja se voi parantaa perioperatiivista analgesiaa sekä vähentää rytmihäiriöitä aiheuttavien autonomisten refleksien aktiivisuutta. Esilääkitys annostellaan yleensä lihakseen tai nahanalaisesti 15 – 20 minuuttia ennen induktiota (Bednarski 2007).

Esilääkityksen valinta riippuu eläimen iästä, rodusta, sukupuolesta, luonteesta, statuksesta, mahdollisista sairaustiloista, suoritettavasta toimenpiteestä ja toimenpiteen tekijän henkilökohtaisista mieltymyksistä. Esilääkitykseen tulisi sisältyä kipulääkitys, kun tehdään toimenpiteitä, joiden eläimen voidaan olettaa olevan kivuliaita eläimelle. Esilääkkeenä käytäviä lääkeaineita, joissa on kipua alentava komponentti, ovat esimerkiksi opioidit ja alfa-2-agonistit. Tarvittaessa voidaan käyttää tulehduskipulääkkeitä. Postoperatiivista kipulääkitystä tarvitaan vähemmän, mikäli kipulääkitystä on annettu jo ennen toimenpidettä (Bednarski 2007).

2.1.2 Induktioaineet koiralla

Anestesian induktio voidaan koiralla suorittaa käyttämällä inhalaatio- tai injektioanesteetteja tai näiden yhdistelmiä (Fayyaz ym. 2009). Useimmilla eläimillä induktio saadaan helpoimmin suoritettua annostelemalla laskimoon propofolia, etomidattia, tiopentaalia tai dissosiatiiivisen anesteenin ja bentsodiatsepiinien yhdistelmää. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää maski- tai kammioinduktiota inhalaatioanesteeteilla tai lihaksensisäisesti annosteltuna suuria annoksia dissosiatiiivisen anesteenin ja bentsodiatsepiinin yhdistelmää tai laskimonsisäisesti annettuna suurta annosta opioideja (Bednarski 2007).

Inhalaatioanesteettien käyttö induktiossa mahdollistaa anesteetin titraamisen vähäisimpään vaadittuun määrään ja anestesian välittömän jatkumisen (Paddleford 1992). Inhalaatioanesteetteja käytettäessä aika induktion alkamisesta intubaatioon on kuitenkin pidempi kuin suonensisäisiä anesteetteja käytettäessä. Induktion pitkittyminen saattaa olla vahingollista silloin, kun ilmäteiden aukipitäminen on kriittistä, esimerkiksi brakykefaalisilla roduilla tai hätätilanteissa, missä regurgitaation riski on kasvanut (Fayyaz ym. 2009). Maski-induktiossa induktiovaiheeseen voi myös liittyä stressiä ja potilas voi yrittää kamppailla induktiota vastaan. Maski-induktio saadaan parhaiten suoritettua kuolemaisillaan oleville eläimille ja pienille mukautuville koirille (Bednarski 2007). Vuotava maski altistaa henkilökunnan anestesiakaasuille, samalla potilas pääsee hengittämään huoneilmaa ja sisäänhengitetyn anesteetin pitoisuus laskee (Harvey 1992).

2.2. Propofoli

Propofolia (2,6-di-isopropyylifenoli) käytetään koirilla yleisimmin anestesian induktiossa intuboinnin ja inhalaatioanestesian aloittamisen mahdollistamiseen. Sitä käytetään myös anestesian ylläpitoon jatkuvana infuusiona tai jaksottaisina boluksina. Propofoli on vain vähän veteen liukeneva, joten siitä muodostetaan öljyemulsio, joka sisältää propofolin lisäksi glyserolia, munan lesitiiniä ja soijapapuoöljyä. Propofoli-emulsio tukee mikrobien kasvua ja endotoksiinien muodostumista, joten avatut ampullit tulisi käyttää viimeistään kuuden tunnin sisällä avaamisesta (Branson 2007).

Uusin propofolivalmiste on koostumukseltaan mikroemulsio. Mikroemulsio on huomattavasti öljyemulsiota stabiilimpaa, eikä se edistä mikrobien kasvua (Cho ym. 2010). Mikroemulsio on farmakodynamiikaltaan ja farmakokineetiikaltaan lähes täysin öljyemulsiota vastaava (Lee ym. 2009). Mikroemulsion (PropoClear, ScanVet) on kuitenkin havaittu aiheuttavan injektiokipureaktioita (Kuusela, suullinen tiedonanto). Valmiste on poistunut markkinoilta 2011 syksyllä.

Propofolilla saadaan aikaan nopea ja tasainen induktio. Tajuttomuus on lyhytaikainen. Yhden propofoliannoksen (4 – 6 mg/kg) vaikutus kestää noin 5 – 10 minuuttia (Bednarski 2007). Koira on täysin toipunut anestesiasta noin 20 minuuttia yksittäisen propofoliannoksen (6 mg/kg iv) jälkeen. Farmakokineetiikaltaan propofoli noudattaa

koirilla kahden tilan mallia. Propofolilla on suuri jakautumistilavuus, kuten voidaan sen lipofiilisyyden perusteella olettaa. Vaikutuksen nopea alku johtuu nopeasta kertymisestä keskushermostoon. Lyhyt vaikutus ja nopea ja tasainen toipuminen johtuvat nopeasta uudelleenjakautumisesta muihin kudoksiin, sekä propofolin tehokkaasta eliminoitumisesta plasmasta. Tehokkaan eliminoitumisen ansioista voidaan koiralla käyttää infuusiota tai useita boluksia pidentämään anestesiaa, pidentämättä merkittävästi toipumista. Toipuminen voi kuitenkin pitkittyä erityisesti englanninvinttikoirilla yli 30 minuuttia kestävässä infuusioissa. Propofolin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa, mutta jonkin verran myös maksan ulkopuolella (Branson 2007). Maksan ulkopuolella tapahtuvaa glukuronisaatiota on havaittu munuaisissa ja muissa sisäelimissä useilla eläinlajeilla (Glowaski & Wetmore 1999). Maksassa propofoli konjugoidaan inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka eritettyvät virtsan ja osittain myös sapen mukana pois elimistöstä (Branson 2007). Propofolin metabolia tapahtuu erityisen sytokromi-P450 entsyymien avulla. Sytokromi-P450 entsyymi toimii pääasiassa maksassa, mutta myös maksan ulkopuolista entsyymiaktiivisuutta on havaittu, esimerkiksi keuhkokudoksessa. Tämä maksan ulkopuolinen biotransformaatio hidastaa propofolin kertymistä perifeerisiin kudoksiin (Glowaski & Wetmore 1999).

2.2.1 Propofolin vaikutus koiran elimistöön

Propofoli aiheuttaa tajuttomuuden tehostamalla inhibitorisen välittäjäaineen GABA:n (gamma-aminovoihappo) vaikutusta ja vähentämällä aivojen metabolistä aktiivisuutta. Propofoli vähentää aivojen perfuusiopainetta (Branson 2007).

Hengityksen lamaantuminen ja apnea eli täydellinen hengityskatkos ovat yleisimmin raportoidut propofolin käyttöön liittyvät sivuvaikutukset. Suuret propofoliannokset tyypillisesti alentavat kertahengitystilavuutta ja hengitysfrekvenssiä ja voivat lopulta johtaa apneaan (Glowaski & Wetmore 1999). Hengityslaman kesto ja vakavuus riippuvat annoksesta ja annostelunopeudesta. Eräässä tutkimuksessa intubaation jälkeisen apnean esiintyvyys lisääntyi ja kesto piteni, kun annostelu suoritettiin hitaasti (yli 30 sekunnin aikana). Eläinlääkinnässä voi olla vaikea pitää eläin hapetettuna tai tukea hengitystä kunnes intubaatio on suoritettu. Tästä johtuen hitaita annosteluja on vältetty (Murison 2001). Nopeasti annettu suuri bolus (> 9 mg/kg) lisää myös hengityslamaa (Glowaski & Wetmore 1999). Spontaanisti hengittävillä eläimillä

nopea bolus voi propofolin lomatessa hengitystä aiheuttaa lyhyen hyperkapniajakson eli hiilidioksidin kertymisen vereen (Branson 2007). Propofolia annosteltaessa, tulee potilaan anestesian syvyyttä tarkkailla, jotta intubaatio voidaan suorittaa mahdollisimman pienellä annoksella (Glowaski & Wetmore 1999). Propofolia käytettäessä tulee valmistautua hoitamaan apneaa pitämällä intubointi-välineistö sekä muut keinotekoiseen ventilaatioon tarvittavat välineet saatavilla (Sano ym. 2003).

Propofoli aiheuttaa verenpaineen laskua valtimoiden ja laskimoiden laajentumisen seurauksena (Branson 2007). Propofolin on havaittu laskevan valtimopainetta anestesian ensimmäisten viiden minuutin aikana (Sams ym. 2008). Propofoli on negatiivinen inotrooppi eli se vähentää sydämen eteisten ja kammioiden supistusvoimaa (Pagel & Warltier 1993), lisäksi se vähentää koirilla systeemistä verisuonten vastusta johtaen annosriippuaiseen hypotensioon. Propofoli ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi munuaisten verenkiertoon tai porttilaskimon virtaukseen induktion aikana (Wouters ym. 1995). Propofolin on havaittu aiheuttavan kohtalaista takykardiaa (Wouters ym. 1995), mutta myös bradykardiaa on raportoitu (Sano ym. 2003). Propofoli ei aiheuta rytmihäiriöitä, mutta adrenaliinin kanssa samanaikaisesti käytettynä se tehostaa adrenaliinin rytmihäiriöitä aiheuttavaa vaikutusta (Branson 2007).

Injektiokipu on humanilääketieteessä yleinen propofolin haittavaikutus. Injektiokipu eläimillä on myös todennäköistä, mutta sen esiintyvyys vaikuttaa olevan alhaisempi kuin ihmisillä. Injektiokipua voidaan vähentää käyttämällä opioidi- tai alfa-2-agonisti -esilääkitystä tai antamalla injektio suurempaan suoneen. Propofolilla on hyvin vähäinen analgeettinen vaikutus, joten tajutonkin eläin reagoi kipuärsykkeeseen, jos yhtäaikaista kipulääkitystä ei käytetä. Propofoli ei kuitenkaan vaurioita kudoksia, jos se ruiskutetaan valtimoon tai suonen viereen (Branson 2007).

Anestesian jälkeisiin sivuvaikutuksiin kuuluu mm. oksentelu, aivastelu ja lattian raapiminen. Sivuvaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä samanaikaisesti asepromatsiinia tai alfa-2-agonisteja. Sivuvaikutuksia esiintyy noin 15 %:lla esilääkitsemättömistä koirista (Branson 2007).

2.2.2 Propofolin käyttö induktiossa

Propofolilla saadaan aikaan turvallinen ja luotettava anestesian induktio. Propofolin aikaansaama induktio on nopea ja tasainen, eikä siihen yleensä liity kiihtymystä (Bufalari ym. 1998). Induktioon vaadittu annos vaihtelee sen mukaan onko potilas esilääkitty vai ei (Branson 2007). Annostelun nopeus induktiossa vaikuttaa merkittävästi sivuvaikutusten ilmenemiseen (Glowaski & Wetmore 1999). Toipuminen on nopea, joten heräämisen estämiseksi inhalaatioanesteetin anto tulisi aloittaa välittömästi intubaation jälkeen (Bufalari ym. 1998).

2.2.2.1 Indikaatioita

Propofolia on käytetty sektioissa hyvin tuloksin. Propofoli läpäisee istukan nopeasti. Koiranpennuilla konjugaatioentsyymien aktiivisuus on kuitenkin hyvä, joten vaikutukset sikiöihin ovat minimaaliset, kun emo nukutetaan propofolilla. Koirilla propofolin induktioannos sektiossa on 4 – 8 mg/kg. Tarvittaessa voidaan antaa lisäännoksia (0,5 – 2 mg/kg). Propofolilla indusoidussa isofluraanianestesiassa tehdyssä sektiossa vastasyntyneiden selviytyminen on koirilla samaa luokkaa kuin epiduraalianestesiassa suoritettussa sektiossa (Carroll & Martin 2007). Propofolin on havaittu aiheuttavan vähemmän pentukuolleisuutta tai neurologista depressiota pennuille kuin ketamiinin ja diatsepaamin yhdistelmä tai käytettäessä tiopentaalia. Propofoli kuitenkin lamaa pentujen hengitystä tiopentaalia enemmän (Luna ym. 2004). Propofoli aiheuttaa aivokuoren depressiota, joka voi johtaa pentujen asentorefleksien heikkenemiseen ja epästabiiliuteen ensimmäisen elintunnin aikana (Luna ym. 2004).

Propofoli sopii hyvin vastasyntyneiden ja geriatrinen potilaiden anestesiaan, sillä sen poistuminen elimistöstä ei ole riippuvaista yksittäisestä elimestä. Riittävä hapetus ennen induktiota vähentää propofolin aiheuttaman apnean haittavaikutuksia vastasyntyneillä ja geriatrisilla potilailla (Carroll & Martin 2007).

Propofolin nopea ja tasainen toipuminen ovat eduksi, mikäli potilas kärsii kroonisesta hengitystiesairaudesta tai potilaalle suoritetaan keuhkoputkentähystys tai

transtrakeaalinen aspiraatio (Branson 2007). Brakykefaalisille roduille propofoli sopii nopean toipumisen ansiosta (Glowaski & Wetmore 1999).

Propofoli on sopiva valinta maksa- tai munuaisviasta kärsivälle potilaalle, sillä propofolianestesiasta toipuminen ei ole riippuvaista pelkästään maksassa tapahtuvasta metaboliasta, vaan siihen vaikuttavat myös maksan ulkopuolella tapahtuva metabolia ja nopea uudelleenjakautuminen. Maksashunttipotilaille propofoli on ykkösvalinta. Propofolia voidaan käyttää induktioon potilaille, joilla on kohonnut maksaentsyymit. Sitä voidaan käyttää myös rauhoitukseen ultraääniohjauksessa suoritettavaa maksabiopsian ottoa varten (Glowaski & Wetmore 1999).

Propofolia voi käyttää turvallisesti potilailla, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, sillä propofoli alentaa kallonsisäistä painetta ja vähentää aivojen metabolista hapen tarvetta (Glowaski & Wetmore 1999). Propofolin on havaittu olevan tehokas lääke myös kouristeleville (esimerkiksi epileptisesta kohtauksesta kärsiville) potilaille (Steffen & Grasmueck 2000).

Propofolin ei ole havaittu suurentavan pernaa leikkauksen aikana, joten propofoli sopii hyvin pernanpoistoleikkauksiin tai leikkauksiin, joissa halutaan pitää pernan koko mahdollisimman pienenä (Wilson ym. 2004).

2.2.2.2 Kontraindikaatioita

Propofolia ei suositella ensisijaiseksi induktioaineeksi traumapotilailla, ellei sydän- ja verenkiertoelimistön tila ole vakaa (Carroll & Martin 2007). Propofolia ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava sydämen vajaatoiminta (Glowaski & Wetmore 1999). Sitä ei myöskään suositella hypovoleemisille potilaille (Brüssel ym. 1989). Mikäli potilaalla on välittömästi kirurgiaa vaativa rintakehän trauma, eikä muita nopeasti vaikuttavia anesteetteja (esim. etomidaatti, tiopentaali) ole saatavilla, voidaan propofolia käyttää hitaasti annosteltuna (Pascoe 2002).

Propofoli nostaa silmänsisäistä painetta, joten sen käyttöä tulisi välttää potilailla, joille kohtalainen silmänpaineen nousu voi olla haitallista (Hofmeister ym. 2008). Kaikkien

tutkielmassa käsiteltyjen lääkeaineiden indikaatiot ja kontraindikaatiot on koottu liitteen 1 taulukkoon.

2.2.2.3 Esilääkityksen vaikutus

Esilääkitys alentaa induktioon tarvittavan propofolin määrää. Esilääkityn koiran annos voi olla jopa 2 – 4 mg/kg iv. Esilääkityksellä voidaan myös vähentää propofolin aiheuttamia anestesian jälkeisiä sivuvaikutuksia, kuten oksentelua, aivastelua ja injektiokipua. Esilääkitystä valittaessa kannattaa ottaa huomioon se, että propofolin analgeettiset vaikutukset ovat hyvin vähäiset (Branson 2007). Propofoli-induktion aiheuttaman apnean kestoa voidaan lyhentää tai se voidaan jopa kokonaan ehkäistä, käyttämällä esilääkityksessä asepromatsiinia, opioideja tai alfa-2-agonisteja (Bednarski 2007).

Alfa-2-agonistien on havaittu vähentävän huomattavasti induktioon tarvittavan propofolin määrää (Gómez-Villamandos ym. 2005). Propofolin induktioannosta alentavia alfa-2-agonisteja ovat medetomidiini ja romifidiini (Gómez-Villamandos ym. 2005). Muita propofolin induktioannosta alentavia lääkeaineita ovat mm. opioidit ja asepromatsiini (Bednarski 2007). Propofolin induktio-annos alenee 30 – 40 % kun potilas on esilääkitty asepromatsiinilla annoksella 0,02 – 0,04 mg/kg (Branson 2007).

Myös midatsolaamin ja butorfanolin yhdistelmän, asepromatsiinin ja butorfanolin yhdistelmän tai medetomidiinin käyttö esilääkityksenä vähentää propofolin määrää huomattavasti ja saa aikaan hyvän tai erinomaisen sedaation. Näistä yhdisteistä paras sedaatio ja suurin propofolia säästävä vaikutus saadaan medetomidiinilla. Butorfanolin yhdistelmillä esilääkityillä koirilla esiintyy hetkellistä apneaa induktion jälkeen. Muita sivuvaikutuksia, kuten bradykardiaa tai hypotensiota, saattaa myös esiintyä, mutta esilääkittynä butorfanolin ja midatsolaamin tai butorfanolin ja asepromatsiinin yhdistelmällä tai medetomidiinilla, vaikutukset ovat lieviä (Sano ym. 2003).

Diatsepaamin (0,25 mg/kg iv) tai lidokaiinin (2 mg/kg iv) käyttö esilääkityksenä ei vähennä merkittävästi tarvittavan propofolin määrää, eikä sen vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön (Braun ym. 2007).

2.2.2.4 Ko-induktio

Bentsodiatsepiinit ja vahvat opioidit ovat yleisimmät ko-induktiossa käytetyt lääkeaineet (Mair ym. 2009). Fentanyylin, alfentaniilin, ketamiinin, diatsepaamin ja midatsolaamin sopivuutta propofolin ko-induktioaineeksi on tutkittu (Auckburally ym. 2008, Covey-Crump & Murison 2008, Fayyaz ym. 2009, Mair ym. 2009).

Eräässä tutkimuksessa midatsolaamin käyttö induktiossa yhdessä propofolin kanssa ei vaikuttanut induktioon tarvittavan propofolin määrään asepromatsiinilla ja morfiinilla esilääkityillä koirilla. Midatsolaamin käyttöön liittyi usein kiihtymystä sekä korkeampi syke. Midatsolaamilla ei ollut vaikutusta induktion jälkeiseen apneaan (Covey-Crump & Murison 2008). Diatsepaamin ja propofolin yhdistelmää on tutkittu hypovoleemisilla koirilla. Diatsepaamin ja propofolin yhdistelmä nosti sydämen sykettä, mutta verenpaine pysyi tasaisena (Fayyaz 2009).

Fentanyylin käyttö induktiossa yhdessä propofolin kanssa vähentää tarvittavaa propofolin määrää, mutta ei vaikuta merkittävästi sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan. Eräässä tutkimuksessa fentanyylillä ei ollut vaikutusta induktion jälkeiseen apneaan (Covey-Crump & Murison 2008). Fentanyylillä ei ole inotrooppista eli sydämen kammioden ja eteisten supistuvuutta lisäävää vaikutusta, eikä se lisää propofolin suoraa sydänlihasta lamaavaa vaikutusta (Kawakubo ym. 1999). Alfentaniilin käytetty yhdessä propofolin kanssa anestesian induktiossa vähentää tarvittavan propofolin määrää. Yhdistelmän on kuitenkin havaittu aiheuttavan keskipaineen alenemista enemmän kuin pelkän propofolin käyttö (Auckburally ym. 2008)

Ketamiinia on käytetty ihmisillä induktiossa yhdessä propofolin kanssa, jotta verenkiertoelimistön tila pysyisi vakaampana. Ketamiinin käyttö induktiossa yhdessä propofolin kanssa matalalla annoksella (0,25 – 0,5 mg/kg iv) ei ole osoittautunut erityisen hyödylliseksi koirilla. Ketamiini ei tällä annoksella paranna induktion laatua tai vähennä tarvittavan propofolin määrää. Ketamiinilla ei myöskään ole verenpainetta tai sydänsykeä nostavaa vaikutusta pelkällä propofolilla suoritettuun induktioon verrattuna. Käytettäessä annosta 0,5 mg/kg ketamiini lisää induktion jälkeistä apneaa. On mahdollista, että ketamiini vähentää tätä suuremmilla annoksilla propofolin tarvetta

ja vaikuttaa edullisesti hemodynamiikkaan, mutta voi potentiaalisesti aiheuttaa psykotrooppisia sivuvaikutuksia ja lisätä apnean esiintyvyyttä (Mair ym. 2009).

2.3 Ketamiini

Ketamiini on yleisimmin käytetty dissosiatiivinen anesteetti. Näistä anesteeteista ketamiini on myös heikoin. Ketamiinia on käytetty anestesiaan ja immobilisaatioon. Dissosiatiiviset anesteetit ovat erittäin rasvaliukoisia ja niiden pH on lähellä fysiologista pH:ta, joten vaikutus alkaa nopeasti (Lin 2007). Kymmenprosenttisen ketamiiniliuoksen pH on 3,5 ja se voi aiheuttaa ärsytystä lihaksensisäisesti annosteltuna (Wright 1982). Analgeettiset ja anesteettiset vaikutukset ovat seurausta NMDA(N-metyyli-D-aspartaatti) -reseptorien salpaantumisesta (Lin 2007). NMDA-reseptorit ovat kalsiumioneja läpäiseviä kationikanavia, jotka vaativat avautuakseen, sekä glutamaatin, että glysiinin sitoutumisen omiin sitoutumiskohtiinsa. NMDA-reseptoreilla on merkitystä ihmisillä oppimisen ja muistamisen biokemiassa, sekä epilepsian patogeneesissa (Koulu 2007). Ketamiini on kahden optisen isomeerin, r- ja s-ketamiinin, raseeminen seos (Schmitz ym. 2010).

Ketamiinin farmakokinetiikkaa kuvataan kolmitilamallin avulla (Olkkola & Scheinin 2007). Vaikutuksen nopea alku johtuu ketamiinin alhaisesta molekyylipainosta ja suuresta rasvaliukoisuudesta, sekä siitä, että ketamiinin pK_a on lähellä fysiologista pH:ta. Ketamiinin uudelleenjakautuminen keskushermostosta muihin kudoksiin, pääasiassa rasvakudokseen, keuhkoihin, maksaan ja munuaisiin, tapahtuu nopeasti ja aiheuttaa siten nopean toipumisen (Lin 2007). Toipuminen ketamiinianestesiasta perustuukin uudelleenjakautumiseen (Olkkola & Scheinin 2007). Huomattava osa ketamiinin metaboliasta tapahtuu koirilla maksassa (Lin 2007). Maksan verenvirtauksen muutokset vaikuttavat suoraan ketamiinin puhdistumaan (Olkkola & Scheinin 2007). Ketamiinin ensikierron metabolia maksassa on huomattavaa. Ensikierron metaboliassa ketamiini muutetaan norketamiiniksi ja sivutuotteena syntyy paljon vapaita ja glukuronisoituja ketamiinin ja norketamiinin johdannaisia. Ihmisillä, hevosilla ja kissoilla s-ketamiinin on todettu johtavan nopeampaan ja tasaisempaan toipumiseen nopeamman eliminaationsa vuoksi. Koirilta tämä hyödyllinen vaikutus näyttäisi

puuttuvan. Lääkkeet, jotka metaboloidaan maksassa, vaikuttavat ketamiinin farmakokinetiikkaan enemmän kuin muut lääkkeet (Schmitz ym. 2010). Ketamiinin anesteettiset vaikutukset ovat koirilla suoraan riippuvaisia ketamiinin pitoisuudesta plasmassa (Schwieger ym. 1991).

Ketamiini sitoutuu koirilla proteiineihin yli 50-prosenttisesti. Koirilla, joilla plasman proteiinipitoisuus on alhainen, normaali annos ketamiinia voi johtaa suurempaan vapaan, aktiivisen ketamiinin pitoisuuteen veressä ja siten syvempään anestesiaan. Hypoproteinemisilla koirilla ketamiinin annosta tulee pienentää (Wright 1982).

2.3.1 Ketamiinin vaikutus koiran elimistöön

Dissosiatiiviset anesteetit aiheuttavat annosriippuvaisen tajuttomuuden ja analgesian. Ne poikkeavat muista anesteeteista, sillä ne eivät alhaisilla annoksilla lamaa hengitystä tai aiheuta hypoksiaa. Koirilla ketamiini aiheuttaa aluksi hengitysfrekvenssin ja minuuttitilavuuden pienenemistä, mutta molemmat palautuvat 15 minuutin kuluessa (Lin 2007). Ketamiini aiheuttaa niin kutsutun dissosiatiivisen tajuttomuuden, jossa potilas on eräänlaisessa kataleptisessä tilassa. Kataleptinen tila aiheutuu sensorisesta salpauksesta aivojen assosiaatoradoissa. Spontaani hengitys ja monet suojarefleksit säilyvät ennallaan tai lähes ennallaan, mutta esimerkiksi silmät voivat jäädä auki (Olkkola & Scheinin 2007). Hypertonusta ja luustolihasliikkeitä voi esiintyä kirurgisen stimuluksen seurauksena (Lin 2007).

NMDA- reseptorit vaikuttavat liittyvän perifeeristen kudosten vaurioiden tai tulehduksen jälkeiseen hyperalgesiaan eli herkistyneeseen kivuntuntoon. Tällöin ketamiinilla saattaisi olla mahdollista hillitä hyperalgesian muodostumista kudostuhoon jälkeen. Kudostuho aiheuttaa hermojen C-syiden nosiseptista stimulaatiota, joka aktivoi NMDA-reseptoreja keskushermostossa. NMDA-reseptorien herkkyys glutamaatille alenee, johtaen wind up –ilmiöön. Kirurgian yhteydessä käytetyllä ketamiinilla voidaan estää wind-up –ilmiön syntyminen (Lin 2007).

Dissosiatiivisten anesteetit aiheuttavat epäsuoria vaikutuksia verenkiertoon. Sympaattisen aktiivisuuden lisääntyminen johtaa verenpaineen nousuun ja sydämen sykkeen kasvuun. Sydämen syke ja minuuttitilavuus, sekä valtimopaine kasvavat,

verenkierron perifeerisen vastuksen pysyessä useimmiten muuttumattomana. Ketamiinin suorat vaikutukset sydänlihakseen ovat epäselvät. Positiivisia ja negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia on kuvattu (Lin 2007).

Ketamiini kohottaa kallonsisäistä painetta, mutta mekanisimi ei ole täysin selvä. Dissosiatiiviset anesteetit saavat aikaan aivojen verisuonten laajenemista ja systeemisen verenpaineen nousun ja lisäävät siten aivojen verenvirtausta ja kohottavat kallonsisäistä painetta (Lin 2007).

Ketamiini heikentää verisuoniston neuroregulaatiota koiralla (Priano ym. 1989). Ketamiinilla on verisuonia relaksoiva vaikutus joka voi aiheuttaa pernan koon kasvua. Ketamiinin ja diatsepaamin yhdistelmän anestesiavaikutukset ovat lyhytkestoisia, mutta verenkiertovaikutukset voivat persistoida. Tällä yhdistelmällä lääkityllä koiralla on leikkauksen aikana suurempi perna, kuin propofolilla lääkityllä koiralla (Wilson ym. 2004). Ketamiinin vaikutus on huomattavasti pidempi kuin propofolilla. Ketamiinin vaikutus kestää n. 30 – 60 minuuttia (Lin 2007). Propofolin vaikutus taas kestää vain noin 5 – 10 minuuttia (Bednarski 2007).

Heräämiseen voi liittyä epänormaalia käyttäytymistä, kuten ataksiaa, lisääntynyttä motorista aktiivisuutta, hyperrefleksia, kosketusherkkyyttä tai aggressiivisuutta. Oireet häviävät usein muutamassa tunnissa, eivätkä uusiudu. Esilääkityksellä voidaan vähentää oireiden esiintymistä ja vakavuutta (Lin 2007). Myös kouristelua voi esiintyä. Lisääntynyt lihastonus voi vaikeuttaa suun avaamista ja intubointia (Haskins & Klide 1992). Yksi ketamiinin suurimpia heikkouksia on antagonistin puute. On tehty tutkimuksia useiden aineiden kyvystä vähentää ketamiinin haittavaikutuksia ja nopeuttaa ketamiinianestesiasta toipumista. Kissoilla l-amfetamiinin ja johimbiinin on havaittu nopeuttavan oikaisurefleksin palautumista. Kuitenkaan täydelliseen toipumiseen kuluva aika ei lyhene (Wright 1982).

Muita ketamiinilla raportoituja haittavaikutuksia ovat mm. anestesianaikainen hypotermia ja hypoksemia sekä toipumisevaiheen hypertermia. Potilaat, jotka kärsivät jo ennestään hypotermiasta, hypovolemiasta tai hypotensiosta, saavat haittavaikutuksia muita helpommin. Ketamiinilla on hallusinogeenisia vaikutuksia ihmisiin. Oletetaan,

että sillä on samanlaisia vaikutuksia myös eläimiin, mutta niiden seurauksista ei ole tietoa (Hartsfield 1992).

2.3.2 Ketamiinin käyttö induktiossa

Ketamiinin aikaansaamalle induktiolle on tyypillistä vähäinen sydänlihaksen lama ja ripeä toipuminen. Induktio on nopea. Kun ketamiinia käytetään anestesian induktioon koirilla, tulisi se yhdistää, esilääkityksen yhteydessä tai sen jälkeen, johonkin rauhoittavaan lääkkeeseen (Hartsfield 1992).

Ketamiinin voi antaa induktiossa suonensisäisesti tai lihakseen. Lihaksensisäinen annostelu vaatii suuremman annoksen ja aiheuttaa kirvelyä injektiokohdassa, mutta induktio on kohtalaisen nopea. Täydellinen toipuminen voi kuitenkin pitkittyä lihaksensisäisen annostelun seurauksena useisiin tunteihin (Haskins & Klide 1992).

Avonaiset silmät ja kuolaus on tyypillistä ketamiinianesterialle. Tällöin tulisikin käyttää silmätippoja tai voidetta estämään sarveiskalvon kuivumista ja huolehtia, ettei sarveiskalvo naarmuunnu. Ketamiinin aiheuttama ylenmääräinen kuolaaminen voi stimuloida laryngospasmia, myötävaikuttaa ylempien hengitysteiden tukoksen syntymiseen ja vaikeuttaa intubaatiota peittämällä näkyvyyden kurkunpäähän. Kuolaamisen vähentämiseksi voidaan antaa antikolinergeja. Ketamiini lisää lihastonusta, mikä voi vaikeuttaa suun avaamista intuboinnin yhteydessä (Haskins & Klide 1992). Ketamiinin ja propofolin välillä ei ole havaittu suurta eroa induktion nopeudella. Ketamiinin huippuvaikutuksen saavuttamiseen menee noin 60 sekuntia (Fayyaz ym. 2009).

2.3.2.1 Indikaatioita

Ketamiinia voidaan käyttää alhaisina annoksina yhdessä diatsepaamin kanssa suuririskisille potilaille, mikäli kontraindikaatioita (esimerkiksi restriktiivinen tai hypertrofinen kardiomyopatia) ei ole. Tällöin ketamiinin annos on 5,5 mg/kg ja diatsepaamin annos on 0,27 mg/kg. Vielä pienemmillä annoksilla (ketamiinia 2 – 3 mg/kg ja diatsepaamia 0,2 mg/kg) voidaan suorittaa traumapotilaiden tai kriittisesti sairaiden potilaiden induktiot. Mikäli potilas ei ole tarpeeksi syvässä anestesiassa

induktiota voidaan täydentää antamalla lisää ketamiinia tai matalilla annoksilla jotain yleisanesteettia vasteeseen (esim. isofluraania tai sevofluraania) (Carroll & Martin 2007).

Ketamiinia voidaan käyttää tiettyjen sydänsairauksien (sydämen vajaatoiminta, bradykardiset rytmihäiriöt, mitraaliläppävika ja sydämen tamponaatio) yhteydessä yhdessä diatsepaamin kanssa (Pascoe 2002).

Ketamiini, käytettynä yhdessä bentsodiatsepiinin kanssa soveltuu sekä vastasyntyneille, että geriatriksille potilaille. Ketamiinin hengitystä lamaava vaikutus on vain lievä ja se saattaa jopa parantaa sydän- ja verenkiertojärjestelmän toimintaa sympaattisen hermoston stimulaation kautta. Tämä vaikutus on selvempi aikuisilla ja geriatriksilla potilailla, sillä vastasyntyneillä sympaattinen hermosto ei ole vielä täysin kehittynyt (Lin 2007).

2.3.2.2 Kontraindikaatioita

Dissosiativisia anesteetteja tulisi antaa varoen eläimille, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Koirat joilla on huomattava maksan vajaatoiminta eivät metaboloiki ketamiinia yhtä nopeasti kuin terveet eläimet. Toipuminen ketamiinianestesiasta pitenee eläimillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai tukos munuaisissa, erityisesti käytettäessä suurempia annoksia ketamiinia (Lin 2007).

Ketamiinilla on suora sydänlihasta lamaava vaikutus sellaisille potilaille, joiden sympaattinen hermosto on äärimmilleen rasittunut (Lin 2007). Sydänlihasta stimuloivia vaikutuksia ei nähdä, sillä katekoliamiineista ja lisämunaiskuoren välittäjäaineista on vajetta (Jacobson & Hartsfield 1993). Tästä syystä ketamiinia ei suositella potilaille, joilla on verenvuotoshokki. Tällaisia potilaita ovat usein potilaat, jotka ovat kriittisessä tilassa tai joilla on vaikea trauma. Ketamiinia ei suositella potilaille, joilla on hypertrofinen tai restriktiivinen kardiomyopatia, sillä se voi indusoida takykardiaa tai vähentää sydämen esikuormitusta. Potilailla, joilla on dekompensoitu mitraaliläppävuoto, ketamiini on kontraindikoitu, sillä se voi lisätä takaisin virtaavan veren osuutta lisäämällä sydämen jälkikuormitusta. Ketamiini on kuitenkin hyvä induktioaine, jos kyseessä on jättirotuinen koira, jolla on kardiogeeninen shokki tai sydämen

vajaatoiminta, johon liittyy heikentynyt supistuvuus (esimerkiksi dilatoiva kardiomyopatia) (Carroll & Martin 2007). Ketamiini lisää sydämen työkuormaa ja sydämen hapenkulutusta. Ketamiinin lisäämä sepelvaltimoiden verenvirtaus ei ole riittävä täyttämään sydänlihaksen vaatimaa hapenkulutusta (Lin 2007).

Ketamiinin aiheuttamia kohtauksia on raportoitu eläimillä, joten ketamiinin käyttöä ei suositella eläimillä joilla on ollut epilepsia tai muita kohtauksia aiheuttavia sairauksia (Lin 2007). Ketamiinia ei myöskään suositella potilaille, joilla epäillään kallonsisäistä hypertensiota tai vakavaa kallovammaa, sillä dissosiatiiivisilla anesteeteilla on taipumusta nostaa kallonsisäistä painetta. (Carroll & Martin 2007). Ketamiini vaatii toimivan aivokuoren (Wright 1982).

Ketamiinin on todettu kohottavan silmänpainetta koirilla. Ketamiini saattaa kohottaa silmänpainetta lisäämällä silmän lihasten tonusta (Lin 2007). Ketamiinia ei suositella käytettävän koirilla silmäoperaatioissa, tai koirilla, joilla on glaukooma tai korneahaava. Ketamiini kohottaa silmän sisäistä painetta myös kätettäessä sitä yhdessä diatsepaamin kanssa (Hofmeister ym. 2006). Ketamiinin ja midatsolaamin yhdistelmän ei ole kuitenkaan havaittu vaikuttavan silmänpaineeseen koirilla. Tätä yhdistelmää tulisi kuitenkin käyttää silmäoperaatioissa vain silloin, kun käytettävien aineiden vaikutukset silmän fysiologiaan ovat täysin selvät (Ghaffari ym. 2010).

Ketamiinin ja diatsepaamin yhdistelmä ei sovellu käytettäväksi kurkunpään toiminnan tutkimiseen, sillä terveilläkin koirilla hengitysliikkeet ovat heikosti havaittavissa (Jackson ym. 2004).

Ketamiinia on käytetty sektioissa. Ketamiini lisää kuolleisuuden, apnean ja hengityslaman riskiä pennuilla (Carroll & Martin 2007). Sektion yhteydessä ketamiinin ja diatsepaamin yhdistelmä on havaittu aiheuttavan pennuille voimakkaampaa neurologista depressiota, kuin propofolin (Luna ym. 2004). Näistä syistä ketamiinia tulisi käyttää varovasti sektioissa koirilla (Carroll & Martin 2007).

2.3.2.3 Esilääkityksen vaikutus

Ketamiinin käyttö yksinään ei ole koirilla osoittautunut mielekkääksi lihasjäykkyyden ja kouristusten vuoksi. Useiden eri lääkeaineiden käyttöä yhdessä ketamiinin kanssa on kokeiltu, ja osa on osoittautunut tehokkaiksi (Wright 1982).

Ksylatsiinia on käytetty koirilla yhdessä ketamiinin kanssa. Ksylatsiini annostellaan yleensä lihaksensisäisesti. Ketamiini annostellaan 15 – 20 minuuttia ksylatsiinin jälkeen. Anestesian kesto vaihtelee 25 minuutista tuntiin, riippuen annoksista (Wright 1982).

Asepromatsiinia voidaan käyttää lihasrentouden lisäämiseen ja heräämisen tasoittamiseen. Anestesia kestää 10 – 35 minuuttia ja eläin on herätessään hiljainen, mutta valpas (Wright 1982).

Bentsodiatsepiinit saavat aikaan lihasrentouden, joka vähentää ketamiinin aiheuttamaa lihasten hypertoniasta. Midatsolaami-ketamiini- ja diatsepaami-ketamiiniyhdistelmät aiheuttivat molemmat vain minimaalisia vaikutuksia verenkiertoon ja hengitykseen. Midatsolaami-ketamiini –yhdistelmällä intubaatio on nopeampi, mutta diatsepaami-ketamiini –yhdistelmällä toipuminen on tasaisempi (Lin 2007).

2.3.2.4 Ko-induktio

Ketamiinin kanssa käytetään yleensä muita lääkkeitä estämään mahdollisia haittavaikutuksia ja vähentämään induktioon tarvittavan ketamiinin määrää (Hartsfield 1992). Useita eri rauhoittavia aineita (esimerkiksi alfa2-agonisteja, asepromatsiinia ja diatsepaamia) on käytetty yhdessä ketamiinin kanssa (Brown ym. 1993).

Bentsodiatsepiinit parantavat ketamiinin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta ja lisäävät lihasrentoutta. Kuitenkin useat bentsodiatsepiinit ovat huonosti veteen liukenevia ja saostuvat kun niitä sekoitetaan ketamiinin kanssa. Midatsolaami on veteen liukeneva bentsodiatsepiini, jonka voi helposti sekoittaa ketamiinin kanssa ilman, että kummankaan aineen teho heikkenee. Midatsolaami voidaan sekoittaa myös esimerkiksi

morfiinin, fentanylin, atropiinin tai glykopyrrolaatin kanssa. Midatsolaamin vaikutus alkaa suonensisäisen injektion jälkeen noin 1 – 2 minuutissa. Midatsolaami imeytyy ketamiinin tavoin lihaksesta nopeasti ja se onkin farmakologisten ominaisuuksiensa ansiosta muita bentsodiatsepiineja suositeltavampi lääke käytettäväksi yhdessä ketamiinin kanssa lihaksensisäisessä annostelussa (Brown ym. 1993). Raportoiduilla annoksilla ketamiinin ja midatsolaamin yhdistelmä saa aikaan riittävän anestesian ainakin 5 – 10 minuutin ajaksi induktion jälkeen, jotta intubaatio ja inhalaatioanestesiaan siirtyminen saadaan suoritettua. Midatsolaamin ja ketamiinin on todettu isofluraanin kanssa käytettynä heikentävän sydämen toimintaa ja alentavan verenpainetta. Induktion jälkeinen isofluraanin anto voi myös aiheuttaa verenpaineen laskua (Jacobson & Hartsfield 1993).

Myös diatsepaamin ja ketamiinin yhdistelmää on käytetty koirilla induktiossa. Induktio on kuitenkin hitaampi kuin käytettäessä midatsolaamin ja ketamiinin yhdistelmää. Sekä diatsepaamin ja ketamiinin yhdistelmä, että midatsolaamin ja ketamiinin yhdistelmä soveltuvat myös englanninvinttikoirien anestesiaan. Induktioon vaadittavilla annoksilla midatsolaami ja diatsepaami aiheuttavat minimaalisia muutoksia sydän- ja verenkiertoelimistöön. Hermostuneilla koirilla diatsepaamin ja ketamiinin yhdistelmää käytettäessä induktio voi pitkittyä ja lisäannoksia voidaan joutua antamaan (Hellyer ym. 1991).

2.4. Fentanyl

Fentanyl on voimakkaasti rasvaliukoinen, lyhytvaikutteinen, synteettinen opioidi. Se on μ -agonisti. Fentanyyliä on käytetty koirilla tyypillisesti suhteellisen pieninä annoksina kivunhoitoon leikkausten yhteydessä. Fentanyyliä on käytetty myös suuremmilla annoksilla anestesian induktiossa yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa. Fentanylin vaikutus on lyhytkestoinen. Fentanyyliä käytetään myös epiduraalianestesiassa ja transdermaalisesti laastareiden kautta (Lamont & Mathews 2007).

Suonensisäisesti annosteltuna fentanyylin vaikutus alkaa nopeasti (Lamont & Mathews, 2007). Rasvaliukoisuutensa ansiosta fentanyyli läpäisee helposti veri-aivo-esteen, joten vaikutus pääsee alkamaan nopeasti (Hug & Murphy 1979). Fentanyylin plasmakonsentraatio laskee nopeasti yksittäisen injektion jälkeen. Farmakokinetiikka noudattaa kahden tilan mallia (Sano ym. 2006). Fentanyylin uudelleenjakautuminen inaktiivisiin kudoksiin, kuten rasvakudokseen ja luustolihaksiin, on nopeaa. Uudelleenjakautuminen aiheuttaa kliinisten vaikutusten nopean loppumisen. Suurten annosten käyttö voi johtaa fentanyylin kertymisen inaktiivisiin kudoksiin, jolloin kliinisten vaikutusten loppuminen on riippuvaista maksan metaboliasta ja munuaisten erityksestä (Lamont & Mathews, 2007). Fentanyylin kumulatiivinen annostelu alentaa maksan verenvirtausta. Fentanyylin terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika on suhteellisen pitkä (noin 45 minuuttia) ja kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat suuret. Kokonaispuhdistuma on suurempi kuin munuaisten ja maksan yhteenlaskettu verenvirtaus, mikä viittaa siihen, että metaboliaa tapahtuu myös maksan ulkopuolella ja, että eliminaatiota tapahtuu myös muualla kuin munuaisissa. Suurin osa fentanyylin metaboliasta tapahtuu N-dealkylaation ja hydroksylaation kautta maksassa (Sano ym. 2006). Fentanyyli metaboloidaan hydroksifentanyyliksi ja norfentanyyliksi (Trescot ym. 2008). Norfentanyyli on merkittävin metaboliassa syntyvä lopputuote. P450-entsyymiryhmään kuuluva CYP3A-entsyymi on tärkein N-dealkylaation katalyytti fentanyylin metaboliassa (Feierman & Lasker 1996). Hidas eliminoituminen mahdollistaa fentanyylin kertymisen elimistöön toistuvan annostelun jälkeen (Hug & Murphy 1979).

2.4.1 Fentanyylin vaikutus koiran elimistöön

Opioidien aiheuttamat keskushermostovaikutukset vaihtelevat huomattavasti eri eläinlajien välillä. Koirilla opioidit tyypillisesti aiheuttavat keskushermoston lamaa eli niillä on rauhoittava vaikutus. Opioidit vaikuttavat myös hypotalamuksen lämmönsäätelykeskukseen. Hypotermia on yleisin vaste erityisesti, jos opioideja käytetään jonkin toisen keskushermostoa lamaavaan lääkkeen kanssa yhtä aikaa. Koirilla havaitaan usein läähättämistä opioidin annostelun jälkeen, mutta tämä vähenee hypotermian alkaessa. Opioidit aiheuttavat pahoinvointia stimuloimalla ydinjatkeen pahoinvointia säätelevää CTZ (chemoreceptor trigger zone)-aluetta ja ne lamaavat osittain ydinjatkeessa sijaitsevaa yskänkeskusta (Lamont & Mathews, 2007).

Opioidit estävät kipusignaalien siirtymisen selkäytimen dorsaalisarvessa. Opioidi agonistin sitoutuminen hermosoluun liittyvään opioidireseptoriin johtaa neuronin aktivaation estymiseen (Lamont & Mathews, 2007). Fentanyylin analgeettinen teho on 75-100 kertaa morfiinia voimakkaampi (Sano ym. 2006).

Opioidit lamaavat μ 2-reseptorien välityksellä ydinjatkeen hengityskeskusta. Tällöin hengityskeskus ei reagoi riittävän voimakkaasti veren hiilidioksidipitoisuuden nousuun. Jonkin muun rauhoittavan- tai nukutusaineen yhtäaikainen anto lisää fentanyylin hengitystä lamaavaa vaikutusta (Lamont & Mathews, 2007). Fentanyylin hengitystä lamaavan vaikutuksen kesto ja vakavuus on riippuvaista fentanyylin pitoisuuksista plasmassa ja aivo-selkäydinnesteessä (Hug & Murphy 1979).

Fentanyyli pitää verenkiertojärjestelmän vakaana, eikä suonensisäinen annostelu aiheuta histamiinin vapautumista, joten sen käyttö on suhteellisen turvallista kriittisesti sairailta potilailla. Histamiinin vapautuminen aiheuttaisi vakavan hypotension. Sydämen harvalyöntisyyttä saattaa esiintyä käytettäessä suuria boluksia, mutta se voidaan hoitaa antikolinergeillä kuten atropiinilla (Lamont & Mathews, 2007). Opioidit eivät lisää adrenaliinin rytmihäiriöitä aiheuttavaa vaikutusta (Wilson 1992). Fentanyyllillä ei ole suoraa inotrooppista vaikutusta (Kawakubo ym. 1999).

Opioideilla on myös muita sivuvaikutuksia, kuten ummetus ja virtsan retentio, jotka tulee muistaa ja ottaa huomioon opioidella lääkityjen koirien hoidossa. Näillä sivuvaikutuksilla ei kuitenkaan ole yhteyttä antestesian induktioon (Lamont & Mathews, 2007).

2.4.2 Fentanyylin käyttö induktiossa

Useimmat opioidit eivät saa yksinään aikaan täydellistä anestesian induktiota. Niillä on vain vähäinen rauhoittava tai lihaksia rentouttava vaikutus. Nuorilla, terveillä potilailla pelkän opioidin antaminen induktiossa voi johtaa kiihtymykseen. Fentanyyli on kuitenkin riittävän vahva opioidi saamaan induktion aikaiseksi ainoana lääkkeenä. Opioidit yhdessä apuaineiden kanssa saavat aikaan tasaisen anestesian induktion. Synteettisten opioidien aiheuttamat vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat

vähäiset etenkin, jos injektio annetaan hitaasti. Potilas toipuu anestesiasta nopeasti antagonistien annostelun jälkeen (Wilson 1992). Toisaalta opioidien induktioannokset voivat saada ennalta arvaamattomasti aikaan kiihtymystä tai kohtauksia. Kiihtymys ilmenee usein vinkumisena ja haukkumisena (Bednarski 1992).

Induktio on harvoin nopea terveellä eläimellä. Usein on odotettava puolesta minuutista useisiin minuutteihin ennen kuin eläin on intuboitavissa. Induktio tapahtuu tätä hitaammin vain inhalaatioanesteeteilla. Induktion hitaus on ongelma erityisesti silloin, kun olisi tärkeää saada kontrolloitua ilmäteitä, esimerkiksi kun eläimen hengitys on jo alkujaan heikentynyt tai on mahdollista, että eläin oksentaa. Nielemisrefleksi on yleensä jäljellä, johtaen intubaatiovaikeuksiin ja ilmäteiden kontrollointi viivästyy edelleen (Bednarski 1992). Intubaation helpottamiseksi äänihuuliin voi suihkuttaa lidokaiinia (Pascoe 2002). Opioidit lamaavat myös hengitystä, joten esihapetus on erittäin tärkeää ennen induktiota, myös antikolinergeja tulisi olla lähettyvillä, mikäli esiintyy bradykardiaa (Lamont & Mathews, 2007). Intubaation jälkeen eläimen hengitystä on avustettava, joten tarpeelliset välineet tulee pitää lähettyvillä. Koirat ovat intubaation jälkeen edelleen herkkiä ympäristön äänille, mutta tämä häviää kun inhalaatioanesteetti alkaa vaikuttaa (Pascoe 2002).

2.4.2.1 Indikaatioita

Opioidi-induktio sopii parhaiten sairauden heikentämille koirille. Sitä ei suositella nuorille, terveille koirille, joita ei ole rauhoitettu kunnollisesti. Fentanylä on käytetty potilailla, joiden sydän- ja verenkiertojärjestelmä on epävakaata esimerkiksi potilailla jotka kärsivät nestevajeesta tai hypovoleemisesta, kardiogeenisestä tai septisestä shokista (Lamont & Mathews, 2007).

2.4.2.2 Kontraindikaatioita

Koska opioideilla suoritettu induktio on hitaampi, kuin esimerkiksi barbituraateilla suoritettu induktio, fentanylä ei suositella potilaille, joille nopea intubointi ja ilmäteiden nopea turvaaminen on ehdotonta (Lamont & Mathews, 2007). Rintakehän trauman yhteydessä olisi suositeltavaa käyttää induktiossa jotain muuta ainetta kuin opioidia (Pascoe 2002).

Opioideja on käytetty keisarinleikkausten yhteydessä. Opioidit läpäisevät istukan nopeasti ja voivat aiheuttaa pennuille hengityslamaa ja neurologista depressiota. Opioidiagonistien, kuten fentanyylin, hyvä puoli on se, että niiden vaikutukset on mahdollista kumota antagonisteilla. Näistä tehokkain on naloksoni. Myös antagonistit läpäisee istukan nopeasti. Antagonisteja suositellaan kuitenkin käytettäväksi suoraan vastasyntyneille, jotta emo saa tarvitsemansa kivunlievityksen. Opioidien vaikutuksen kumoamisen jälkeen sekä emoa että pentuja tulee tarkkailla huolellisesti mahdollisten uusiutuvien nukutusvaikutusten varalta (Carroll & Martin 2007).

2.4.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio

Opioidien sivuvaikutukset vähenevät huomattavasti esilääkittäessä esimerkiksi diatsepaamilla tai asepromatsiinilla (Bednarski 1992).

Kriittisesti sairaiden potilaiden induktiossa μ -agonistiopioidi voidaan yhdistää bentsodiatsepiiniin. Opioidit ja bentsodiatsepiinit eivät yhdessä lamaa sydänlihasta tai aiheuta vasodilataatiota. Fentanyylin kanssa käytetään bentsodiatsepiineista midatsolaamia. Tämä yhdistelmä onkin hyvä sellaisten potilaiden induktiossa, jotka kärsivät nestevajeesta tai ovat shokissa (Carroll & Martin 2007).

2.5. Etomidaatti

Etomidaatti on imidatsoli-johdannainen ja valmiste sisältää propyleeniglykolia (Branson 2007). Etomidaatti on hiekkoinen emäs (pKa 4,24). Se on raseemisena seoksena, mutta vain toinen isomeeri on aktiivinen. Etomidaatin vesiliuos on epästabiili, joten etomidaatista käytetään 35-prosenttista propyleeniglykoli-liuosta. Tämä liuos on hyperosmolaarinen, joten bakteerikasvu on epätodennäköistä (Pascoe 2002).

Farmakokinetiikaltaan etomidaatti noudattaa kissoilla kolmitilamallia. Etomidaatin metabolia tapahtuu maksan enstyymien ja plasman esteraasien avulla. Metaboliitit eritetään virtsan mukana (Branson 2007). Se ei kumuloidu elimistöön. Etomidaatin

turvamarginaali koirilla on erittäin suuri. Tappava annos (LD50) on 16 kertaa terapeuttisen annoksen suuruinen (Robertson 1992).

Etomidaatti on lyhytvaikutteinen laskimoanesteetti, joka säilyttää sydän- ja verenkiertoelimistön toiminnan normaalina (Sams ym., 2008). Sen aiheuttamat vaikutukset sydämeen ja hengitykseen ovat minimaaliset myös hypovoleemisilla koirilla (Sams ym. 2008).

2.5.1 Etomidaatin vaikutus koiran elimistöön

Etomidaatti vaikuttaa toimivan propofolin ja barbituraattien tavoin voimistamalla inhibitorisen väittäjäaineen, GABA:n vaikutusta. Yksittäinen injektio saa aikaan suhteellisen lyhytaikaisen anestesian. Induktio ja toipuminen ovat nopeita. Anestesian kesto on annosriippuvaista (Branson 2007).

Etomidaatti ei yksin käytettynä aiheuta muutoksia sydämen sykkeeseen, verenpaineeseen tai sydänlihaksen hapenkulutukseen (Branson 2007). Se ei aiheuta verenpaineen laskua induktion yhteydessä (Sams ym. 2008). Sydän- ja verenkiertojärjestelmän stabiliteetin taustalla saattaa olla se, että etomidaatti säilyttää baroreseptorivälitteiset vasteet toimivina paljon paremmin kuin muut anesteetit (Robertson 1992). Etomidaatin on havaittu aiheuttavan vain minimaalisia muutoksia hemodynamiikkaan (Brüssel ym. 1989). Sydänlihasta lamaavaa vaikutusta esiintyy vain subkliinisillä annoksilla (Kawakubo ym. 1999).

Etomidaatti aiheuttaa muutoksia hengitysfrekvenssiin ja kerta hengitystilavuuteen, mutta ei merkittäviä muutoksia kaasujen vaihtoon alveolitasolla (Robertson 1992).

Etomidaatti vähentää aivojen metaboliaa ja siten hapenkulutusta ja sillä on kouristelua estäviä vaikutuksia. Sillä saattaa olla aivoja suojaavaa vaikutusta täydellisissä iskemia tilanteissa, esim. sydämenpysähdyksen yhteydessä (Branson 2007). Etomidaatti-infuusioilla voidaan alentaa kallonsisäistä painetta (Robertson 1992).

Etomidaatti estää lisämunuaiskuoren steroidisynteesiä koirilla, eikä tavallista leikkaukseen liittyvää plasman kortisolin nousua havaita leikkauksen yhteydessä. Tästä

stressivasteen puuttumisen hyödyllisyydestä on kiistelty. On väitetty, että se vähentäisi leikkauksenjälkeistä kuolleisuutta ja olisi siten hyödyllinen potilaalle (Branson 2007). Lisämunuaiskuoren lamaantumisen on havaittu kestävän jopa kolme tuntia lääkkeen annon jälkeen (Ludders 1992). Kortisolin vapautumisen estäminen ei muuta elimistön metabolista kokonaisreaktiota kirurgiaan tai aiheuta perioperatiivista epästabiiliutta verenkiertoelimistöön (Robertson 1992). Kortikosteroidien synteesin estämisen aiheuttama Addisonin kriisi tulee kuitenkin pitää mielessä sellaisilla potilailla, joilla etomidaattia käytetään pidemmän aikaa. Steroidisynteesiä lamaavan vaikutuksensa vuoksi etomidaattia ei suositella käytettäväksi pitkäaikaisena infuusiona (Branson 2007).

Etomidaatti voi aiheuttaa akuuttia hemolyysiä. Hemolyysin aiheuttaa propyleeniglykoli, joka nostaa äkillisesti osmolaliteettia aiheuttaen punasolujen hajoamisen (Branson 2007).

Muita havaittuja sivuvaikutuksia ovat mm. myoklonia, injektiokipu, oksentelu, kiihtymys ja apnea induktion aikana (Sams ym. 2008). Injektiokipua ja flebiittia esiintyy erityisesti jos ainetta ruiskutetaan pieniin laskimoihin (Ludders 1992). Oksentelua voi esiintyä induktion tai heräämisen yhteydessä, erityisesti kun on jouduttu antamaan useita annoksia (Branson 2007). Heräämisen yhteydessä on raportoitu kiihtymystä ja tarkoituksettomia liikkeitä (Sams ym. 2008). Useimmissa tapauksissa sivuvaikutukset voidaan estää sopivalla esilääkityksellä (Branson 2007).

2.5.2 Etomidaatin käyttö induktiossa

Anestesian induktioon sopivilla annoksilla, etomidaatti saa koirilla aikaan nopean anestesian induktion ilman merkittäviä sydän- ja verenkiertovaikutuksia (Branson 2007). Anestesiasta toipuminen on kuitenkin hitaampaa ja heikompaa etomidaatilla lääkityillä koirilla, kuin propofolilla lääkityillä (Sams ym. 2008).

2.5.2.1 Indikaatioita

Etomidaattia suositellaan käytettäväksi sellaisten potilaiden induktiossa, joilla on edeeman tai tilaa vievän leesio (esim. kasvaimen) aiheuttama kohonnut kallonsisäinen

paine. Etomidaatti laskee kallonsisäistä painetta lähelle normaalia silloin, kun paine on kohonnut. Etomidaatti ja tiopentaali laskevat kallonsisäistä painetta yhtä tehokkaasti tällaisissa tapauksessa (Artru 1989). Etomidaatti on hyvä induktioaine neurokirurgisiin toimenpiteisiin ja potilaille, joilla on kallonsisäisiä leesioita (Branson 2007).

Etomidaattia käytetään eläimillä, joilla on kliinisesti oireileva sydänvika, koska sen vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat vain vähäiset (Sams ym. 2008). Etomidaatti on propofolia parempi induktioaine silloin, kun halutaan minimoida kardiovaskulaarilama (Sams ym. 2008). Etomidaatti on ykkösvalinta potilaille, joilla voi esiintyä rytmihäiriöitä (Carroll & Martin 2007).

Etomidaatti on parhaita induktioaineita myös keisarinleikkausta vaativille potilaille, tai potilaille, joilla on kirroosi (Branson 2007). Vaikka etomidaatti metaboloidaan maksassa, on etomidaatin eliminaationopeus kirroottisilla potilailla lähes sama kuin potilailla joilla on terve maksa. Eliminaatiopuoliintumisaika on kirroottisilla potilailla pidentynyt, mutta jopa tunnin infuusioita on silti pidetty turvallisina näille potilaille (Robertson 1992).

Keisarinleikkauksessa pentujen kudosten perfuusio säilyy hyvin ja vastasyntyneiden spontaani hengitys alkaa tiopentaaliin verrattuna nopeammin. Etomidaatin induktioannos sektioon koirilla on 1 – 3 mg/kg. Etomidaatti sopii hyvin vastasyntyneille ja geriatriksille potilaille, sillä se eliminoituu verestä nopeasti useita reittejä pitkin, eikä siten ole riippuvainen yhden elimen toiminnasta (Carroll & Martin 2007).

2.5.2.2 Kontraindikaatioita

Etomidaatti bolus aiheuttaa silmänpaineen laskun noin viideksi minuutiksi. Paineen laskua voidaan pitkittää etomidaatti-infusiolla. Etomidaatti voi kuitenkin aiheuttaa myoklonusta, mikä puolestaan voi ostaa silmänpainetta. Tästä syystä etomidaattia ei tulisi käyttää potilailla, joilla on korneahaava (Pascoe 2002).

2.5.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio

Etomidaatin haittavaikutuksia, kuten myoklonusta ja pahoinvointia, voidaan ehkäistä käyttämällä kunnollista rauhoitusta ennen etomidaatin annostelua (Ludders 1992). Etomidaatin aiheuttama oksentelu voidaan ehkäistä lähes kokonaan asepromatsiini-esilääkityksellä (Pascoe 2002).

Sekä bentsodiatsepiinien, että opioidien on havaittu ehkäisevän etomidaatin aiheuttamaa myoklonusta ihmisillä. Useiden bentsodiatsepiinien ja opioidien vaikutuksia etomidaatin aiheuttamaan myoklonukseen on tutkittu ihmisillä. Midatsolaamin on havaittu vähentävän myoklonuksen esiintymistä merkittävästi ihmisillä. Midatsolaami on tällöin annosteltu 1,5 – 2 minuuttia ennen anestesian induktiota (Hwang ym, 2008).

Koska etomidaatti ei ole analgeetti, sen kanssa käytetään ihmisillä usein fentanyyliä. Fentanyyli lisää etomidaatin aiheuttamaa pahoinvointia ihmisillä (Pascoe 2002). Fentanyyli remifentanyyli ja sulfentaniili vähentävät myös myoklonuksen esiintymistä, mutta ne aiheuttavat muita sivuvaikutuksia, kuten apneaa (Hwang ym. 2008).

2.6. Tiopentaali

Tiopentaali on tavallinen koirilla käytetty laskimoanesteetti. Sen käyttö koirilla kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1937 (Murison 2001). Tiopentaali on barbituraattijohdannainen, jota voidaan käyttää koirilla induktion aikaansaamiseksi tai anestesian ylläpitoon ainoana anesteettina (Branson 2007). Barbituraatit liukenevat huonosti veteen, mutta niiden suolat hydrolysoituvat vedessä muodostaen emäksisiä liuoksia (Vainio 2003). Tiopentaalia käytetään natriumsuolana ja se liuotetaan veteen juuri ennen käyttöä. Vesiliuos on epästabiili ja se tulee säilyttää jääkaapissa. Liuos muuttuu vanhetessaan sameaksi ja muodostuu kiteitä, jolloin lääkkeen teho alenee. Liuos ei kuitenkaan muutu myrkylliseksi (Branson 2007).

Tiopentaalin metabolia on monimutkainen. Veressä natriumtiopentaali ionisoituu ja ionimuodossa oleva osa läpäisee veri-aivoesteen ja pääsee aivoihin. Tiopentaali jakautuu elimistössä nopeasti, erityisesti niihin elimiin, joissa on runsain verenvirtaus (Branson 2007). Huippupitoisuus aivoissa saavutetaan noin minuutissa, joten tajuttomuuskin alkaa nopeasti (Vainio 2003). Tiopentaalin vaikutus on todella lyhyt, sillä uudelleenjakautuminen (esim. lihaskudokseen) tapahtuu nopeasti ja lääke kertyy rasvakudokseen. Kun pitoisuudet plasmassa, lihaksissa ja sisäelimissä laskevat, rasvakudoksen pitoisuus jatkaa kohoamista. Myös rasvainen ateria vaikuttaa alentamalla anestesian kestoa merkittävästi. Veren rasva lyhentää tiopentaalin vaikutusaikaa tehokkaammin kuin varastorasva (Branson 2007). Tiopentaalin eliminaatio tapahtuu maksassa tapahtuvan hajoamisen avulla. Maksassa tapahtuva metabolia vaikuttaa osaltaan nopeaan tiopentaalin pitoisuuden laskuun veressä (Olkkola & Scheinin 2007).

2.6.1 Tiopentaalin vaikutus koiran elimistöön

Tiopentaalilla saadaan aikaan suhteellisen tasainen induktio ja sen hypnoottiset vaikutukset ovat hyvin ennustettavissa (Ilkiw 1992). Tiopentaali vaikuttaa propofolin tavoin aivojen GABA –reseptorikompleksin kautta (Olkkola & Scheinin 2007). Tiopentaalin vaikutus alkaa nopeasti ja maksimaalinen anestesian syvyys saavutetaan 30 – 60 sekuntia iv injektion jälkeen. Nopean tajunnanmenetyksen ansiosta lääke on mahdollista annostella hitaasti vasteeseen. Tästä on hyötyä erityisesti sairaiden potilaiden kohdalla (Ilkiw 1992).

Tiopentaali alentaa sekä aivojen hapen kulutusta, että niiden toimintaa aiheuttaen aivojen verenvirtauksen vähenemisen. Tämä johtaa akuutisti tai kroonisesti nousseen kallonsisäisen paineen laskuun (Ilkiw 1992).

Tiopentaalin tarkat vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat epäselvät (Dugdale ym. 2005). Barbituraateilla on suora sydänlihasta ja aivojen vasomotorista keskusta lamaava vaikutus, ja ne alentavat sydämen minuuttitilavuutta ja valtimopainetta (England & Hammond 1997). Tiopentaali heikentää verisuoniston neuroregulaatiota (Priano ym. 1989). Tiopentaali alentaa vagaalista tonusta heti induktion jälkeen (Dennis ym. 2007). Tiopentaali voi terveillä koirilla kohottaa sydämen sykettä ja hetkellisesti alentaa sydänlihaksen supistuvuutta. Myös kammioperäisiä rytmihäiriöitä saattaa

esiintyä (Hofmeister ym. 2008). Useimpia haitallisia hemodynaamisia vaikutuksia voidaan kuitenkin kohentaa nesteytyksellä tai inotrooppisilla eli sydämen supistusvoimaa lisäävillä aineilla (Wong 1992).

Boluksena annettuna barbituraatit voivat aiheuttaa hengityslamaa ja apneaa. Noin puolella koirista on havaittu induktion jälkeistä apneaa tiopentaalin yhteydessä (Murison 2001). Tiopentaali aiheuttaa kuitenkin vähemmän hengityslamaa kuin propofoli (Redondo ym. 2000).

Tiopentaalia tulisi käyttää pelkästään laskimonsisäisesti, eikä sitä tule annostella mikäli laskimoyhteys on kyseenalainen tai sitä ei ole. Valtimonsisäinen injektio aiheuttaa valtimon spasmin ja hapenpuutteesta aiheutuvaa kudoksetekroosia (Wong 1992). Tiopentaali aiheuttaa korkean pH:n vuoksi kudoksetekroosia. Eräälle koiralle perivaskulaarisen annostelun on raportoitu aiheuttaneen valtimon ja laskimon välisen fistelin. Perivaskulaarisen annostelun haittavaikutuksia voidaan vähentää ruiskuttamalla samaan kohtaan suolaliuosta tai paikallispuudutetta (O'Kell & Ambros 2010).

Larynxin limakalvot herkistyvät kevyessä tiopentaalianestesiassa ja tämä vaikeuttaa intubointia (Dugdale ym. 2005). Kevyessä tiopentaalianestesiassa esiintyy laryngospasmia. Intubointi onnistuu vasta kun eläin on syvemmissä anestesiassa tai nielu ja kurkunpää on turrutettu paikallispuudutteella (Wong 1992).

Barbituraattien on havaittu aiheuttavan pernan laajentumista koirilla. Suurentunut perna voi häiritä leikkausta ja vaarantaa potilasturvallisuutta (Wilson ym. 2004).

2.6.2 Tiopentaalin käyttö induktiossa

Kun ultralyhytvaikutteisia barbituraatteja käytetään anestesian induktiossa, potilaan painon perusteella laskettu annos vedetään ruiskuun, mutta vain tarvittava osa lääkemäärästä annostellaan. Anestesia indusoidaan antamalla osa lasketusta annoksesta kunnes haluttu anestesian syvyys on saavutettu. Terveille esilääkitsemättömille nuorille koirille annetaan tavallisesti ensin puolet lasketusta annoksesta boluksena (Ilkiw 1992). Vaihtoehtoisesti voi antaa kolmasosan lasketusta annoksesta (Branson 2007). Anestesian syvyys arvioidaan 30 sekunnin kuluttua. Tarpeen vaatiessa annetaan uusi,

pienempi bolus, joka on korkeintaan neljäsosa lasketusta annoksesta. Annostelua jatketaan samaan tapaan kunnes haluttu anestesian syvyys saavutetaan (Ilkiw 1992). Tarvittaessa anestesiaa voidaan pidentää antamalla lisäannoksia. Tulee kuitenkin muistaa, että suuret annokset kertyvät kudoksiin ja johtavat heräämisen pitkittymiseen (Branson 2007).

Potilailla, joiden sairauden tilasta ei ole tarkkaa käsitystä eikä näin ollen tiedetä, kuinka sairaus vaikuttaa anestesiaan, tulee barbituraatteja annostella pieninä boluksina. Tällä pyritään välttämään yliannokset, sillä barbituraattien teho voi olla kasvanut sairauden seurauksena (esimerkiksi asidoosi tai hypoproteinemia) (Ilkiw 1992).

Liian suuri annos induktiossa lamaa hengitystä ja heikentää inhalaatioanesteettien ottoa (Branson 2007). Suuret annokset myös pidentävät toipumisaikaa (Dugdale ym. 2005). Koirat, joilla on keskushermostoon liittyvä patologinen tila, tarvitsevat vähemmän tiopentaalia induktion aikaansaamiseksi (Dugdale ym. 2001). Tiopentaalin vaikutuskyky alenee kymmenen ensimmäisen elinviikon aikana, joten nuoret pennut tarvitsevat suhteessa vähemmän tiopentaalia riittävän anestesian saavuttamiseen. Annostarpeen kasvamisen uskotaan johtuvan aivojen lisääntyneestä myelinisaatiosta (Allt-Graham & Pegg 1983). Lihavuudella ei havaittu olevan vaikutusta induktioon vaadittavaan annokseen (Dugdale ym. 2005).

Nopeammalla annostelulla, hitaaseen annosteluun verrattuna, saadaan aikaan laadukkaampi induktio. Hitaasti annosteltuna induktioon tarvittavan tiopentaalin määrä on pienempi. Tiopentaalille herkille eläimille suositellaan hidasta annostelutapaa (Dugdale ym. 2005). Mikäli eläin on joskus saanut anafylaktisen reaktion tiopentaalista, käyttöä ei suositella ollenkaan (Wong 1992).

2.6.2.1 Indikaatioita

Tiopentaalin soveltuu ripeisiin induktioihin. Nopeat induktiot mahdollistavat ilmäteiden täsmällisen turvaamisen ja ovat hyödyllisiä eläimillä, joilla on täysi maha, ruuansulatuskanavan tukos tai megaesofagus eli laajentunut ruokatorvi (Ilkiw 1992).

Tiopentaali vähentää voimakkaasti aivojen hapenkulusta, joten sitä on käytetty silloin kun aivojen hapensaanti on uhattu, esimerkiksi aivoedeemaa hoidettaessa (Koulu, Tuomisto, 2007). Tiopentaalia suositellaan etomidatiin tavoin käytettäväksi sellaisten potilaiden induktiossa, joilla on edeeman tai tilaa vievän leesio (esim. kasvaimen) aiheuttama kohonnut kallonsisäinen paine. Tiopentaali laskee kallonsisäistä painetta lähelle normaalia (Artru 1989). Tiopentaalilla on kohtauksia ehkäiseviä vaikutuksia, joten se soveltuu epileptisten potilaiden induktioon. Se soveltuu induktioaineeksi myös sellaisille potilaille, jotka ovat menossa kohtauksille altistavaan toimenpiteeseen, kuten myelografiaan (Ilkiw 1992).

Tiopentaali soveltuu hyvin potilaille, joilla on glaukooma tai lähes perforoiva korneahaava, sillä se ei lisää silmän painetta tai aiheuttaa vain hyvin vähäisen paineen kohoamisen induktion yhteydessä. Tämä paineen nousu palautuu intubaation aikana (Hofmeister ym. 2008). Silmänpaineen nousu voisi näillä potilailla johtaa vakavampiin silmän vaurioihin verenvuodon tai silmän lasiaisen ulostyöntymisen kautta. Vaikka perforaatio olisi jo tapahtunut, äkillistä silmänpaineen kohoamista tulisi välttää, sillä lisävaurioita saattaa muodostua (Ilkiw 1992).

Kevyt barbituraattianestesia ei lamaa kurkunpään refleksejä, joten barbituraattianestesia soveltuu ylempien hengitysteiden tutkimiseen. Ultralyhytvaikutteiset barbituraatit helpottavat nielun ja kurkunpään tutkimista ja mahdollistavat kannusruston ja äänihuulten toiminnan tutkimisen. Tämä on hyödyllistä tapauksissa, joissa epäilläään äänihuulten halvausta tai potilailla, joilla on ylempien hengitysteiden tukos (Ilkiw 1992). Tiopentaalin on eräässä tutkimuksessa havaittu soveltuvan parhaiten kurkunpään toiminnan tarkasteluun koirilla. Kurkunpään liikkeet olivat vähäisemmät, kun tiopentaalin kanssa käytettiin asepromatsiinia. Kurkunpään halvauksen virhediagnoosit vähenevät, kun käytetään lääkettä, jolla on pienin vaikutus kurkunpään toimintaan (Jackson ym. 2004).

Barbituraatteja voidaan käyttää matalilla annoksilla geriatrisille potilaille. Tällöin tulee kuitenkin muistaa, että barbituraatit sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin ja vaikutuksen loppuminen riippuu sekä uudelleenjakautumisesta, että maksan metaboliasta. Barbituraattien vaikutukset saattavat korostua ja pitkittyä, mikäli plasman

proteiinipitoisuus on alentunut, tai potilaan maksa tai munuaiset eivät ole tarpeeksi kehittyneitä tai toimivat huonosti (Carroll & Martin 2007).

2.6.2.2 Kontraindikaatioita

Ultralyhytvaikutteisia tiobarbituraatteja ei tulisi käyttää anestesian induktioon englanninvinttikoirille. Toipumisaika anestesiasta on tällä rodulla huomattavasti pidempi kuin muilla (Wong 1992). Englanninvinttikoirilla lääkkeiden biotransformaatio maksassa on heikentynyt. Tämä johtaa anestesiasta toipumisen pitkittymiseen ja lisää lääkkeiden välisten interaktioiden riskiä. Pitkittyneelle anestesiasta toipumiselle on tyypillistä ääntely, humalatilan kaltainen käytös ja väkivaltainen kamppailu, joka voi johtaa koiran vahingoittumiseen. Joillain eläimillä täydellinen toipuminen voi viedä jopa 8 tuntia tavallisen yhden tai kahden tunnin sijaan (Court 1999).

Tiobarbituraattien turvallisuusmarginaali pienenee hemodynaamisesti epästabiileilla potilailla. Tiobarbituraateilla voi olla voimakkaita vaikutuksia potilaisiin, joilla on alentunut sydämen minuuttitilavuus tai sydänlihaksen supistuvuus. Tiopentaalin anto potilaille, joilla on vakava sydänsairaus (esimerkiksi dilatatioiva kardiomyopatia), vaikeuttaa vain tarpeettomasti jo ennestään haasteellista tapausta. Tiobarbituraattien verenpainetta alentavat vaikutukset saattavat olla liioitellun korostuneet potilailla, joilla on ennestään hypertensiota. Tiopentaalia ei suositella potilaille, joilla on kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sillä tiopentaalin käytön yhteydessä on havaittu esiintyvän dysrytmioita. Barbituraatit saattavat aiheuttaa hematokriitin alenemista, eikä tiopentaalia tulisi käyttää koirilla, joilla on merkittävästi alentunut punasolujen tilavuusosuus (Wong 1992).

Tiopentaalia ei suositella käytettäväksi potilaille, joille on tarkoitus tehdä pernan poisto. Tiopentaalin aiheuttama pernan turvotus vaikeuttaa pernan käsittelyä ja poistoa ja johtaa suurempaan verenmenetykseen (Wong 1992).

Tiopentaalin käyttö on kontraindikoitua vastasyntyneillä (Branson 2007). Vaikka anestesian loppuminen johtuu lääkkeen uudelleenjakautumisesta, alle kahden viikon ikäisillä eläimillä ei ole tiopentaalin metaboliaan vaadittavia entsyymejä (Pascoe 2002). Barbituraatit aiheuttavat vastasyntyneillä hengityslaamaa ja uneliaisuutta ja vähentävät

pennuille tyypillistä vilkkautta. Myös imemisen on havaittu vähentyvän jopa neljäksi päiväksi (Carroll & Martin 2007).

2.6.2.3 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio

Esilääkitys vähentää tiopentaalin induktioannosta 30 – 80 % ja tasoittaa induktiota (Ilkiw 1992). Esilääkityksen tulee antaa vaikuttaa riittävän kauan ennen induktiota (Dugdale ym. 2001).

Romifidiini-esilääkityksen on havaittu vähentävän huomattavasti induktioon tarvittavan tiopentaalin määrää. Romifidiinin määrä vähentää tiopentaalin määrää lineaarisesti. Romifidiinilla esilääkittyjen koirien induktio on nopea ja tasainen. Verrattuna pienellä romifidiiniannoksella esilääkittyihin tai esilääkitsemättömiin koiriin, suuremmalla annoksella sivuvaikutukset ovat oksentelua lukuun ottamatta vähäisemmät (England & Hammond 1997). Oksentelu on raportoitu romifidiinin sivuvaikutus (Redondo ym. 2000). Suurempi romifidiiniannos myös parantaa anestesian laatua huomattavasti (England & Hammond 1997).

Medetomidiniin käyttö esilääkityksessä vähentää induktioon tarvittavan tiopentaalin määrää huomattavasti. Tarvittavan tiopentaalin määrä vähenee lineaarisesti suhteessa käytettyyn medetomidiniin (England & Hammond 1997).

Diatsepaamin yhtäaikainen käyttö induktiossa tiopentaalin kanssa ei ole havaittu parantavan induktiota, mutta diatsepaamista on mahdollisesti hyötyä myöhäisenä esilääkkeenä. Diatsepaamin vaikutus alkaa noin kaksi minuuttia annostelun jälkeen, kun taas tiopentaalin vaikutus alkaa jo 15 – 30 sekunnin kuluessa (Dugdale ym. 2001).

2.7. Alfaksaloni

Alfaksaloni kuuluu neurosteroideihin (Branson 2007). Veteenliukenematonta alfaksalonia on käytetty yhdistelmänä nimeltä Saffan (Ferré ym. 2006). Saffan (tai Althesin) sisältää alfaksalonin lisäksi alfadoloniasetaattia ja öljypohjaista kantoainetta

(Cremophor EL). Alfadoloni ja Cremophor EL lisäävät vesiliukoisuutta (Branson 2007). Saffanilla on huomattavia hättävääikutuksia. Koirilla Cremophor EL voi laukaista anafylaktisen reaktion aiheuttaen verenpaineen laskua ja urtikariaa (Ferré ym. 2006). Reaktio liittyy histamiinin tai histamiinin kaltaisten aineiden vapautumiseen (Branson 2007).

Alfaksan-CD on uusi neurosteriodi, jossa alfaksaloni on 2-hydroksipropyli- β -syklodekstriinissä. Alfaksan-CD ei näytä aiheuttavan histamiinin vapautumista (branson 2007). Syklodekstriini-pohjainen muoto on kemiallisesti stabiili, eikä aiheuta ärsytystä, vaikka se ruiskutettaisiin perivaskulaarisesti (Ferré ym. 2006).

Alfaksalonin puhdistuma on suuri koiralla (55 ml/kg/min). Myös jakautumistilavuus on suuri (n. 2 l/kg). Alfaksalonin puoliintumisaika on koirilla lyhyt (noin 30 minuuttia). Alfaksaloni on progesteronin steroidi johdannainen ja sen eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboliolla. Alfaksaloni ei kerry elimistöön, sillä sen metabolia on nopeaa (Ferré ym. 2006).

2.7.1 Alfaksalonin vaikutus koiran elimistöön

Neurosteroidit vaikuttavat voimistamalla GABA:n aiheuttamaa neurodepressiota. Ne saattavat myös aktivoida inhibitorisia glysiiniresptoreja. Immobilisaatioon liittyy koirilla erinomainen liharentous ja hypnoosi. Alfaksalonin vaikutukset ovat annosriippuvaisia (Bednarski 2007).

Alfaksaloni aiheuttaa annosriippuvaisia muutoksia hengitykseen ja sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan. Hypoventilaatio ja apnea ovat huomattavimmat hättävääikutukset. Apnean kesto on suoraan riippuvainen alfaksalonin annoksesta (Muir ym. 2008). Alfaksaloni aiheuttaa kuitenkin vähemmän apneaa suhteessa propofoliin (Keates & Whitem 2011). Suurilla annoksilla (6 – 20 mg/kg) verenpaine ja sydämen syke nousevat, mutta muutokset palautuvat noin 15 – 60 minuutin kuluessa. Sydämen minuuttitilavuus ei kuitenkaan muutu. Pienellä annoksella (2 mg/kg) sydän ja verenkiertoväikutukset ovat vähäiset. Alfaksalonin on havaittu laskevan hengitystiheyttä, minuuttitilavuutta ja hapen osapainetta (Muir ym. 2008).

2.7.2 Alfaksalonin käyttö induktiossa

Alfaksan-CD saa aikaan nopean ja tasaisen induktion koirilla. Se luo tyydyttävät olosuhteet intubaatiolle. Alfaksaloni saa aikaan hyvän lihasrentouden. Anestesian kesto on lyhyt ja anestesiasta toipuminen on nopeaa. Suuri turvamarginaali ja puhdistuma sekä nopea vaikutuksen alku tekevät alfaksalonista monikäyttöisen induktioaineen (Ferré ym. 2006). Anestesian kesto pitkittyy suuremmilla annoksilla (Muir ym. 2008).

Alfaksaloni saa aikaan hyvän tai erinomaisen lyhytaikaisen anestesian koirilla, joita ei ole esilääkitty. Anestesiaan liittyy hyvä lihasrentous. Anestesiasta toipuminen on tasainen, eikä siihen liity kiihtymystä (Muir ym. 2008). Koirat, joilla on vahvempi esirauhoitus toipuvat anestesiasta paremmin kuin kevyesti rauhoitetut. Toipumisympäristöön tulisi kiinnittää huomioita, mikäli on käytetty vain kevyttä esilääkitystä. Heräämistilan tulisi olla mahdollisimman rauhallinen (Jimenez ym. 2011).

2.7.2.1 Indikaatioita ja kontraindikaatioita

Alfaxan-CD on tehokas lyhytvaikutteinen anesteetti, jolla on vain vähän haittavaikutuksia ja joka aiheuttaa vain vähäistä sydän- ja verenkiertoelimistön lamaa. Näiden hyvin ominaisuuksiensa ansiosta sen käyttö sektiossa vaikuttaa lupaavalta (Carroll & Martin 2007).

Alfaxalonin on todettu oleva hyödyllinen induktioaine myös sairaille koirille. Tutkimuksessa käytetyt koirat oli lähetetty sairaalahoitoon abdomenin ja rintakehän kirurgiaa varten (Psatha ym. 2011).

2.7.2.2 Esilääkityksen vaikutus ja ko-induktio

Alfaksaloni soveltuu käytettäväksi yhdessä yleisimmin esilääkityksenä käytettävien rauhoittavien lääkeaineiden kanssa (Bednarski 2007). Käyttöä yhdessä barbituraattien kanssa ei kuitenkaan suositella (Branson 2007). Alfaksalonin käyttö yhdessä fentiatsiinien (esimerkiksi asepromatsiini), antikolinergien, bentsodiatsepiinien, alfa2-agonistien ja opioidien kanssa on todettu turvalliseksi. Esilääkitys vähentää tarvittavan alfaksalonin määrää. Bentsodiatsepiinejä ei tulisi käyttää ainoana esilääkkeenä

alfaksalonin kanssa, sillä tällöin anestesian laatu ei välttämättä ole riittävän hyvä (Valmisteyhteenveto, AlfaxanR, SPC 21Nov06).

Medetomidiinin ja butorfanolin yhdistelmä esilääkityksessä vähentää alfaksalonin induktioannosta enemmän kuin kummankaan aineen käyttö yksinään. Myös sedaatio on parempi käytettäessä molempia esilääkkeitä yhtä aikaa (Maddern ym. 2010). Terveillä nuorilla kissoilla esilääkityksen on havaittu vähentävän induktioannosta ja nopeuttavan toipumista. Anestesian induktio esilääkitsemättömilläkin kissoilla on kuitenkin nopea ja tasainen (Zaki ym. 2009).

Asepromatsiinilla ja morfiinilla esilääkityillä englanninvinttikoirilla anestesian pituus on viisinkertainen esilääkitsemättömiin verrattuna (Pasloske ym. 2009). Metadonilla esilääkittyjen koirien induktio on alfaksalonilla tasainen (Psatha ym. 2011).

3 POHDINTA

3.1 Yleistä

Tämän tutkielman painopiste oli koirien anestesian induktioanesteeteissa ja induktioanesteettien indikaatioissa ja kontraindikaatioissa. Perustietoa useimmista aineista, sekä niiden farmakodynamiikasta ja farmakokinetiikasta löytyi runsaasti. Useimpien tutkimusten tutkimusmenetelmät vaikuttivat hyviltä. Tutkimuksissa käytettyjen koirien lukumäärä vaihteli 30 – 100 koiraan. Jos koiria oli alle 20, tutkimus oli yleensä tällöin rajattu johonkin erityisryhmään (esim. neonataalit tai jokin tietty rotu). Koirat olivat useimmin myös erirotuisia tai eri sukupuolta, mikä helpottaa tulosten soveltamista käytäntöön.

Vain muutamassa tutkimuksessa keskityttiin arvioimaan kyseessä olevan aineen soveltuvuutta induktioon. Suurin osa tutkimuksista keskittyi kardiorespiratoristen vaikutusten arviointiin. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjen induktioanesteettien yleisin haittavaikutus on apnea. Apnean esiintyminen on yleistä erityisesti propofolilla ja tiopentaalilla. Myös fentanyl aiheuttaa apneaa bolustettaessa. Ainoastaan

ketamiinilla ei ole taipumusta aiheuttaa apneaa. Annostelunopeudella on havaittu olevan vaikutusta apnean esiintyvyyteen propofolilla. Propofolin annostelunopeudesta oli kuitenkin hieman ristiriitaista tietoa. Murisonin (2001) mukaan hitaita (yli 30 sekuntia kestäviä) annosteluja tulee välttää propofolin kanssa, sillä ne lisäävät apnean esiintyvyyttä ja kestoja. Branson (2007) kuitenkin toteaa, että nopea bolus voi aiheuttaa lyhyen hyperkapniajakson. Myös Gowalski & Wetmore (1999) ovat havainneet, että nopeasti annettu bolus aiheuttaa hengityslamaa.

Propofoli, tiopentaali, etomidaatti ja alfaksaloni aiheuttavat tajuttomuuden voimistamalla GABA:n vaikutusta. Ketamiini vaikuttaa salpaamalla aivojen NMDA-reseptoreja. Artikkeleissa, joissa induktion laatua arvioitiin, hyvän induktion määritelmä oli samankaltainen: nopea ja rauhallinen tajuttomuus, ei ääntelyä tai kamppailua. Propofoli, etomidaatti ja tiopentaali saavat aikaan lyhytkestoisen anestesian, kun taas ketamiinianestesia kestää pidempään. Propofoli, alfaksaloni, tiopentaali ja fentanylili saavat aikaan tasaisen induktion. Ketamiini aiheuttaa nk. kataleptisen tilan, jossa voi esiintyä mm. lihasten hypertoniasta ja silmät voivat jäädä auki. Etomidaatti voi aiheuttaa myokloniaa induktiossa. Ketamiinin ja etomidaatin induktioin aikaisia haittavaikutuksia pyritään vähentämään esilääkityksellä tai ko-induktiolla. Ketamiinilla ja fentanyylillä on anesteettisten vaikutusten lisäksi myös kipua lievittävää vaikutusta.

Käytetyn induktioaineen valintaan vaikuttaa oleellisesti myös se, millä anestesiaa aiotaan jatkaa induktion jälkeen. Kaikkia tutkielmassa käsiteltyjä induktioaineita voidaan käyttää yhdessä yleisimpien inhalaatioanesteettien kanssa ja ne soveltuvat siihen hyvin. Läheskään kaikilla eläinlääkärinvastaanotoilla ei kuitenkaan ole käytössä inhalaatioanestesiaa ja tällöin täytyy huomioda se, että induktioaine ja anestesiaa ylläpitävä aine soveltuvat keskenään. Mikäli anestesiaa on tarkoitus jatkaa suonensisäisesti, olisi tarkoituksen mukaista suorittaa induktio samalla aineella, mikäli mahdollista.

Tutkielmaa tehdessä vastaan tuli useita artikkeleja inhalaatioanesteeteilla suoritetuista induktioista. Inhalaatioanesteetit rajattiin tämän kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle, mutta voisi olla hyvä selvittää niiden käyttökelpoisuutta induktion suorittamiseen käytännön työssä.

3.2 Indikaatiot ja kontraindikaatiot

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli koota yhteen eri aineiden indikaatiot ja kontraindikaatiot, jotta sopivan anestesia-aineen valinta helpottuisi. Propofolille ja ketamiinille löytyi useita selkeitä indikaatioita ja kontraindikaatioita, mutta esimerkiksi alfaksalonen käytöstä koirille löytyi huomattavasti vähemmän tietoa. Aina ei ole aivan selvää onko jonkin aine kontraindikoitu tai indikoitu johonkin tarkoitukseen. Aineella voi olla kyseisessä käytössä sekä hyviä tai huonoja puolia.

Propofolilla ja tiopentaalilla on sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaa heikentäviä vaikutuksia. Ne aiheuttavat sydämen sykkeen laskua ja alentavat verenpainetta. Fentanylili pitää verenkiertojärjestelmän vakaana, mutta se voi aiheuttaa bradykardiaa. Ketamiinin, etomidaatin ja alfaksaloni vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat vähäiset. Ketamiinin käytöstä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla esiintyi kuitenkin ristiriitaista tietoa. Carroll & Martin (2007) eivät suosittele ketamiinin käyttöä sydämen vajaatoiminnasta kärsivälle potilaalle, mutta Pascoe (2002) kuitenkin pitää ketamiinia hyödyllisenä induktioanesteettina joissakin sydänsairauksissa. Etomidaatti ja alfaksaloni soveltuvat siis oireilevan sydänsairaahan potilaan induktioon. Muita aineita käytettäessä, tulee pitää mielessä aineiden mahdolliset haittavaikutukset ja varautua hoitamaan niitä.

Traumapotilaiden induktiosta on vaikea sanoa kirjallisuuden perusteella oikeaa tai väärää ainetta. Ketamiini, propofoli, tiopentaali ja opioidit ovat sekä indikoituja, että kontra-indikoituja traumapotilaalle. Etomidaatti on indikoitu useimpiin traumoihin, joten se on suhteellisen turvallinen valinta. Päähän kohdistuneen trauman, kallonsisäisen leesio tai kohtauksia saavan potilaan suhteen induktioaineen valinta on helpompaa. Pään traumapotilaille sopivat propofoli, tiopentaali ja etomidaatti, sillä ne laskevat kallonsisäistä painetta. Propofoli soveltuu myös status epileptikuksen hoitoon.

Kun ilmäteiden turvaaminen on erittäin tärkeää ja vaaditaan nopeaa induktiota (esimerkiksi aspiraatoriski), tulisi induktio suorittaa nopeasti vaikuttavalla induktioaineella. Käytännössä tämä tarkoittaa tiopentaalia tai propofolia. Lähes kaikkia kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjä aineita kuvattiin nopeiksi, mutta siitä huolimatta

esimerkiksi fentanyl ei sovellu nopeisiin induktioihin. Vaikka niiden vaikutus alkaisikin nopeasti, ei intubaatioon riittävää anestesian syvyyttä saavuteta riittävän nopeasti.

Koska useimpien aineiden farmakokinetiikka on hyvin tutkittu, tiedot maksa- ja munuaisvikaisille sopivista induktioaineista ovat suhteellisen luotettavia. Anestesia-aineiden vaikutusta silmänpaineeseen on tutkittu tiopentaalilla, ketamiinilla ja propofolilla. Tiopentaali on näistä ainoa, joka ei nosta silmänpainetta ja soveltuu siksi parhaiten esimerkiksi silmäkirurgiaan. Vastaavanlaisia tutkimuksia induktioaineen vaikutuksesta silmänpaineeseen olisi hyvä suorittaa myös muilla induktioaineilla.

3.3 Esilääkitys ja ko-induktio

Esilääkityksellä on paljon merkitystä induktiossa, mutta se on kokonaisuutena hyvin laaja. Tutkimuksissa käytettiin hyvin erilaisia esilääkityksiä, eikä esilääkkeen valintaa tai annosta läheskään aina perusteltu. Osa esilääkkeistä oli sellaisia, joita ei käytetä Suomessa rutiininomaisesti koirilla. Esilääkityksen vaikutusta induktioannokseen on tutkittu suhteellisen paljon joillakin lääkeaineilla, kuten propofolilla. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellyistä aineista etomidaatti ja ketamiini vaativat esilääkityksen. Vaikka muiden aineiden kohdalla esilääkityksen käyttö ei ole välttämätöntä, on se silti hyödyllistä, sillä esilääkitys vähentää induktioaineen aiheuttamia haittavaikutuksia ja tarvittavan induktioaineen määrää.

Yleisimmät ko-induktiossa käytetyt lääkeaineet ovat bentsodiatsepiinit ja vahvat opioidit. Näiden käyttöä ko-induktiossa on tutkittu koirilla vain propofolilla. Propofoli soveltuu anestesian induktioon myös ainoana lääkkeenä, eikä se välttämättä vaadi ko-induktioainetta tai esilääkitystä. Muiden aineiden ko-induktiota on tutkittu lähinnä bentsodiatsepiinien suhteen. Tiopentaalista löytyi vain yksi ko-induktiota käsittelevä artikkeli. Fentanyylin yhdistämistä bentsodiatsepiineihin oli mainita kirjoissa, mutta varsinaisia tutkimuksia ei löytynyt. Tiopentaali ja fentanyl soveltuvat hyvin käytettäväksi myös ilman ko-induktiota.

Ko-induktioaineiden tai hyvän esilääkityksen käyttäminen ketamiinin kanssa on erittäin tärkeää ketamiinin haittavaikutusten vähentämiseksi. Ketamiinin ko-induktiosta löytyikin huomattavasti enemmän tietoa kuin muista aineista, tosin pääasiassa vain diatsepaamin kanssa. Myös etomidaatti aiheuttaa sivuvaikutuksia, joita pyritään vähentämään esilääkityksellä tai käyttämällä ko-induktiota. Koirilla etomidaatin kanssa käytetyistä ko-induktioaineista ei löytynyt tietoa, mutta ihmisillä on käytetty midatsolaamia estämään myoklonusta. Koirilla eri aineilla etomidaatin kanssa suoritetusta ko-induktiosta tarvittaisiinkin lisää tutkimusta.

Kaikissa artikkeleissa ei käytetty termiä ”ko-induktio” ollenkaan, vaikka aineet annosteltiin selkeästi ko-induktioaineiden tapaan sekoituksena tai muutaman minuutin viiveellä toisistaan. Ko-induktioaineet annosteltiin joko sekoituksena tai erillisesti. Erillisesti annettuna ko-induktioaine annettiin joko välittömästi varsinaisen induktioaineen jälkeen tai 1 – 2 minuutin viiveellä. Eri annostelutavoilla on voinut olla vaikutusta tutkimusten tuloksiin. Tämän huomasivat myös Dugdale ym. (2001) tutkimuksessaan tiopentaalin ja diatsepaamin ko-induktiosta. Diatsepaamin vaikutuksen alku vei 2 – 3 minuuttia, kun taas tiopentaalin noin 30 sekuntia. Diatsepaami ei näin ollen ehtinyt saavuttaa hyödyllistä vaikutusta riittävän aikaisin.

4 LÄHTEET

Allt-Graham J, Pegg MS. Potency changes of intravenous induction agents in the first ten weeks of life: an experiment using beagle dogs. *Veterinary research communications* 1983, 7:353-7.

Artru AA. Intracranial volume-pressure relationship following thiopental or etomidate. *Anesthesiology*, 1989, 71:763-8.

Auckburally A, Pawson P, Flaherty D. A comparison of induction of anaesthesia using a target-controlled infusion device in dogs with propofol or a propofol and alfentanil admixture. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, 35:319-325.

Bednarski RM. Precautions when using opioid agonists for induction of anesthesia. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*, 1992, 22:273-5.

Bednarski RM. Dogs and Cats. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 705-716.

Branson KR. Injectable and Alternative Anesthetic Techniques. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 273-300.

Braun C, Hofmeister EH, Lockwood AA, Parfitt SL. Effects of diazepam of lidocaine premedication on propofol induction and cardiovascular parameters in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2007, 43:8-12.

Brown SA, Jacobson JD, Hartsfield SM. Pharmacokinetics of midazolam administered concurrently with ketamine after intravenous bolus of infusion in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 1993, 16:419-25.

Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Larwin P.. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and analgesia*, 1989, 69:35-40.

Bufalari A, Miller SM, Giannoni C, Short CE. The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anesthesia in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1998, 34:84-91.

Carroll GL, Martin DD. *Anesthesia and Analgesia for Selected Patients and Procedures*. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 969-84.

Cho J, Cho JC, Lee P, Lee M, Oh E. Formulaiton and evaluation of an alternative triglyceride-free propofol microemulsion. *Archives of pharmacal research*, 2010, 33:1375-87.

Court MH. Anesthesia of the sighthound. *Clinical techniques in small animal practice*, 1999, 14:38-43.

Covey-Crump GL, Murison PJ. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, 35:463-472.

Dennis SG, Wotton PR, Boswood A, Flaherty D. Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. *The Veterinary record*, 2007, 160:681-6.

Dugdale AH, Lakhani KH, Brearley JC. Thiopentone induction dose requirement in dogs is little influenced by co-administration of diazepam of prior treatment with phenobarbitone or corticosteroids, but is reduced in the presence of brain pathology. *Veterinary Journal*, 2001, 161:93-7.

Dugdale AH, Pinchbeck GL, Jones RS, Adams WA. Comparison of two thiopental infusion rates for the induction of anesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2005, 32:360-6.

England GC, Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *The Journal of small animal practice*, 1997, 38:141-6.

Fayyaz S, Kerr CL, Dyson DH, Mirakhur KK. The cardiopulmonary effects of anesthetic induction with isoflurane, ketamine-diazepam or propofol-diazepam in the hypovolemic dog. *Veterinary Anaesthesia and analgesia*, 2009, 36:110-23.

Feierman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 1996, 24:932-9.

Ferré PJ, Pasloske K, Whitten T, Ranasinghe MG, Li Q, Lefebvre HP. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2006, 33:229-36.

Ghaffari MS, Rezaei MA, Mirani AH, Khorami N. The effects of ketamine-midazolam anesthesia on intraocular pressure in clinically normal dogs. *Veterinary ophthalmology*, 2010, 13:91-3.

Gowalski MM, Wetmore LA. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. *Clinical techniques in small animal practice*, 1999, 14:1-9.

Gómez-Villamandos RJ, muut. Romifidine or metedomidine premedication before propofol-sevoflurane anaesthesia in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 2005, 28:489-93.

Hartsfield SM. Advantages and guidelines for using ketamine for induction of anesthesia. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 1992, 22:266-7.

Harvey RC. Precautions when using mask induction. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:310-1.

Haskins SC, Klide AM. Precautions when using ketamine for induction of anesthesia. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:268-9.

Hellyer PW, Freeman LC, Hubbel JAE. Induction of anesthesia with diazepam-ketamine and midazolam-ketamine in greyhounds. Veterinary Surgery, 1991, 20:1143-7.

Hofmeister EH, Mosunic CB, Torres BT, Ralph AG, Moore PA, Read MR. Effects of ketamine, diazepam, and their combination on intraocular pressures in clinically normal dogs. American journal of veterinary research, 2006, 67:1136-9.

Hofmeister EH, Williams CO, Braun C, Moore PA. Propofol versus thiopental: effects on peri-induction intraocular pressures in normal dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2008, 35:275-81.

Hug CC, Murphy MR. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilator depression in the dog. Anesthesiology, 1979, 50:342-9.

Hwang J-Y, Kim JH, Oh AY, Do SH, Leon YT, Han SH. A comparison of midazolam with remifentanyl for the prevention of myoclonic movements following etomidate injection. The Journal of international medical research, 2008, 36:17-22.

Ilkiw JE. Advantages and guidelines for using ultrashort barbiturates for induction of anesthesia. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:261-4.

Jackson AM, Tobias K, Long C, Bartges J, Harvey R. Effects of various anesthetic agents on laryngeal motion during laryngoscopy in normal dogs. Veterinary surgery, 2004, 33:102-6.

Jacobson JD, Hartsfield SM. Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in isoflurane-anesthetized dogs. *American journal of veterinary research*, 1993, 54:1715-20.

Jimenez CP, Mathias A, Mora SS, Brodbelt D, Alibhai H. Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia for dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2011, 39:151-159

Kawakubo A, Fujigaki T, Uresino H, Zang S, Sumikawa K. Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol and fentanyl on myocardial contractility in dogs. *Journal of anesthesia*, 1999, 13:77-82.

Keates H, Whitem T. Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in dog. *Research in Veterinary Science*, 2011.

Koulu M. Johdanto neurofarmakologiaan, neurotransmissio. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.) *Farmakologia ja toksikologia*. 7p. Medicina, Jyväskylä 2007: 155-195.

Lamont LA, Mathews KA. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories and Analgesic Adjuvants. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 241-72.

Lee S-H, Ghim JL, Song MH, Choi HG, Choi BM, Lee HM, Lee EK, Roh YJ, Noh GJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new reformulated microemulsion and the long-chain triglyceride emulsion of propofol in beagle dogs. *British journal of pharmacology*, 2009, 158:1982-95.

Lin H-C. Dissociative Anesthetics. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 301-54.

Ludders JW. Precautions when using etomidate in veterinary medicine. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 1992, 22:280-1.

Luna SPL, Cassu RN, Castro GB, Teixeira Neto FJ, Silva Júnior JR, Lopes MD. Effects of four anesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *The Veterinar record*, 2004, 154:387-9.

Maddern K, Adams VJ, Hill NA, Leece EA. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2010, 37:7-13.

Mair AR, Pawson P, Courcier E, Flaherty D. A comparison of the effects of two different doses of ketamine used for co-induction of anaesthesia with a target-controlled infusion of propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2009, 36:532-8.

Muir W. Considerations for General Anesthesia. Teoksessa: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (toim.) *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and analgesia*. 4p. Blackwell Publishing, Iowa 2007: 7-30.

Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whitem T. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, 35:451-62.

Murison PJ. Effect of propofol at two injection rates or thiopentone on post-intubation apnoea in the dog. *The Journal of small animal practice*, 2001, 42:71-4.

Nienstedt W, Rautiainen E, Pernaa M, Salmi U, Pirttimaa H. *Lääketieteen termit*. 4p. Duodecim, Jyväskylä 2002.

O'Kell AL, Ambros B. Accidental epidural injection of thiopental in a dog. *The Canadian veterinary journal*, 2010, 51:305-7.

Olkkola KT, Scheinin H. Yleisanestesia-aineet. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.) Farmakologia ja toksikologia. 7p. Medicina, Jyväskylä 2007: 329-342.

Paddleford RR. Advantages and guidelines for mask induction. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:308-9.

Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology, 1993, 78:100-8.

Pascoe PJ. Anesthesia course. Luentomoniste. Helsinki, 2002.

Pasloske K, Sauer B, Perkins N, Whittam T. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in both premedicated and unpremedicated Greyhound dogs after single intravenous administration of Alfaxan at a clinical dose. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2009, 32:510-3.

Priano LL, Bernardis C, Marrone B. Effect of anesthetic induction agents on cardiovascular neuroregulation in dogs. Anaesthesia and Analgesia, 1989, 68:344-9.

Psatha E, Alibhai HI, Jimenez-Lozano A, Armitage-Chan E, Bordbelt CD. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2011, 38:24-36.

Redondo JJ, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Santisteban JM. Propofol or thiopentone as induction agents in romifidine-sedated and halothane-N2O-anesthetized dogs: a preliminary study. Canadian journal of veterinary research, 2000, 64:249-53.

Robertson S. Advantages of etomidate use as an anesthetic agent. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:277-80.

Sams L, Braun C, Allman D, Hofmeister E. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2008, 35:488-94.

Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, Hara Y, Tagawa M, Sasaki N. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. *The Journal of veterinary medical science / The Japanese Society of Veterinary Science*, 2003, 65:641-3.

Sano T, Nishimura R, Kanazawa H, Igarashi E, Nagara Y, Mochizuki M, Sasaki N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2006, 33:266-73.

Schmitz A, muut. Enantioselective CE analysis of hepatic ketamine metabolism in different species in vitro. *Electrophoresis*, 2010, 31:1506-16.

Schwieger IM, Szlam F, Hug CC. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine in dogs anesthetized with enflurane. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 1991, 19: 145-56.

Steffen F, Grasmueck S. *Journal of Small Animal Practice*. 2000, 41:496-9.

Trescot AM, Darra S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain physician*, 2008, 11:133-53.

Vainio O. Balansoitu anestesia. Teoksessa: Attila M, Kuusela E, Raekallio M, Vainio O (toim.) *Eläin-anestesiologia*. 3p. Helsingin yliopisto. Helsinki 2003: 106-14.

Wilson DV. Advantages and guidelines for using opioid agonists for induction of anesthesia. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 1992, 22:269-72.

Wilson DV, Evans AT, Carpenter RA, Mullineaux DR. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2004, 31:102-8.

Wong PL. Precautions when using ultrashort thiobarbiturates for induction of anesthesia. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 1992, 22:264-5.

Wouters PF, Van de Velde MA, Marcus MA, Deruyter HA, Van Aken H. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs. Anesthesia and analgesia, 1995, 81:125-31.

Wright M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. Journal of the American Veterinary Medical Association, 1982, 180:1462-71.

Zaki S, Ticehurst K, Miyaki Y. Clinical evaluation of Alfaxan-CD(R) as an intravenous anaesthetic in young cats. Australian veterinary journal, 2009, 87:82-7.

LIITE I – Induktioaineet sairaustiloittain

Sairaus/tila	Indikoidut aineet	Kontraindikoidut aineet
Sydän ja verenkiertohäiriöt		
Sydämen vajaatoiminta	Etomidaatti (Sams ym. 2008) Fentanyl (Lamont & Mathews 2007) Ketamiini + diatsepaami (Pascoe 2002)	Tiopentaali (Wong 1992) (Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999))
Restriktiivinen kardiomyopatia		(Ketamiini (Carroll & Martin 2007))
Hypertrofinen kardiomyopatia	Opioidi + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002) Etomidaatti +/- bentsodiatsepiini (Pascoe 2002)	(Ketamiini (Carroll & Martin 2007)) Barbituraatit (Pascoe 2002)
Dilatoiva kardiomyopatia	Etomidaatti (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Vain jättirodus!) (Carroll & Martin 2007)	(Ketamiini (Carroll & Martin 2007)) Barbituraatit (Wong 1992)
Mitraaliläpän vuoto	Opioidit (Pascoe 2002) Ketamiini + diatsepaami (Pascoe 2002) Barbituraatit (varovasti) (Pascoe 2002)	(Ketamiini (Carroll & Martin 2007))
Aortan tai läppien stenoosi	Opioidi + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002)	Ketamiini (Pascoe 2002) Tiopentaali (Pascoe 2002) Barbituraatit (Pascoe 2002)
Sydämen tamponaatio	Opioidi + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002) Etomidaatti +/- bentsodiatsepiini (Pascoe 2002) Ketamiini + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002)	
Rytmihäiriöt	Etomidaatti (Carroll & Martin 2007) Opioidi + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002) Ketamiini + bentsodiatsepiini (Pascoe 2002)	Tiopentaali (Wong 1992)
Hypertensio		Tiopentaali (Wong 1992)
Dehydraatio	Fentanyl (Lamont & Mathews 2007)	Barbituraatit (Wong 1992)
Shokki		
Hypovoleeminen shokki	Opioidi (Carroll & Martin 2007)	(Propofoli (Brüssel ym. 1989)) (Ketamiini (Carroll & Martin 2007))
Septinen shokki	Opioidi (Carroll & Martin 2007)	
Kardiogeeninen shokki	Opioidi (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Vain jättirodus!) (Carroll & Martin 2007)	
Traumapotilas		
	Opioidi (Pascoe 2002) Etomidaatti (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Lin 2007)	(Propofoli (Carroll & Martin 2007))
Rintakehän trauma	Tiopentaali (Pascoe 2002) Etomidaatti (Pascoe 2002) Propofoli (hitaasti annettuna) (Pascoe 2002)	(Ketamiini (Pascoe 2002)) Opioidit (Pascoe 2002)
Palleatyrä	Ketamiini (Pascoe 2002) Propofoli (Pascoe 2002) Etomidaatti (Pascoe 2002)	Tiopentaali (Pascoe 2002)
Hengitystiesairaudet		
Hengitystiesairaus	Propofoli (Branson 2007)	
Kohonnut aspiraatoriski	Tiopentaali (Ilkiw 1992)	
Nopeasti suoritettava induktio	Tiopentaali (Ilkiw 1992)	Fentanyl (Lamont & Mathews 2007)
Bradykefaaliset rodut	Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999)	
Keuhkojen täyhystys	Propofoli (Branson 2007)	
Transtrakeaalinen aspiraatio	Propofoli (Branson 2007)	
Ylempien hengitysteiden tutkiminen/ kurkunpään toiminta	Tiopentaali (Jackson ym. 2004)	Ketamiini (Jackson ym. 2004)

Sairaus/tila	Indikoidut aineet	Kontraindikoidut aineet
Maksasairaudet		
Maksavika	Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999)	Ketamiini (Lin 2007)
Maksashuntti	Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999)	
Kirroosi	Etomidaatti (Branson 2007)	
Munuaissairaus		
Munuaisvika	Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999)	Ketamiini (Lin 2007)
Tukos munuaisissa		Ketamiini (Lin 2007)
Kallovamma/neurologinen tila		
Epilepsia/ kohtauksia	Etomidaatti (Artru 1989) Propofoli (Steffen & Grasmueck 2000) Tiopentaali (Ilkiw 1992)	Ketamiini (Lin 2007)
Kohonnut kallonsis. paine	Etomidaatti (Artru 1989) Tiopentaali (Artru 1989)	Ketamiini (Carroll & Martin 2007)
Kallonsisäinen leesio esim kasvain	Propofoli (Gowalski & Wetmore 1999) Etomidaatti (Branson 2007) Tiopentaali (Artru 1989)	Ketamiini (Carroll & Martin 2007)
Silmän sairaudet		
Korneahaava, glaukooma	Tiopentaali (Hofmeister 2008)	Propofoli (Hofmeister 2008) Ketamiini (Hofmeister 2006) Etomidaatti (Pascoe 2002)
Silmäkirurgia		Ketamiini (Hofmeister 2006)
Pernan sairaudet		
Pernan poisto	Propofoli (Wilson ym. 2004)	Tiopentaali (Wong 1992) Ketamiini (Wilson ym. 2004)
Vinttikoirat	Ketamiini + diatsepaami/midatsolaami (Hellyer ym. 2004)	Tiopentaali (Wong 1992) Propofoli (Branson 2007)
Geriatriset potilaat	Propofoli (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Lin 2007) Etomidaatti (Carroll & Martin 2007)	
Pediatriset potilaat		
Neonataalit	Etomidaatti (Carroll & Martin 2007) Propofoli (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Lin 2007)	Tiopentaali (Branson 2007)
Sektio	Propofoli (Carroll & Martin 2007) Alfaxalone (Carroll & Martin 2007) Etomidaatti (Branson 2007)	Tiopentaali (Carroll & Martin 2007) Ketamiini (Carroll & Martin 2007)

LIITE II – Annokset

Esilääkitys	Annos im	Induktio-aine	Annos iv	Ko-induktioaine	Annos iv	Lähde
		Propofoli	6,0 - 8,0 mg/kg			Branson 2007
		Propofoli	6,6 mg/kg			Bufalari 1998
		Propofoli	5,1 - 7,9 mg/kg			Sano ym. 2003
		Propofoli	4,6 - 7,7 mg/kg			Branson 2007
<i>Yleensä esilääkityt</i>		Propofoli	2,0 - 4,0 mg/kg			Branson 2007
Diatsepaami	0,25 mg/kg	Propofoli	3,1 - 6,2 mg/kg			Braun 2007
Midatsolaami + butorfanoli	0,1 + 0,2 mg/kg	Propofoli	2,6 - 4,4 mg/kg			Sano ym. 2003b
Lidokaiini	2 mg/kg	Propofoli	4,0 - 7,2 mg/kg			Braun 2007
Asepromatsiini + butorfanoli	0,05 + 0,2 mg/kg	Propofoli	2,8 - 4,8 mg/kg			Sano ym. 2003b
Asepromatsiini + morfiini	0,05 + 0,25 mg/kg	Propofoli	4 mg/kg			Murison 2001
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	1,8 - 3,28 mg/kg			Auckburally ym. 2008
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	1,34 - 2,42 mg/kg	Alfentanili	1,41 - 2,77 µg/kg	Auckburally ym. 2008
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	1,55 - 2,63 mg/kg	Alfentanili	3,86 - 6,52 µg/kg	Auckburally ym. 2008
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	3 µg/ml			Muir ym. 2009
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	3 µg/ml *	Ketamiini	0,25 mg/kg	Muir ym. 2009
Asepromatsiini + morfiini	0,03 + 0,2 mg/kg	Propofoli	3 µg/ml *	Ketamiini	0,5 mg/kg	Muir ym. 2009
Asepromatsiini + morfiini	0,025 + 0,25 mg/kg	Propofoli	3,51 mg/kg			Covey-Crump & Murison 2008
Asepromatsiini + morfiini	0,025 + 0,25 mg/kg	Propofoli	3,58 mg/kg	Midatsolaami	0,2 mg/kg	Covey-Crump & Murison 2008
Asepromatsiini + morfiini	0,025 + 0,25 mg/kg	Propofoli	2,9 mg/kg	Fentanyl	2 µg/kg	Covey-Crump & Murison 2008
Romifidiini	40 µg/kg **	Propofoli	1,5- 2,5 mg/kg			Gómez-Villamandos ym. 2006
Romifidiini	80 µg/kg **	Propofoli	1,6 - 2,2 mg/kg			Gómez-Villamandos ym. 2006
Medetomidiini	10 µg/kg **	Propofoli	1,5 - 2,3 mg/kg			Gómez-Villamandos ym. 2006
Medetomidiini	1000 µg/m ²	Propofoli	1,1 - 3,3 mg/kg			Sano ym. 2003b
Medetomidiini	1000- 1500 µg/m ²	Propofoli	2 mg/kg			Hellebrekers & Sap 1997
		Propofoli	8 mg/kg	Midatsolaami	0,3 mg/kg	Sams 2008
		Propofoli	1,8 - 2,6 mg/kg	Midatsolaami	0,2 mg/kg	Fayyaz 2009
Medetomidiini	1000- 1500 µg/m ²	Ketamiini	3 mg/kg			Hellebrekers & Sap 1997
Asepromatsiini	0,11 mg/kg **	Ketamiini	11 mg/kg			Wright 1982
Butorfanoli	0,2 mg/kg**	Ketamiini	10 mg/kg	Diatsepaami	0,2 - 0,4 mg/kg	Hartsfield 1992
Ksylatsiini	0,22 - 2,2 mg/kg	Ketamiini	5,5 - 22 mg/kg	Diatsepaami		Wright 1982
Glykopyrrolaatti	0,01 mg/kg **	Ketamiini	10 mg/kg	Diatsepaami	0,2 - 0,4 mg/kg	Hartsfield 1992
		Ketamiini	11 mg/kg	Diatsepaami	0,27 - 0,44 mg/kg	Wright 1982
		Ketamiini	2,6 - 7,2 mg/kg	Diatsepaami	0,29 - 0,19 mg/kg	Fayyaz 2009
		Ketamiini	5,5 mg/kg	Diatsepaami	0,27 mg/kg	Carroll & Martin 2007
		Ketamiini	2-3 mg/kg	Diatsepaami	0,2 mg/kg	Carroll & Martin 2007
		Ketamiini	5,5 mg/kg	Diatsepaami	0,28 mg/kg	Hellyer 1991
		Ketamiini	5,5 mg/kg	Midatsolaami	0, 28 mg/kg	Hellyer 1991
		Fentanyl	0,02 - 0,04 mg/kg			Haskins & Klide 1992
Medetomidiini	1000- 1500 µg/m ²	Fentanyl	5 - 10 µg/kg	Midatsolaami	0,2 mg/kg	Carroll & Martin 2007
		Fentanyl	2 µg/kg			Hellebrekers & Sap 1997
		Etomidaatti	3,0 mg/kg			Robertson 1992
		Etomidaatti	0,5 - 2, 0 mg/kg			Carroll & Martin 2007
		Etomidaatti	4 mg/kg	Midatsolaami	0,3 mg/kg	Sams 2008
<i>esilääkityt yleisesti</i>		Tiopentaali	11,5- 18,7 mg/kg			England & Hammond 1997
asepromatsiini + morfiini	0,05 + 0,25 mg/kg	Tiopentaali	10 mg/ kg			Ilkiw 1992
romifidiini	40 µg/kg	Tiopentaali	10 mg/kg			Murison 2001
romifidiini	80 µg/kg	Tiopentaali	4,9 - 8,1 mg/kg			England & Hammond 1997
		Tiopentaali	3,6 - 4,2 mg/kg			England & Hammond 1997
		Tiopentaali	7,51- 12,59 mg/kg	Diatsepaami	0,2 mg/kg	Dugdale 2001
		Alfaksalone	10 mg/kg			Ferré ym. 2006
metadoni	2 mg/kg	Alfaksalone	2 mg/kg			Ferré ym. 2006
medetomidiini + butorfanoli	4 µg/kg + 0,1 mg/kg	Alfaksalone	1-2 mg/kg			Psatha ym. 2011
		Alfaksalone	0,8 - 1,6 mg/kg			Maddern ym. 2010

* Tutkimuksessa ilmoitettu propofolin pitoisuus veressä.

** annostelu iv.