

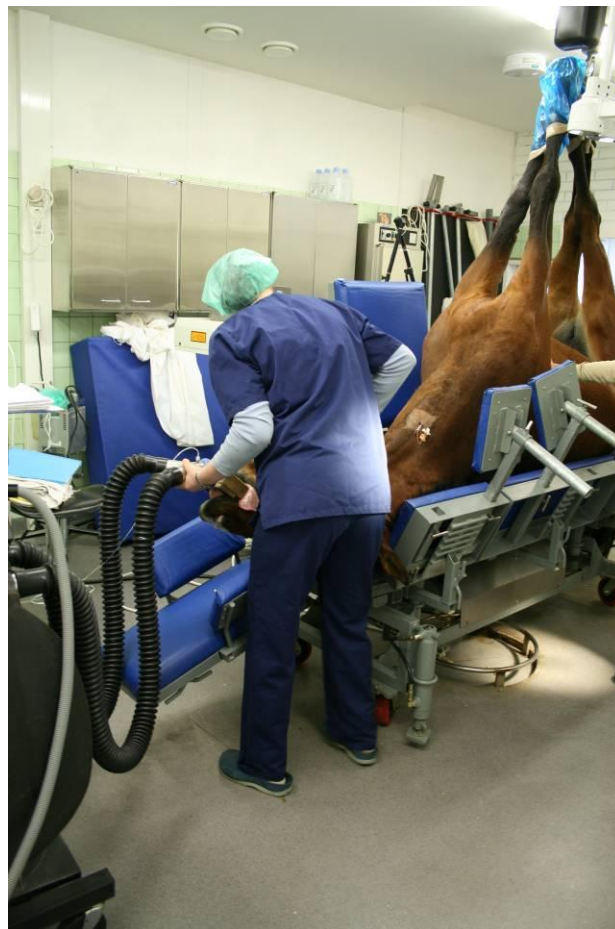
HELSINGIN YLIOPISTO

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos

Eläinlääketieteellisen farmakologian ja toksikologian oppiaine

Hevosen anestesia – komplikaatiot ja nestehoito – kirjallisuuskatsaus



Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Elina Palhovuo

2008



Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteenlaitos	
Tekijä - Författare – Author Elina Palhovuo			
Työn nimi – Arbetets title – Title Hevosen anestesia – komplikaatiot ja nestehoito – kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine – Läroämne – Subject Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia			
Työn laji – Arbetets art - Level Kirjallisuuskatsaus	Aika – Datum – Month and year 05/2008	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 49	
Tiivistelmä – Referat – Abstract Hevosen anestesiaan liittyy aina riski. Tutkimusten mukaan elektiivisiä operaatioita varten nukutettavien hevosten riski kuolla anestesiaan liittyviin komplikaatioihin on noin 0,5-2 %. Sairailta, esimerkiksi ähkyleikkausta varten nukutettavilla hevosilla, riski on noin 5-8 %. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää hevosen anestesian komplikaatioihin ja nestehoitoon tällä hetkellä liittyvä tutkimustieto sekä miten eri toimenpitein ja menetelmin voidaan pienentää anestesiaan liittyvää riskiä. Elektiivinen anestesia tulisi tehdä vain terveelle hevoselle. Sairaita hevosia nukutettaessa seurantaan ja tukihoidon on kiinnitettävä erityistä tarkkuutta. Huolellinen yleistutkimus, anestesiaa valvovan henkilökunnan riittävyys ja ammattitaito sekä anesteettien valinta voivat vaikuttaa merkittävästi komplikaatioiden yleisyyteen ja seurausten vakavuuteen. Yleisimmät kuolinsyyt liittyen anestesiaan ovat sydämen toimintahäiriöt, murtumat sekä myopatia. Komplikaatioiden välttämiseksi verenkiertoelimistön toiminta ja kudospesuus lihaksissa on välttämätöntä hevosen anestesian aikana. Lisäksi induktion ja heräämisvaiheen pitäisi olla rauhallisia ja hallittuja. Kaikki inhalaatioanesteetit lamaavat sydämen ja verenkiertoelimistön toimintaa annosvasteisesti. Niiden toiminnan tukemiseen on käytännössä kolme vaihtoehtoa; nestehoito veritilavuuden ylläpitämiseksi, inotropit kuten, dobutamiini, iskuilavuuden ylläpitämiseksi ja tarvittavan inhalaatioanesteetin vähentämiseksi käytettävät menetelmät. Käytetyn menetelmän tuntemus on tärkeää, ettei ajauduta uusiin ongelmiin pyrittäessä välttämään toisia. Verenpaineen ylläpidossa tulee huomioida vasodilataation aiheuttama suhteellinen hypovolemia. Kudosten hapensaantiin vaikuttaa perfuusion lisäksi myös veren happipitoisuus. Atelektaasi kehittyy anestesiassa keuhkojen alimpiin osiin nopeasti. Tämä johtaa ventilaatio-perfuusiosuhteen heikkenemiseen keuhkoissa. Seurauksena on hyperkapnia ja mahdollisesti respiratorinen asidoosi sekä hypoksia. Tämä voi johtaa tilanteeseen, jossa hevonen altistuu komplikaatioille kuten sydämen toimintahäiriöille ja myopatialle. Vaikka korkea hematokriitti ja syke on todettu anestesian riskitekijöiksi, ne ovat usein oireita vakavammasta ongelmasta, endotoksemiasta, etenkin ähkyn yhteydessä. Aggressiivinen nestehoito on näillä hevosilla tärkeää ennen anestesiaa. Tutkimukset eivät ole osoittaneet kolloidisten infuusionesteiden tai hypertonisen NaCl:n käytöstä olevan etua ennusteeseen endotokseemisilla hevosilla. Niillä voi kuitenkin olla etua isotonisiin infuusionesteisiin verrattuna paremman verenkiertoelimistön toiminnan ylläpidon takia. Kolloidien ja hypertonisen NaCl:n käyttö voisi kuitenkin vähentää terveiden hevosten anestesiaan liittyviä komplikaatioita. Vielä melko vähäisen käytön vuoksi tiedot haittavaikutuksista hevosilla ovat vähäiset. Ihmisillä haittavaikutuksia esiintyy kuitenkin noin muutamalla potilaalla sadasta. Ovatko kolloidit hintansa väärit, sen selvittäminen vaatii lisää tutkimuksia. On kuitenkin liikaa, että yksi sadasta terveestä hevosesta kuolee anestesiaan liittyviin komplikaatioihin.			
Avainsanat – Nyckelpord – Keywords Anestesia, hevonen, komplikaatiot, nestehoito			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin tiedekirjasto			
Työn johtaja ja ohjaaja(t) Marja Raekallio (johtaja ja ohjaaja)			

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO

2 ANESTESIAN RISKITEKIJÄT

2.1 Potilaaseen liittyvät riskitekijät

2.2 Olosuhteisiin liittyvät riskitekijät

3 ANESTESIAN VAIKUTUKSET

3.1 Asennon vaikutus

3.2 Sedatiivien ja anesteettien tärkeimmät vaikutukset

3.2.1 Asetyylipromatsiini

3.2.2 α_2 -adrenergiset agonistit

3.2.3 Opioidit

3.2.4 Bentsodiatsepiinit

3.2.5 Guaifenesiini

3.2.6 Ketamiinihydrokloridi

3.2.7 Tiopentaali

3.2.8 Inhaloitavat anesteetit

3.3 Seuranta

4 KOMPLIKAATIOT

4.1 Anestesian aikaiset komplikaatiot

4.2 Heräämiseen liittyvät komplikaatiot

4.3 Postanesteettinen myopatia ja neuropatia

5 NESTEHOITO

5.1 Nesteiden jakautumisen fysiologia

5.2 Nestehoidon tarve

5.2.1 Fysiologinen tarve

5.2.2 Tarpeen lisääntyminen anestesiassa ja sairaustiloissa

6 INFUUSIONESTEET

6.1 Isotoniset kristalloidit

6.2 Hypertoniset kristalloidit

6.3 Kolloidit

6.3.1 Hydroksietyylitärkkelys (HET)

6.3.2 Dekstraanit

6.3.3 Gelatiini

6.3.4 Plasma

7 TARVITTAVAN INHALAATIOANESTEETIN VÄHENTÄMINEN

7.1 Balansoitu anestesia

7.1.1 Lidokaiini-infuusio

8 SYDÄMEEN JA VERENKIERTOELIMISTÖÖN VAIKUTTAVAT LÄÄKEAINEET

8.1 Dobutamiini

8.2 Muut sydämeen ja verenkiertoelimistöön vaikuttavat lääkeaineet

9 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

10 LÄHDELUETTELO

1 JOHDANTO

Hevosen yleisanestesiaan liittyy aina riski. Tämä riski on selvästi suurempi kuin pieneläinten yleisanestesiaan liittyvä kuoleman riski, joka on n. 0,1 % terveillä eläimillä. (Clarke & Hall 1990) Useiden tutkimusten mukaan terveiden, elektiivisiä operaatioita varten nukutettavien hevosten riski kuolla anestesiaan liittyviin komplikaatioihin on noin 0,5 – 2 %. (Young & Taylor 1993, Johnston ym. 1995, Mee ym. 1998, Johnston ym. 2002) Sairaiden, esimerkiksi ähkyleikkausta varten nukutettavien hevosten, anestesiaariski kasvaa noin 5 – 8 %:in. (Young & Taylor 1993, Mee ym. 1998, Johnston ym. 2002). Useita tutkimuksia onkin tehty niin anestesiaa edeltävien riskitekijöiden kartoittamiseksi kuin erilaisten protokollien ja menetelmien vertailemiseksi ja tutkimiseksi, jotta tätä riskiä voitaisiin pienentää.

Sedatiivien ja anesteettien käyttö lamaa aina hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaa. Hypoventilaatio ja hypotensio ovatkin yleisimmät anestesian komplikaatiot. Kun hengitys- ja verenkiertoelimistö lamaantuvat sedatiivien ja anesteettien vaikutuksesta, sydämen minuuttitulavuus pienenee, sillä supistusvoima vähenee, syke laskee ja takaisinvirtaus vähenee.

Takaisinvirtauksen väheneminen johtuu vasodilataatiosta eli ääreisverenkierron vastuksen vähenemisestä. (Sjaastad ym. 2003) Mekaaninen ventilointi voi myös huonontaa takaisinvirtausta aiheuttamalla rintakehään ylipainetta. (Edner ym. 2005 a) Tämä laskee verenpainetta, joka on ääreisverenkierron vastuksen ja sydämen minuuttitulavuuden tulo. Kudosten hapensaanti riippuu perfuusiosta ja veren happisaturaatiosta. Verenpaineen ylläpito takaa useimmiten kudosprefuusion säilymisen riittävänä, mutta ääreisverenkierron vastuksen ollessa hyvin korkea on mahdollista, että korkeasta verenpaineesta huolimatta kudokset kärsivät hypoksiasta. (Sjaastad ym. 2003) Happisaturaatio voi myös laskea hypoventilaation ja kompressioatelektasin seurauksena. Tämä voi johtaa tilanteeseen, jossa hevonen altistuu komplikaatioille kuten myopatialle ja sydämen toimintahäiriöille.

Eri anesteettien ja menetelmien välillä on kuitenkin todettu jonkin verran eroja. Riskin suuruuteen vaikuttavat myös olosuhteet, joissa anestesiaa tehdään sekä ennen anestesiaa tehtävä valmistelu. (Johnston ym. 2002, Bidwell ym. 2007) Nestehoidon merkitystä anestesian aiheuttaman riskin suuruuteen on tutkittu ihmisillä ja eläimillä viimeisten vuosien ja vuosikymmenten aikana. Ihmisten

elvytykseen käytettävästä nestehoidosta on keskusteltu jo parin vuosikymmenen ajan ilman selvää tulosta. Useimmat tutkimukset ovat epäonnistuneet yrittäessään osoittaa eroa kristalloidien ja kolloidien käytön välillä potilaan ennusteeseen. (Schierhout & Roberts 1998, Choi 1999) Tutkimusten mukaan mm. korkea hematokriitti on altistava tekijä ähkyleikkauksissa anestesian aikaiselle kuolleisuudelle. (Gulke ym. 2001, Proudman ym. 2006)

Riskitekijät, komplikaatioiden yleisyys ja hoitokeinojen rajallisuus herättävät kysymyksen, olisiko tehokkaalla nestehoidolla ennen anestesiaa ja anestesian aikana mahdollista pienentää ainakin sairaiden hevosten anestesiakuolleisuutta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää hevosen anestesian komplikaatioihin ja nestehoitoon tällä hetkellä liittyvää tutkimustietoa sekä miten eri toimenpitein ja menetelmin voidaan pienentää anestesiaan liittyvää riskiä. Kirjallisuuskatsaus keskittyy erityisesti hevosilla tehtyihin tutkimuksiin, ellei toisin ole mainittu.

2 ANESTESIAN RISKITEKIJÄT

2.1 Potilaaseen liittyvät riskitekijät

Jokaiselle nukutettavalle hevoselle tulee ennen anestesiaa tehdä huolellinen kliininen yleistutkimus. Sen on todettu pienentävän anestesiaan liittyvää riskiä. (Bidwell ym. 2007) Erityistä huomiota kiinnitetään perfuusioparametreihin sekä verenkierto- ja hengityselimistön toimintaan. Niitä arvioidaan limakalvojen värin, kapillaarien täyttymisajan (KTA), limakalvojen kosteuden sekä hematokriitin ja plasman totaaliproteiinipitoisuuden perustella. Kaikkien tekijöiden muodostaman kokonaisuuden hahmottaminen on tärkeää, sillä yksittäiset parametrit voivat olla epäluotettavia. (Hansen & de Francesco 2002) Dehydraatio ja hypovolemia ovat yleisiä varsinkin ähkystä kärsivillä hevosilla, sillä suoliston toiminnan häiriintyessä imeytyminen voi heiketä. Terveillä hevosilla dehydraatio voi lisätä anestesian jälkeisen ähkyn riskiä, sillä sen on todettu altistavan hevosia ähkylle. (Archer & Proudman 2006)

Viitteet sairaudesta, kuten kuume ja valkosolujen tai fibrinogeenin kohonnut pitoisuus, tulee ottaa huomioon ja arvioida niiden merkitys anestesian kannalta. Jos toimenpide ei ole kiireellinen, on mahdollinen sairaus suositeltavaa diagnosoida ja hoitaa ensin, sillä esim. sydänlihastulehdus voi altistaa anestesian aikaiselle sydänperäiselle kuolemalle. (Bidwell ym. 2007)

Normaalitilanteessa ei tarvita kattavia anestesiaa edeltäviä tutkimuksia. Mikäli yleistutkimuksessa havaitaan muutoksia, on syytä tehdä lisätutkimuksia ja tarvittaessa tilanne tulee korjata ennen anestesiaa.

län vaikutus riskiin vaihteli siten, että suurimmassa riskissä olivat alle vuoden ikäiset varsat ja parhaiten selvisivät nuoret aikuiset. Aikuisilla hevosilla riski kasvoi iän lisääntyessä. Ähkyleikkauksien postoperatiivisessa seurannassa kuoleman riski kasvoi iän kasvaessa. (Johnston ym. 2002)

Rodun vaikutus riskin suuruuteen vaihtelee tutkimuksittain. (Johnston ym. 1995, 2002, Proudman ym. 2006) Suurirotuisten hevosten on todettu olevan suuremmassa riskissä. (Proudman ym. 2006) Ruumiinpaino voi selittää rotueroja, sillä on todettu, että suuret kärsivät vakavammasta keuhkojen kompressioatelektasista ja siten ventilaation ja perfuusion yhteensopimattomuudesta. (Nyman ym. 1990, Proudman ym. 2006)

Anestesian riskitekijöitä ähkyhevosilla arvioineissa tutkimuksissa todettiin, että kuoleman riski korreloi tiettyjen parametrien kanssa. Näitä olivat kipu, syke ja hematokriitti. (Grukke ym. 2001, Proudman ym. 2006) Nämä muutokset voivat kuitenkin liittyä endotoksemiaan, joka vaikuttaa hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaan ja voi yksin lisätä kuoleman riskiä merkittävästi. (Shuster 1997, Grukke ym. 2001, Thoenes ym. 2001)

Riskiä lisää merkittävästi anestesian syynä oleva sairaus. Suurimmassa riskissä ovat ähkyleikatut ja sektioidut hevoset. (Johnston ym. 2002, Proudman ym. 2006) Yleisvoimiltaan terveillä hevosilla suurimman riskin aiheuttivat murtumankorjausleikkaukset, joissa anestesiaan liittyvä kuolleisuus oli samaa luokkaa kuin ähkyleikkauksissa. (Johnston ym. 2002)

Murtumankorjausleikkausten komplikaatio ei kuitenkaan ollut korjatun murtuman uudelleen murtuminen, vaan kaikkia muitakin komplikaatiotyyppejä oli edustettuna. Suureen riskiin vaikutti todennäköisesti pitkä anestesia, jonka on todettu lisäävän riskiä. (Johnston ym. 1995)

2.2 Olosuhteisiin liittyvät riskitekijät

Myös olosuhteisiin liittyvät tekijät voivat merkitsevästi lisätä tai vähentää anestesian riskiä. Päivystysaikaan tehdyissä anestesoissa riski on korkeampi kuin normaalityöajalla tehdyissä, vaikka aineistosta on poistettu ähkyleikkaukset. (Johnston ym. 2002) Kyseisen tutkimuksen tekijöiden mukaan todennäköiset syyt lisääntyneeseen riskiin ovat päivystysleikkauksiin johtavien sairauksien altistava vaikutus, esimerkiksi murtumat. Henkilökunnan määrä, väsymys ja ammattitaito voivat myös olla vaikuttavia tekijöitä. Anestesia-*lääkäri*n kokemus ja käytetyn protokollan tuntemus sekä lyhyt anestesian kesto vähensivät riskiä. (Johnston ym. 1995) Ähkyhevosilla nopea diagnoosi ja lyhyt aika oireiden alkamisen ja leikkauksen välissä paransivat selviämisen todennäköisyyttä. (Proudman ym. 2006)

Anestesian ylläpito inhaloitavilla anesteeteilla, halotaanilla ja isofluraanilla, todettiin suuremmaksi riskitekijäksi kuin ylläpito injektioanesteeteilla. (Johnston ym. 2002) Suurimmassa riskissä olivat ilman esilääkitystä nukutetut hevoset, etenkin varsat. (Johnston ym. 1995) Sydänpysähdyksen todennäköisyys on todettu hieman pienemmäksi etenkin riskiyksilöillä käytettäessä isofluraania verrattuna halotaaniin sekä asepromatsiinilla esilääkityillä hevosilla. (Johnston ym. 2002, 2004)

Anestesian aikainen hypotensio altistaa hevosia postanesteettiselle myopatialle ja se on yhdistetty erilaisiin heräämisen jälkeen havaittaviin ontumiin sekä lihas- ja hermovaurioihin. (Grandy ym. 1987, Johnston ym. 1995, 2002, Bidwell ym. 2007) Hyvällä anestesiavalvonnalla ja oikeilla toimilla voidaan vaikuttaa anestesian aikaiseen verenpaineeseen ja kudosperefuusioon siten, että myopatian riskiä voidaan vähentää. Hyvä anestesiavalvonta on tärkeää myös sydänpysähdysten ehkäisemiseksi. Toisilla yksilöillä sydänperäinen kuolema voi olla hyvin nopea ilman ennalta nähtäviä oireita tai lyhytkestoisten oireiden, esim. rytmihäiriöiden, jälkeen. (Bidwell ym. 2007) Tästä syystä seuranta anestesian aikana on tärkeää, jotta sydänpysähdystä ja sitä mahdollisesti edeltävää rytmihäiriötä voidaan hoitaa.

3 ANESTESIAN VAIKUTUKSET

3.1 Asennon vaikutus

Hevosta ei ole tarkoitettu makaamaan pitkiä aikoja kyljellään saati selällään. Niiden rakenne ei myöskään sovellu tähän ja valitettava tosiasia onkin, että kaikista toimenpiteistä huolimatta ei voida täysin poistaa rinta- ja vatsaontelon elinten alempiin keuhkojen osiin aiheuttamaa painetta. Asennon muuttuminen on tärkein yksittäinen ventilaatiota heikentävä tekijä anestesian aikana. (Nyman & Hedenstierna 1989, Steffey ym. 1990) Hevosen maatessa selällään dorsaalilohkot painuvat kasaan, mikä johtaa ventilaatio-perfuusiosuhteen heikkenemiseen. (Dobson ym. 1985) Kompressioateleaktaasi kehittyy keuhkojen alimpiin osiin kymmenissä minuuteissa. (Nyman 1987, Nyman & Hedenstierna 1989)

3.2 Sedatiivien ja anesteettien tärkeimmät vaikutukset

3.2.1 Asetyylipromatsiini

Asetyylipromatsiini (asepromatsiini) kuuluu fentiatsiineihin. Se lamaa aivorunkoa ja yhteyksiä perifeeristen hermojen ja aivokuoren välillä. Se on anksiolyyttinen eikä sillä ole juurikaan analgeettista vaikutusta. (Mason 2004) Asepromatsiinin on ainoana esilääkkeenä todettu alentavan anestesian riskiä. (Johnston ym. 2002) Se ei vaikuta sydäntä lamaavasti kuten useat muut sedatiivit. (Buhl ym. 2007) Asepromatsiinin on todettu parantavan sydämen iskutilavuutta ja minuuttitulavuutta. (Steffey ym. 1985) Sen minuuttitulavuutta nostava vaikutus selittyy sillä, että se laskee ääreisverenkierron vastusta. (Steffey ym. 1985) Se voi täten parantaa perfuusiota kudoksissa. Sitä ei kuitenkaan tule käyttää hypovolemialle tai hyvin dehydroituneelle hevoselle, sillä hypovolemia voi pahentua. Ähkyhevosille käyttöä ei suositella. (Mason 2004)

Toinen harvinainen asepromatsiinin haittavaikutus on eksitaatio, jota on todettu sekä suonon- että lihaksensisäisen injektion jälkeen. (MacKenzie & Snow 1977)

Käytetty annos anestesian esilääkityksessä on 0,03 mg/kg. Suuremmilla annoksilla vaikutukset ovat pidempikestoiset ja haittavaikutukset voimakkaammat. (Mason 2004)

3.2.2 α_2 -adrenergiset agonistit

Ksylatsiini, detomidiini ja romifidiini ovat hevosella käytettyjä α_2 -adrenergisiä agonisteja (α_2 -agonisteja). Myös medetomidiinin käyttöä hevosella on tutkittu, mutta se ei ole Suomessa myyntiluvallinen hevoselle. Ne ovat tehokkaita sedatiiveja ja niillä on hyvä analgeettinen vaikutus. Niitä käytetään anestesian esilääkkeenä joko yksin tai yhdistettynä opioideihin tai asepromatsiiniin. α_2 -agonistit vaikuttavat adrenergisissä hermopäätteissä vähentäen välittäjäaineena toimivan noradrenaliinin vapautumista. Ne aiheuttavat heti annon jälkeen perifeeristä vasokonstriktiota, jota seuraa verenpaineen nousu. Vasteena tähän syke hidastuu. Sentraalisen sympaattisen tonuksen lamaantuessa verenpaine laskee. Lopullisina vaikutuksina ovat siis bradykardia, hypotensio ja perifeerinen vasikonstriktio. (Gasthuys ym. 1990, Yamashita ym. 2000) α_2 -adrenergiset agonistit vaikuttavat sydämen toimintaan aiheuttaen bradykardian lisäksi toisen asteen AV-katkoksia sekä SA-katkoksia. (Wagner ym. 1991, Buhl ym. 2007) Ksylatsiinin ja medetomidiinin aiheuttamat vaikutukset sydämeen ja verenkiertoelimistöön ovat lyhytkestoisemmat kuin detomidiinin ja romifidiinin. Sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat samalla sedaation syvyydellä samansuuntaiset. (Wagner ym. 1991, Yamashita ym. 2000, Freeman ym. 2000, Nannarone ym. 2007)

3.2.3 Opioidit

Opioideista käsitellään tässä yhteydessä vain butorfanoli, koska se on hyvin yleinen hevosen anestesian esilääkkeenä α_2 -adrenergisten agonistien kanssa, sillä se potentoi niiden vaikutuksia. Butorfanolin yhdistäminen detomidiiniin pidentää analgesian tehoa 15 – 75 minuutilla verrattuna pelkkään detomidiiniin. (Schatzmann ym. 2001) Butorfanoli on μ -reseptori antagonistti ja κ -reseptori agonisti. Se on tehokas analgeetti ja sen sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat pienet. (Hofmeister ym. 2008) Sen analgeettinen teho on erityisen hyvä viskeraalikivun hoidossa, jossa se on tehokkaampi kuin

useimmat muut analgeetit, lukuunottamatta α_2 -agonisteja. (Kalpravidh ym. 1984, Muir & Robertson 1985) Lisäksi se aiheuttaa ataksiaa ja vähentää suoliston motiliteettia. (Sellon ym. 2001)

Butorfanolin teho vähentämään tarvittavan inhalaatioanesteetin määrää on kyseenalainen. Sillä voi olla jonkin verran vaikutusta, mutta tutkimuksissa erot eivät ole olleet tilastollisesti merkitseviä. (Matthews & Lindsay 1990, Doherty ym. 1997) Sen on kuitenkin todettu vähentävän hypertensiota hevosilla anestesian aikana. (Hofmeister ym. 2008) Butorfanolin käytöllä voidaan kuitenkin vähentää tarvittavan α_2 -agonistin määrää ja tällöin myös haitallisia sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia vaikutuksia. (Schatzmann ym. 2001)

Butorfanolia voidaan käyttää myös postoperatiivisessa kivunhoidossa. On todettu, että näin voidaan pienentää hevosten painon laskua ähkyleikkausten jälkeen ja nopeuttaa kotiutumista sairaalasta. (Sellon ym. 2001)

3.2.4 Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiinit, kuten diatsepaami ja midatsolaami, voimistavat GABA:n inhibitorisia vaikutuksia keskushermostossa. (Mason 2004) Niiden aiheuttama sedaatio esilääkкенä käytetyillä annoksilla on kevyt ja vaikutus onkin enemmän anksiolyyttinen ja lihaksia relaksoiva. Suuremmilla annoksilla ne aiheuttavat lievää sedatoitumista, lihasheikkoutta ja ataksiaa. Vaikutukset hengitys- ja verenkiertoelimistöön ovat vähäiset. (Muir ym. 1982)

Diatsepaamia ja midatsolaamia voidaan käyttää anestesian induktiossa ketamiinin kanssa. Ne helpottavat intubointia ja vähentävät hevosen liikkeitä. (Luna ym. 1997) Diatsepaamin käytön anestesian induktiossa, annoksella 0,1 mg/kg, on todettu saavan aikaan vastaavanlainen vaikutus kuin guaifenesiinilla, annoksella 100 mg/kg. (Brock & Hildebrand 1990) Lisäksi diatsepaamin on todettu vähentävän tarvittavaa inhalaatioanesteetin pitoisuutta annettaessa anestesian aikana. (Matthews ym. 1990)

Lisäksi niitä voidaan käyttää erilaisissa kombinaatioissa suonensisäiseen anestesian ylläpitoon tai inhalaatioanesteettien ohella. (Kushiro ym. 2004)

3.2.5 Guaifenesiini

Guaifenesiinilla on voimakkaasti lihaksia relaksoiva, lievästi sedatoiva ja hypnoottinen vaikutus, mutta sen lievästä analgeettisesta vaikutuksesta on ristiriitaista tietoa. (Bettschart-Wolfensberger & Larenza 2007) Se vaikuttaa keskushermostossa estäen hermoimpulssin siirtymisen hermosolusta toiseen. Guaifenesiinia käytetään vasteen mukaan anestesian induktiossa relaksoimaan lihaksia. Annokset ovat noin 75 – 100 mg/kg. Lisäksi sitä voidaan käyttää anestesian suonensisäiseen ylläpitoon erilaisissa yhdistelmissä, muun muassa α_2 -agonistien ja ketamiinin kanssa, tai inhalaatioanesteettien lisänä. (Yamashita ym. 2002, Taylor & Clarke 2007) Guaifenesiini annetaan infuusiona, 5 prosenttisena laimennoksena. 10 prosenttisen laimennoksen on todettu aiheuttavan hevosille thromboflebiittiä. (Herschl ym. 1992)

Kliinisesti käytetyillä annoksilla se aiheuttaa hengitys- ja verenkiertoelimistön depressiota, mutta ei kuitenkaan täydellistä apneaa ja vaikutukset sydämen minuuttitilavuuteen ovat vähäiset. Suurilla annoksilla se lamaa hengitystä, laskee verenpainetta ja valtimoveren happiosapainetta. (Hubbell ym. 1980)

Guaifenesiinin käytöllä voidaan helpottaa intubointia sekä vähentää tarvittavan induktioanesteetin määrää ja haittavaikutuksia. Lihasrelaksaatio kestää noin 10 – 20 minuutin ajan suonensisäisen annon jälkeen. Hevoset kykenevät seisomaan noin 30 minuutin kuluttua induktiosta käytettäessä ksylatsiinia, ketamiinia ja guaifenesiinia. (Brock & Hildebrand 1990)

3.2.6 Ketamiinihydrokloridi

Ketamiinihydrokloridi (ketamiini) on dissosioituva anesteetti, joka vaikuttaa keskushermoston assosiaatoratoihin. Sen vaikutus perustuu glutamiinihapon säätelien ionikanavien toiminnan häiriintymiseen. Ketamiinilla on hyvä analgeettinen vaikutus, mutta sillä ei ole lihaksia relaksoivaa vaikutusta. Ketamiinianestesiassa silmät jäävät auki ja pupillat ovat laajat. Käytettäessä ketamiinia anestesian induktioon voidaan intubointia helpottaa antamalla esilääkkeenä bentsodiatsepiineja tai guaifenesiinia. (Mason 2004)

Ketamiinilla ei ole juurikaan sydäntä ja verenkiertoelimistöä depressoivia vaikutuksia. Tästä syystä se soveltuu hyvin anestesian induktioon ja lyhytkestoiseen ylläpitoon erilaisina kombinaatioina mm. α_2 -agonistien,

opioidien, bentsodiatsepiinien ja guaifenesiinin kanssa. Lisäksi sitä voidaan käyttää inhalaatioanesteettien ohella. (Brock & Hildebreand 1990, Muir & Sams 1992, Kushiro ym. 2005) Ketamiini laskee tarvittavan inhalaatioanesteetin määrää. Kun tarvittavan inhalaatioanesteetin määrä vähenee ketamiini-infuusion aikana, minuuttitulavuus paranee. (Muir & Sams 1992) Ketamiinia on käytetty anestesian induktioon α_2 -agonisteilla esilääkityille hevosille sekä ylläpitoon α_2 -agonistien kanssa jo muutaman vuosikymmenen ajan. (Muir ym. 1977) Sitä ei kuitenkaan voida käyttää ainoana anesteettina, sillä se voi aiheuttaa hallusinaatioita ja lihaskouristuksia. Suuri määrä ketamiinia voi aiheuttaa vastaavia oireita myös α_2 -agonisteilla esilääkityillä hevosilla heräämisen aikana, jos α_2 -agonistin vaikutus häviää ennen kuin ketamiinin. Tämä voi olla ongelma erityisesti käytettäessä lyhytvaikutteista α_2 -agonistia, kuten ksylatsiinia. (Muir ym. 1977) Lihaskouristuksia voidaan hillitä bentsodiatsepiineilla. Anestesian kesto, ksylatsiinilla rauhoitetulla hevosella, yksittäisen ketamiiniboluksen jälkeen on 12 – 20 minuuttia. (Muir ym. 1977) Uusimmat ketamiinia koskevat tutkimukset liittyvät ketamiini-infuusion käyttöön pidempiaikaisena analgeettina sekä S(+)- tai R(-)-isomeerien käyttöön. (Fielding ym. 2006, Knobloch ym. 2006, Rosetti ym. 2008) Ketamiinia voidaan käyttää infuusiona hereillä olevalle hevoselle ilman haittavaikutuksia. (Fielding ym. 2006) Infuusiolla on anestesian aikana havaittu antinosiseptinen vaikutus. (Knobloch ym. 2006) S(+)-isomeerilla saattaa olla etua raseemiseen seokseen verrattuna. Heräämisten laatu oli parempi ja tarvittava ylläpitoanesteetin määrä pienempi S(+)-isomeerilla kuin raseemisella seoksella. (Rosetti ym. 2008)

3.2.7 Tiopentaali

Tiopentaali on ultralyhytvaikutteinen barbituraatti. Sen analgeettinen vaikutus on anesteettiseen vaikutukseen verrattuna pieni. Barbituraatit vaikuttavat keskushermostossa tehostamalla inhibitorista välitysjärjestelmää. Tiopentaalin vaikutus alkaa erittäin nopeasti noin minuutissa laskimonsisäisen annon jälkeen ja on hyvin lyhytkestoinen, vain noin 5 – 15 minuuttia. Sitä käytetään anestesian induktioon ja lyhytkestoiseen anestesian ylläpitoon. (Mason 2004) Suuret barbituraattiannokset lamaavat ydinjatkoksen hengityskeskusta. Tiopentaali aiheuttaa voimakkaan, jopa minuutteja kestäväns hengityslaman. Yleensä hengitys käynnistyy spontaanisti eikä hapen antoon tai avustettuun

hengitykseen ole tarvetta. Se voi induktion aikana aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, jotka häviävät annettaessa happea. Tarvittaessa arytmiian hoitoon voidaan käyttää lidokaiinia infuusiona. (Mason 2004)

Tiopentaali on erittäin lipidiliukoista ja kumuloituu rasvakudokseen. Herääminen johtuu lääkkeen uudelleen jakautumisesta. (Abass ym. 1994) Pitkäkestoisen (> 2 h) annon jälkeen heräämisten laatu on huono. Kumuloitumisen takia sitä ei suositella pitkäkestoiseen anestesian ylläpitoon. (Taylor 1990)

Tiopentaali on erittäin ärsyttävää ja sitä tulee antaa injektiona vain laskimoon. Jos sitä injisoidaan suonen viereen, se voi aiheuttaa kuolion laajalle alueelle. (Mason 2004)

Jotkut anestesiologit kehottavat käyttämään ketamiinia tiopentaalin sijaan anestesian induktioon, koska tiopentaalin hengitys- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat haittavaikutukset ovat huomattavat. (Muir 2004)

3.2.8 Inhaloitavat anesteetit

Suomessa käytetään tällä hetkellä vielä yleisesti halotaania, mutta se on poistumassa markkinoilta, koska sen metaboliitit ovat maksatoksisia ja sen käyttö muodostaa terveysriskin anestesiaa tekevälle henkilökunnalle. (Holaday 1977)

Isofluraani on hevosille toistaiseksi käytössä Suomessa vain Helsingissä ja Hyvinkäällä. Useat tutkimukset ovat vertailleet isofluraanin ja halotaanin sekä sevofluraanin vaikutuksia hevosen verenkierto- ja hengityselimistön toimintaan. (Steffey & Howland 1980, Grosenbaugh & Muir 1998, Rasis ym. 2000 a, Johnston ym. 2004, Edner ym. 2005 b, Rasis ym. 2005, Blissit ym. 2008)

Kaikki inhalaatioanesteetit aiheuttavat annosvasteista verenkierto- ja hengityselimistön depressiota. Iso- ja sevofluraanianestesiassa sydämeen kohdistuva depressiovaikutus on pienempi kuin halotaanianestesiassa. (Steffey & Howland 1980, Grosenbaugh & Muir 1998, Rasis ym. 2000 a, Rasis ym. 2005, Blissit ym. 2008) Iso- ja sevofluraanin hengityselimistöön aiheuttama depressio on hieman suurempi kuin halotaanin, hengitystiheys on pienempi, uloshengitysilman hiilidioksidiosapaine on suurempi ja mekaanista ventilaatiota voidaan joutua käyttämään useammin. (Grosenbaugh & Muir 1998, Blissit ym. 2008)

Kudosten hapensaannin kannalta tärkeää lihasten verenvirtausta on myös vertailtu isofluraani- ja halotaanianestesioiden välillä. Ääreisverenkierron vastus on todettu pienemmäksi ja lihasten verenkierto paremmaksi isofluraanianestesiassa verrattuna halotaanianestesiaan. (Raisis ym. 2005)

Kuolema riski nuorilla hevosilla ja sydänpysähdyksen todennäköisyys etenkin riskiäsilöillä on todettu pienemmäksi käytettäessä isofluraania verrattuna halotaaniin. (Johnston ym. 2004)

Sevofluraanilla on mahdollisesti joitain etuja isofluraaniin verrattuna. Hevoset sevofluraanianestesiassa tarvitsivat vähemmän dobutamiinia verenpaineen ylläpitämiseksi verrattuna isofluraaniin. (Driessen ym. 2006)

Heräämiset ovat yhtä nopeita tai hieman nopeampia ja laadultaan parempia sevofluraanilla kuin isofluraanilla nukutetuilla hevosilla. (Grosenbaugh & Muir 1998, Matthews ym. 1998)

3.3 Seuranta

Hevososen anestesian aikaisesta seurannasta on annettu ohjeita ja suosituksia. (ACVA 1995, Hubbell 2004, Scicluna ym. 2007)

Riittävä anestesian seuranta on ehdoton edellytys, jotta mahdollisiin komplikaatioihin voidaan ajoissa puuttua. Anestesian valvonta sisältää sydämen ja verenkierron, hengityksen ja ventilaation sekä anestesian syvyyden seurannan. Anestesian valvojan tehtäviin kuuluu lisäksi monitorointitietojen kirjaus. Käytettyjä valvontamenetelmiä ovat perifeerisen pulssin palpaatio, silmän liikkeiden ja refleksien, limakalvojen värin ja KTA:n sekä hengityksen seuranta, kapnografia, valtimoverenpaineen mittaus, pulssioksimetria, verikaasujen mittaus ja elektrokardiografia (EKG). (ACVA 1995, Hubbell 2004)

Sykenopeus vaihtelee tyypillisesti 25 – 50/min välillä. Jos syke on alle 25/min, antikolinergejä voidaan käyttää nostamaan sykettä. EKG on paras menetelmä rytmihäiriöiden ja johtumiskatkosten seurantaan. Verenpaine on hyvä anestesian syvyyden mittari ja myös tärkeä parametri komplikaatioiden ennaltaehkäisyssä. Korkea verenpaine viittaa liian kevyeen anestesiaan ja matala syvään. Anestesian syvyyttä arvioidaan myös silmän refleksien perusteella. Anestesian ollessa riittävän syvä, silmä on kääntyneenä sisänurkkaan ja luomirefleksi on hidastunut tai poissa. Horisontaalinen nystagmus on merkki anestesian kevenemisestä. Kornearefleksi pitää säilyä

koko anestesian ajan, jos sitä ei ole, on anestesia liian syvä. Silmän seuraaminen ei kuitenkaan ole luotettavaa anestesian alussa, jos induktioon on käytetty ketamiinia. (Hubbel 2004) Limakalvojen väri ja KTA voivat kertoa kudospesuusion tehosta, endotoksemiasta tai hypoksemiasta. Pulssioksimetri kertoo veren happisaturaation. Se ei kuitenkaan ole luotettava jos verenkierto mitta-alueella on huono. Verenkierron ollessa huono pulssioksimetrin mittaustulokset ovat huonot, vaikka happea veressä olisi tarpeeksi. Pulssioksimetri ei myöskään kerro valtimoveren hiilidioksidipainetta (PaCO_2). Jos hevonen hengittää 100 %:sta happea, voi PaCO_2 silti olla korkea, vaikka happisaturaatio olisi hyvä. Jos hevonen hengittää ilmaa, on pulssioksimetri käytännöllisempi. Tällöin hyvä happisaturaatio viittaa siihen, että keuhkotuuletus on riittävä myös hiilidioksidin poistumiseksi elimistöstä. (Witting & Lueck 2001) Hengitystiheys vaihtelee anestesiassa 4 – 10/min välillä. Mekaanisesti ventiloitaessa hengitystilavuus tulee olla 10 ml/kg. Ventilaation riittävyys voidaan selvittää verikaasuanalyysin avulla. Kapnografian avulla voidaan arvioida ventilaation tehokkuutta. Se mittaa uloshengitysilman hiilidioksidipainetta. Uloshengitysilman hiilidioksidipaine on kuitenkin pienempi kuin valtimoveren hiilidioksidipaine ja niiden välinen ero on isofluraanianestesiassa keskimäärin 14 mmHg, mutta se vaihtelee 1 – 35 mmHg:n välillä. (Cribb 1988, Hall ym. 2001) Ero voidaan selvittää verikaasuanalyysin avulla.

4 KOMPLIKAATIOT

Useimmin anestesiaan liittyvän kuoleman taustalla on sydänpysähdys tai kardiovaskulaarikollapsi. Niiden osuus anestesiaan liittyvistä kuolemista on noin 33 %. Toisesta kolmanneksesta vastaavat murtumat ja myopatia. Muita syitä ovat hengitysteiden ongelmat, verenvuodot, vatsaonteloon liittyvät komplikaatiot sekä muut yksittäiset syyt. (Johnston ym. 2002, Bidwell ym. 2007) Näistä sydänkuolemat, murtumat, myopatia ja hengitysteiden ongelmat liittyvät hengitys- ja verenkiertoelimistön toiminnan häiriöihin.

4.1 Anestesian aikaiset komplikaatiot

Yleisimmät anestesian aikaiset komplikaatiot hypotensio ja hypoventilaatio ovat seurausta sedatiivien, anesteettien ja asennon vaikutuksista sekä hevosen ominaisuuksista.

Hypotensiota anestesian aikana pyritään välttämään, koska se altistaa lähes kaikille komplikaatioille. Verenpaineen ylläpidolla pyritään ylläpitämään perfuusiota, koska perfuusion mittaaminen on hankalaa. Keskiverenpaine on perinteisesti pyritty pitämään yli 60 mmHg, koska verenpaineen laskiessa sen alle hevonen altistuu myopatialle. (Grandy ym. 1987) Myopatian insidenssin on kuitenkin havaittu olevan suurempi keskiverenpaineella > 60 mmHg verrattuna tilanteeseen, jossa keskiverenpaine anestesian aikana on pidetty >70 mmHg. (Duke ym. 2006) Yleisesti suositellaankin keskiverenpaineen pitämistä yli 70 mmHg nestehoidolla ja dobutamiinilla. (Duke ym. 2006, Taylor & Clarke 2007, Scicluna ym. 2007) Verenpaineen ollessa matala tarkastetaan anestesian syvyys ja sitä kevennetään mahdollisuuksien mukaan. Nesteytyksen nopeutta lisätään noin kaksinkertaiseksi alkuperäisestä. Käytännössä ongelmana voi olla, että suuria nestemääriä ei saada hevoseen nopeasti ohuiden nesteensiirtovälineiden kautta. Lisäksi voidaan käyttää hypertonisia kristalloideja tai kolloideja. Hypotensiota, joka ei vastaa nestehoitoon hoidetaan dobutamiinilla. (ACVA 1995, Hubbell 2004)

Hevosen keuhkoissa perfuusio on tehokkainta dorsaalilohkoissa. Kuitenkin hevosen maatessa selällään dorsaalilohkot painuvat kasaan. (Dobson ym. 1985) Kompressoatelektiäsi kehittyy kymmenissä minuuteissa. (Nyman 1987, Nyman & Hedenstierna 1989) Tähän keuhkon osaan verenkierto voi olla hyväkin, mutta veri ei hapetu keuhkossa eikä mekaaninen ventilaatiokaan tässä vaiheessa välttämättä auta, sillä alveolien avaaminen vaatii suuria paineita ja usein päädytäänkin vain yliventiloimaan jo auki olevia alveoleja. (Taylor & Clarke 2007) Ventilaatio-perfuusiosuhteeseen vaikuttaa myös hengitetyn kaasun happipitoisuus. Korkeahappisen kaasun hengittämisen on todettu huonontavan ventilaatio-perfuusiosuhdetta verrattuna huoneilman hengittämiseen. Korkeahappista kaasua hengittäneillä hevosilla hengitystiheys on matalampi, PaCO₂ ja PaO₂ korkeammat. Lisäksi niille kehittyy merkitsevästi suurempi keuhkojen ohivirtaus ns. absorptioatelektiäsi, joka on seurausta hapen nopeasta siirtymisestä alveoleista kapillaariverenkiertoon. Suhde pysyi huonona vaikka hevoset alkoivat hengittää ilmaa korkeahappisen kaasun

jälkeen. (Marntell ym. 2005) Tämä voi johtaa hypoksemian ja hyperkapnian sekä respiratorisen asidoosin kehittymiseen. (Taylor 1998) Kohtalaisen hyperkapnian (PaCO_2 60 – 85) on todettu stimuloivan hengitystä ja sydämen toimintaa parantaen minuuttitulavuutta ilman haittavaikutuksia. (Wagner ym. 1990, Khanna ym. 1995) Korkeatkaan hiilidioksidiosapaineet eivät täten välttämättä ole pahasta, kunhan veren pH ei laske vaarallisen alas, mieluiten ei alle 7,2. (Taylor & Clarke 2007) Hyperkapnian vaikutukset voivat kuitenkin olla vahingollisia. Korkea hiilidioksidiosapaine lisää katekoliaamiinien määrää verenkierrrossa. (Wagner ym. 1990) Lisäksi hyperkapnia aiheuttaa oksihemoglobiinin dissosiaatiokäyrän siirtymisen oikealle, mistä seuraa, että happisaturaatio on alhaisempi tietyllä valtimoveren happiosapaineen (PaO_2) tasolla. (Lenfant ym. 1971) Tavoitetaso valtimoveren hiilidioksidiosapaineelle on <75 mmHg. (Taylor & Clarke 2007)

Bradykardia, takykardia ja toisen asteen AV-johtumiskatkokset anestesian aikana ovat melko yleisiä. Sen sijaan muut rytmihäiriöt ja sydänpysähdykset ovat melko harvinaisia. Kuitenkin niiden osuus anestesiakuolemiin on suuri. Elvytys sydänpysähdyksen tapahtuessa on hevosilla melko tehotonta. Tästä syystä pyritään sydänpysähdyksien ennaltaehkäisyyn sedatiivien ja anesteettien valinnoilla sekä huolellisella seurannalla. Takykardian syynä voi olla hypovolemia, liian kevyt anestesia tai veren suuri hiilidioksidiosapaine. Bradykardia on tyypillisesti anesteettien vaikutusta.

Muita anestesian aikaisia komplikaatioita ovat liian kevyt anestesia, maligni hypertermia, kornean kuivuminen, endotrakeaalituubin taittuminen ja obstruktio. (Grubb & Muir 2005) Komplikaatiot voivat johtua myös olosuhteista. Virheelliset lääkkeiden annokset, laitteistoviat ja epäonnistunut kanylointi tai intubointi voivat johtaa ongelmiin anestesian aikana tai heräämössä. (Grubb & Muir 2005) Laitteet on tarkastettava aina ennen anestesiaa ja huollettava ja kalibroitava säännöllisesti. (Scicluna ym. 2007)

4.2 Heräämiseen liittyvät komplikaatiot

Anestesia ja siihen liittyvät komplikaatiot eivät ole ohi ennen kuin hevonen seisoo ja on täysin hereillä. Murtumien osuus kaikista anestesiaan liittyvistä kuolemista on noin 25 %. Vaikka asiaa ei ole tutkittu, oletettavaa on, että useiden murtumien taustalla on myopatia tai neuropatia, joka vaikeuttaa

hevosen ylös nousemista. (Johnston ym. 2002) Hevosen voimakas temperamentti ja saaliseläinperimä vaikuttavat heräämisvaiheeseen. Vaikka hevonen ei ole täysin hereillä, se pyrkii nousemaan ylös, jos sitä stimuloidaan. Seuraukset voivat olla kohtalokkaat hevosen yrittäessä ylös anesteettien vaikutuksen alaisena. (Taylor 2002) Heräämisen pitäisi tapahtua rauhallisessa ja pehmustetussa paikassa, jossa hevosta ei stimuloida ennen kuin se on valmis nousemaan ylös. Hevosen pitäisi olla herätessään mahdollisimman kivuton. Heräämisaikaa voidaan pidentää ja heräämisen laatua parantaa kun inhalaatioanestesian jälkeen hevoselle annetaan pieni annos sedatiivia, esimerkiksi ksylatsiinia tai detomidiinia. Näin hevoselle annetaan aikaa hengittää inhalaatioanesteetti ulos ja metaboloida mahdollisesti käytettyä lidokaiinia. (ACVA 1995, Hubbell 2004) Samalla henkilökunta saa aikaa siirtää hevosen turvallisesti heräämään ja tarvittaviin toimenpiteisiin. Hevosen hengitystiheyttä on tarkkailtava heräämössä etenkin silloin kun sitä on ventiloitu mekaanisesti anestesian aikana. Jos hevonen ei ala hengittää muutaman minuutin aikana, on sitä ventiloitava. Ekstubointi tulee tehdä vasta, kun hevosen nielemisrefleksi palaa ja senkin jälkeen sieraimen voi jättää ohuemman letkun pitämään hengitysteitä auki. Turvotukset hengitysteiden alueella voivat aiheuttaa hevoselle tukehtumisen tunteen ja liian aikaisen heräämisen tai jopa tukehtumisen. (Hubbell 2004) Ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa on todettu anestesian aikaisen kolloidi-infuusion vähentävän pahoinvointia ja näköhäiriöitä heräämisen aikana ja näin ollen parantavan heräämisen laatua. (Moretti ym. 2003)

Myös täysi virtsarakko voi aiheuttaa hevoselle tarpeen nousta ylös ennen kuin se on tarpeeksi hereillä. Virtsarakon katetrointi anestesian lopulla tai heräämössä onkin suositeltavaa. (Sciocluna ym. 2007, Taylor & Clarke 2007)

4.3 Postanesteettinen myopatia ja neuropatia

Myopatian ja neuropatian osuus anestesiaan liittyvistä kuolemaan johtavista syistä on noin 7 %. (Johnston ym. 2002) Altistavia tekijöitä ovat inhalaatioanestesia, pitkä anestesian kesto ja anestesian aikainen hypotensio. (Johnston ym. 1995, 2002) Hevosen yleisanestesia ja asettaminen leikkauspöydälle selälleen tai kyljelleen aiheuttaa iskemiaa lihaksissa, tämä on seurausta vähentyneestä kudospesuusiosta. Vähentyneen perfuusion taustalla

ovat hypotensio sekä korkea lihaksen sisäinen paine. (Grandy ym. 1987, Lindsay ym. 1989)

Inhalaatioanesteettien vaikutuksesta sydämen minuuttitulavuus ja verenpaine laskevat. (Grosenbaugh & Muir 1998, Raisia ym. 2000a, Raisia ym. 2005, Blissit ym. 2008) Isofluraani aiheuttaa myös vasodilataatiota ja vähentää ääreisverenkierron vastusta. Se voi parantaa kudospesuusiota ja lisätä hypotensiota. (Raisia ym. 2005) Tämä voi vaikuttaa siten, että verenkierto kudoksissa on matalasta verenpaineesta huolimatta kohtalainen.

Isofluraanianestesiassa anestesian aikaisesta hypotensiosta kärsivillä hevosilla todettiin vähemmän myopatiaa verrattuna aiempiin tutkimuksiin halotaanianestesiassa. (Cribb 1998)

Lihaksessa on luonnollinen ns. intracompartmental pressure (ICP) eli lihaskalvon sisällä oleva paine. Kun lihakseen kohdistuu ulkoista painetta, ICP nousee ja verenkierto lihakseen sekä lihaksesta ulos vähenee. Usein anestesian aikana ICP on noin 40 mmHg. Perfuusion ylläpitämiseksi keskiverenpaineen ja ICP:n välillä on oltava 30 mmHg paine-ero. Tällöin kapillaarit pysyvät auki ja veri kiertää. Täten keskiverenpaineen pitäisi anestesian aikana olla yli 70 mmHg. (Taylor & Clarke 2007)

Asento ja oikea alusta vaikuttavat lihaksen sisäiseen paineeseen. Hevosien asettaminen vesi- tai ilmapatjalle vähentää ICP:tä verrattuna kovaan alustaan. Tulokset vaahtomuovipatjan vaikutuksista ovat ristiriitaiset. Todennäköisesti sillä on kuitenkin jonkin verran etua kovaan alustaan verrattuna. (Lindsay ym. 1985, White & Suarez 1986) Kyljellään olevan hevosien alemmaa etujalkaa voi vetää eteen, jolloin paine pöytää vasten olevan jalan triceps-lihaksessa vähenee. Ylemmän jalan tukeminen vaakatasoon vähentää myös painetta pöytää vasten olevassa jalassa. (White & Suarez 1986)

Keinot vähentää myopatian esiintymistä ovat rajalliset. Verenpaineen ja minuuttitulavuuden ylläpito ja oikea asento sekä asiallinen pehmustus auttavat, mutta joka tapauksessa myopatian riski on aina olemassa.

Jos hevosella havaitaan heräämössä vaikeuksia nousta ylös, sitä voidaan avustaa erilaisin keinoin. Jos se ei tästä huolimatta kuitenkaan pysty seisomaan, on suositeltavaa aloittaa nestehoito heräämössä.

Ruoansulatuskanavan toimiessa normaalisti nestettä voidaan juottaa ja antaa nenänieluletkulla. Muutoin käytetään suonensisäistä nesteytystä. Tässä tapauksessa käytetään polyionisia isotonisia kristalloideja. Myopatiapotilailla

myoglobiini voi kerääntyä munuaistubuluksiin vaurioittaen niiden toimintaa. Nesteytys on tärkeää kerääntymisen estämiseksi. Aluksi annetaan noin 20 – 40 litraa diureesin indusoimiseksi. (Taylor & Clarke 2007)

5 NESTEHOITO

5.1 Elimistön nesteet ja niiden jakautumisen fysiologia

Nesteen liikkumista verisuoniston ja ekstravaskulaaritalan välillä säätelee hydrostaattisen ja onkoottisen paineen ero Starlingin tasapainon mukaan. Nesteiden pysymistä vaskulaaritalassa edistää korkea hydrostaattinen paine soluvälitalassa sekä korkea vaskulaaritalan kolloidiosmoottinen paine. (Aukland & Reed 1993). Kapillaarien endoteelin soluvälien laajeneminen, jota tapahtuu mm. tulehduksellisissa tiloissa, lisää nesteen siirtymistä pois vaskulaaritalasta. Systemiset tulehdukselliset tilat, kuten sepsis ja endotoksemia, ovat tyypillisiä esimerkkejä tästä hevosilla. Tulehduksen välittäjäaineet, kuten prostaglandiinit, leukotrieenit ja histamiini, aiheuttavat kapillaarien endoteelisolujen kutistumista. (Zikria ym. 1989, Colditz 1991). Tästä seuraa solujen erkaantuminen toisistaan solujen välisten liitosten kohdalta, mikä mahdollistaa nesteen ja albumiinin siirtymisen pois vaskulaaritalasta.

Elimistöllä on useita mekanismeja, joiden avulla pyritään estämään edeeman muodostumista, sillä aivo- ja keuhkoedeema voivat olla hengenvaarallisia. Kun nestettä siirtyy soluvälitalaan, nousee samalla soluvälitalan hydrostaattinen paine, joka puolestaan vähentää nesteen siirtymistä vaskulaaritalasta soluvälitalaan. Jos vaskulaaritalasta karkaa vain nestettä, pienenee soluvälitalan kolloidiosmoottinen paine ja samalla siirtyminen vähenee. Soluvälitalan kohonnut hydrostaattinen paine lisää myös lymfanvirtausta, joka huolehtii soluvälitalan nesteen poistamisesta. (Aukland & Reed 1993)

Nämä mekanismit ovat kuitenkin rajalliset ja jos plasman proteiinit pääsevät karkaamaan vaskulaaritalasta tai lymfakierrossa on puutteita, voi seurauksena olla edeeman muodostuminen. (Aukland & Reed 1993)

5.2 Nestehoidon tarve

Nestehoito koostuu kolmesta osa-alueesta. Hypovolemian nopeasta korjauksesta, rehydraatiosta eli dehydraation korjauksesta ja ylläpitovaiheesta. Suurin osa leikkauspotilaista tarvitsee vain ylläpitonesteytystä anestesian aikana. Nestehoidon tarve on määritettävä potilaskohtaisesti. Anestesian aikaisen nestehoidon suuntaviivat on johdettu ihmisillä käytetyistä ohjeista. Ohjeita ja suosituksia anestesian aikaisesta nesteytyksestä on annettu myös eläinpotilaille. (Kudnig & Mama 2002; 2003)

Tarpeen arviointiin käytetty menetelmä perustuu kliinisten oireiden ja laboratoriotutkimusten arvioimiseen. Hevosilla dehydraation kliinisiä oireita ovat hidas kapillaarien täyttymisaika, ihopoimun hidas palautuminen, kuivat limakalvot sekä syvälle painuneet silmät. Hypovolemian oireita ovat takykardia, viileät raajat, nopea hengitys, heikko pulssi sekä hidastunut vena jugulariksen täytyminen. (Corley 2004) Pieneläimillä tehdyssä tutkimuksessa on kuitenkin osoitettu, että kliinisiin oireisiin perustuva nestehoidon tarpeen arviointi ei ole luotettava. (Hansen & de Francesco 2002) Kliinisten oireiden perusteella voidaan arvioida vain dehydraation ja hypovolemian vakavuusastetta. Nestehoidon vasteen seuranta on tärkeää, koska tarkkaa nestehoidon tarvetta ei kliinisesti voida arvioida.

Nestehoidon tarpeen arviointiin käytetään myös hematokriittia ja plasman proteiinipitoisuutta. Nämä voivat myös olla epäluotettavia, sillä näiden parametrien muutoksiin vaikuttavat myös muut tekijät kuin nestetasapaino. Vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi pernan vapauttamat punasolut ja globuliinien osuutta nostavat tulehdukselliset tilat sekä tilat, joissa menetetään proteiinia, kuten koliitti. Virtsan ominaispainon mittaaminen voi olla hyödyllistä nestehoidon tarpeen arvioinnissa ja seurannassa. (Corley 2004)

5.2.1 Fysiologinen tarve

Fysiologisella tarpeella tarkoitetaan aineenvaihduntaan tarvittavan ja jatkuvien menetysten korvaamiseen tarvittavan veden määrää. Hevosella veden fysiologinen tarve vaihtelee suuresti riippuen useista tekijöistä. Nouseva ympäristön lämpötila, kulutetun rehun määrä ja hevosen aktiivisuus lisäävät tarvittavan veden määrää. Levossa olevan hevosen veden kulutus huoneen

lämmössä vaihtelee 57 – 64 ml/kg/vrk. (Groenendyk ym. 1988) Tästä voidaan laskea ylläpito- ja nestehoidon vähimmäismäärä 2,5 ml/kg/h.

5.2.2 Tarpeen lisääntyminen anestesiassa ja sairaustiloissa

Useat eri sairaustilat lisäävät nestehoidon tarvetta. Anestesia aiheuttaa vasodilataatiota ja lamaa sydämen toimintaa. Nestehoitoa tarvitaan näiden vaikutusten tasapainottamiseksi. Nopea kristalloidi-infuusio on yleisesti hyväksytty ja käytetty menetelmä hypotension hoidossa niin ihmisillä, pieneläimillä kuin hevosilla. Kuitenkin tarvittava kristalloidin määrä shokkihevoselle on suuri, 80 ml/kg tarkoittaa 500 kg painavalle hevoselle 40 litraa. Näin suuren määrän antaminen hyvin nopeasti on vaikeaa ja toisaalta voi altistaa hevosen keuhkoedeemalle ja muille turvotuksille.

Ihmisillä tähän tarkoitukseen on perinteisesti käytetty Ringerin laktaattia tai isotonista natriumkloridi (NaCl) -liuosta. Kuitenkin on todettu, että veren kolloidiosmoottinen paine sekä totaaliproteiini laskevat anestesian aikana sekä terveillä hevosilla että ähkyleikatuilla. Muutos ähkyleikatuilla on suurempi kuin terveillä. Lasku korreloi annetun kristalloidin kanssa. (Boscan ym. 2007 a, b) Nesteen siirtyminen verisuonista ekstravaskulaaritilaan on riippuvaista veren kolloidiosmoottisesta paineesta. Alhainen kolloidiosmoottinen paine voi altistaa turvotuksille ja vähentää annetun nesteen tehoa veritilavuuden lisääjänä.

(Boscan ym. 2007 a,b) Hypertonisen NaCl:n on todettu saavan plasmaa laajentava vaikutus tehokkaammin kuin isotonisten nesteiden. (Bertone ym. 1990) Synteettisten kolloidien vaikutusten on todettu olevan hypertonisen NaCl:n kaltaisia, mutta voimakkaampia ja pidempivaikutteisia. (Hallowel & Corley 2006)

Anestesia aiheuttaa lisäksi antidiureettisen hormonin pitoisuuden nousua veressä ja täten vähentää virtsan eritystä. (Hauptman ym. 2000) Nestehoito on tärkeää ylläpitämään virtsan eritystä. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu kristalloidi-infuusion 10 – 15 ml/kg/h pitävän yllä riittävää perfuusiota munuaisissa. (Campbell ym. 1990)

Nesteen tarve lisääntyy useissa sairaustiloissa, erityisesti ruoansulatuskanavan sairauksissa. Refluksi ja ripuli voivat moninkertaistaa tarvittavan nesteen määrän. Ruoansulatuskanavan sairaudet voivat johtaa endotoksemian kehittymiseen. Myös muut sairaudet, kuten metriitti, peritoniitti,

pleuropneumonia ja maksan vajaatoiminta, voivat aiheuttaa endotoksemiaa. Suolen seinämä läpäisee normaalistikin pieniä määriä endotoksiineja, mutta ne joutuvat porta-verenkierron kautta maksan käsiteltäviksi, eivätkä siten aiheuta ongelmia. Vaurioitunut suolen seinämä läpäisee suuria määriä endotoksiineja ja ne joutuvat verenkiertoon. (Lohmann & Barton 2004) Tulehduksen välittäjäaineiden aiheuttamat endoteelimuutokset lisäävät nesteen siirtymistä vaskulaaritalasta ja vasodilataatio aiheuttaa hypotensiota. (Zikria ym. 1989, Colditz 1991) Elimistö pyrkii kompensoimaan näitä muutoksia lisäämällä mm. minuuttitilavuutta, sykettä ja ääreisverenkierron vastusta. Kuitenkin sairauden edetessä kompensoitumekanismit voivat olla riittämättömät ja seurauksena hypovolemisen endotoksiinishokki. Endotoksemian oireita ovat limakalvojen hyperemia, takykardia, kuume, pidentynyt kapillaarien täyttymisaika ja suolistoäänien puute. (Shuster ym. 1997) Nämä tulee huomioida ennen anestesiaa tehtävässä yleistutkimuksessa. Laboratoriotutkimuksista korkea hematokriitti ja leukopenia ovat endotoksemian oireita. Mikäli endotoksemian oireita on havaittavissa, nestehoito on suositeltavaa aloittaa jo ennen anestesiaa. (Lohmann & Barton 2004)

INFUUSIONESTEET

6.1 Isotoniset kristalloidit

Isotonisiksi kristalloideiksi kutsutaan nesteitä, joissa on yhtä tai useampaa elektrolyyttiä ja niiden osmolaalisuus on lähellä plasman osmolaalisuutta esim. NaCl 0,9 % sekä Ringerin asetaatti ja laktaatti. Isotoninen NaCl sisältää suuremman pitoisuuden kloridia kuin plasma ja aiheuttaa lievää hyperkloremista asidoosia terveillä poneilla (Bertone ym. 1990) Polyionisissa kristalloideissa, kuten Ringerin asetaattissa ja Ringerin laktaattissa, elektrolyytteja on samassa suhteessa kuin plasmassa. Ne ovat yleisesti käytettyjä anestesian ylläpionesteitä hevosilla. Pidempään ylläpitoon ne eivät kuitenkaan sellaisenaan sovellu alhaisen kaliumpitoisuutensa vuoksi. Kaliumia on tällöin lisättävä nesteisiin tarpeen mukaan. Asettaatti ja laktaatti metaboloidaan bikarbonaatiksi joten niillä on alkalisoiwa vaikutus. (Corley 2004) Alkalisoiwa vaikutus on tärkeä, sillä kuten aiemmin on todettu, anestesian

aikana hevoset kärsivät usein respiratorisesta asidoosista ja iskemiset tilat aiheuttavat metabolista asidoosia laktaatin lisääntymisen takia. (Latson ym. 2005)

Kristalloidien tarkoitus on ylläpitää kardiovaskulaarista tasapainoa ja edistää virtsan tuottoa anestesian aikana. Aiemmin todettiin, että fysiologinen perusnesteen tarve on 2,5 ml/kg/h. Kuitenkin anestesian aiheuttamat muutokset verenkiertoelimistön toimintaa edellyttävät suurempia nopeuksia. Yleisesti käytetty nopeus isotoniselle kristalloidille on 10 ml/kg/h. (Kudnig & Mama 2002, 2003)

Isotonisilla kristaloideilla saavutettu intravaskulaarista tilavuutta laajentava teho on parhaimmillaan heti infuusion annon jälkeen ja silloinkin vain noin 0,5 ml/annettu millilitra. Sydämen minuuttitilavuutta nostava vaikutus kestää vain 30 minuuttia infuusion lopettamisen jälkeen laskien tänä aikana voimakkaasti. (Vane ym. 2004) Niiden veritilavuutta laajentava vaikutus on siis heikko ja lyhytkestoinen.

6.2 Hypertoniset kristalloidit

Hypertonisilla kristalloideilla tarkoitetaan nesteitä, joiden ionipitoisuus, yleensä natriumkloridi (NaCl) -pitoisuus, on huomattavasti suurempi kuin plasman (esim. 7,5 %) ja joiden osmolaalisuus on tästä syystä suurempi kuin plasman. Hypertoninen NaCl nostaa vaskulaarista tilavuutta nopeasti lisäämällä nesteiden siirtymistä ekstravaskulaaritalasta vaskulaaritalaan. Veritilavuutta laajentava vaikutus on tehokkaampi verrattuna isotonisiin infuusionesteisiin myös endotokseemisilla hevosilla. (Bertone ym. 1990) Sen on todettu nostavan vaskulaarista tilavuutta noin viisinkertaisesti annettuun määrään verrattuna. (Onarheim 1995)

Hypertonisen NaCl:n annos hevoselle on 4 ml/kg. (Taylor & Clarke 2007)

Hypertonisen NaCl-liuoksen annon jälkeen tulee aina antaa isotonisia polyionisia kristalloideja vähintään viisinkertainen määrä annetun hypertonisen NaCl:n tilavuuteen nähden.

Hypertoninen NaCl-infuusio laskee hematokriittia ja plasman totaaliproteiinipitoisuutta merkitsevästi. Muutokset anestesian aikana ovat kuitenkin hieman pienemmät kuin hereillä olevilla. (Gasthuys ym. 1992) Lisäksi hypertonisen NaCl-infuusion seuraksena on todettu merkitsevästi kohonneet

veren glukoosipitoisuudet 24 tunnin ajan. (Schusser ym. 2007) Hypertoninen NaCl sisältää suuren määrään kloridia ja aiheuttaa hyperkloremista asidoosia terveillä poneilla. (Bertone ym. 1990) Hypertonisen NaCl:n ja hydroksietyylitärkkelyksen (HET) vaikutuksia vertaileessa tutkimuksessa todettiin parempi sydänindeksi HET-ryhmässä. (Hallowell & Corley 2006)

6.3 Kolloidit

Kolloidien käyttöä ihmisillä on tutkittu paljon, ja vaikka tulokset ovat ristiriitaisia, ne ovat tärkeä osa ihmisten shokinhoitoa. Kolloidien käyttöä hevosilla on tutkittu viime aikoina, mutta tulokset ovat olleet vaihtelevia. Teoriassa perusteet kolloidien käytölle ovat olemassa, mutta tutkimusnäyttö niiden vaikutuksesta anestesia-riskin suuruuteen verrattuna kristalloideihin vaihtelee. Toisin sanoen tutkimukset ovat osoittaneet erot sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvissa vaikutuksissa, mutta eivät ole pystyneet osoittamaan eroa kolloidien ja kristalloidien välillä selviämisen kannalta. Myöskään meta-analyysit ihmisillä tehdyistä tutkimuksista eivät ole voineet osoittaa eroa selviämisen kannalta kriittisesti sairailta potilailla. (Schierhout & Roberts 1998, Perel & Roberts 2007) Kuitenkin terveillä, elektiivisiä leikkauksia varten nukutetuilla ihmisillä kolloidien käyttö on todettu hyödylliseksi. (Velanovich 1989) Useat tutkimukset toteutettiin liian pienellä aineistolla tai muuten puutteellisin menetelmin, jotta pienet, mutta mahdollisesti merkitsevät erot olisi saatu esiin. Ihmistutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että leikkauksen aikainen kolloidin anto vähentää leikkauksen jälkeistä pahoinvointia, kipua, periorbitaalista edeemaa ja näköhäiriöitä. (Moretti ym. 2003) Kolloidien suurimmat edut ovat nopeampi infuusio, voimakkaampi ja pysyvämpi veritilavuuden laajentaminen sekä parempi kolloidiosmoottisen paineen ylläpito. Näiden ominaisuuksien takia ne voivat parantaa sydämen ja verenkierto- sekä hengityselimistön toimintaa, vähentää turvotuksia sekä vähentää hypoksiasta aiheutuneita komplikaatioita.

Ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa kolloidien anto anestesian aikana aiheutti vähemmän intestinaalista edeemaa verrattuna kristalloidien antoon. (Prien ym. 1990) Kolloidien suurimmat ongelmat ovat hinta ja mahdolliset haittavaikutukset, munuaisvaurio ja verenvuotoriskin lisääntyminen sekä anafylaktinen reaktio. Lisäksi mahdollinen haittavaikutus on hypervolemia ja

edeeman lisääntyminen. Tämä voi olla seurausta liian suuresta kollodien ja kristalloidien annosta. (Kudnig & Mama 2002) Haittavaikutuksia on todettu ihmisillä kaikilla kolloideilla, anafylaksiaa kuitenkin eniten gelatiinivalmisteilla. Haittavaikutukset ovat melko harvinaisia ja annosriippuvaisia. (Barron ym. 2004)

6.3.1 Hydroksietyylitärkkelys (HET)

Hydroksietyylitärkkelys on synteettinen plasmanlaajentaja, joka valmistetaan amylopektiinistä, haaroittuneesta glukoosipolymeeristä. Infuusionesteen ominaisuudet ovat suhteessa seoksen HET-molekyylien molekyylipainoon. Suomessa saatavilla oleva Haes-steril, 60 mg/ml, infuusioneste koostuu molekyylipainoltaan erikokoisista molekyyleistä, sen keskimolekyylipaino on 200 kDa.

Hydroksietyylitärkkelyksen eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Eliminaatio on kaksivaiheinen siten, että ensimmäisessä nopeassa vaiheessa poistuvat pienet alle 72 kDa kokoiset molekyylit, jotka suodattuvat glomeruluksen suotimen läpi, suoraan munuaisten kautta. Toisessa eliminaation vaiheessa suuret HET-molekyylit hydrolysoidaan. (Meister ym. 1992) Hydrolysoimisesta vastaa seerumin amylaasientsyymi. Hevosilla onkin todettu tilapäisesti kohonneita seerumin amylaasipitoisuuksia HET-infuusion jälkeen. (Schusser ym. 2007) Suurin osa hydrolysoidusta hydroksietyylitärkkelyksestä poistuu munuaisten kautta.

HET:n vaikutukset ja niiden kestot tulee tuntea ja ottaa huomioon myös potilaan arvioinnissa leikkauksen jälkeen. Muutokset kohdistuvat syke- ja hengitystiheyteen, hematokriittiin, totaaliproteiini- ja albumiini- sekä urea-, kreatiniini- ja fibrinogeenipitoisuuteen, hyytymistekijöihin sekä kolloidiosmoottiseen paineeseen. On siis huomioitava, että HET:n verta laimentava vaikutus voi muuttaa laboratoriotuloksia esim. tulehdusarvojen osalta.

HET:n kinetiikkaa hevosella selvittäneessä tutkimuksessa 10 prosenttista valmistetta annettiin annoksella 8 ml/kg puolen tunnin aikana. HET-pitoisuuksia määritettiin verestä ja virtsasta ja HET:n puoliintumisajaksi tällä annoksella saatiin 5,59 h. (Meister ym. 1992) HET:n anto ei aiheuttanut merkitsevää muutosta plasman totaaliproteiinipitoisuuteen, mutta laski tilapäisesti plasman

albumiinipitoisuutta. Hematokriitti laski merkitsevästi noin kahden tunnin ajaksi HET-infuusion jälkeen johtuen HET:n plasmaa laajentavasta vaikutuksesta. Vertailtaessa suuren kristalloidiannoksen (80 ml/kg) ja kahden kolloidiannoksen (10 ja 20 ml/kg 6 % HET) vaikutuksia terveillä, hereillä olevilla poneilla todettiin eri ryhmien välillä samankaltaiset vaikutukset hematokriittiin ja totaaliproteiinipitoisuuteen. Vaikutukset kolloideja saaneilla poneilla olivat kuitenkin voimakkaammat ja pidempikestoiset. (Jones ym. 1997) Lisäksi todettiin kolloidiosmoottisen paineen merkitsevä nousu jopa 24 tunnin ajaksi HET-infuusion jälkeen. Kristalloidiryhmässä kolloidiosmoottinen paine puolestaan laski merkitsevästi kahdeksan tunnin ajaksi infuusion jälkeen. HET-ryhmässä myös fibrinogeenipitoisuus laski merkitsevästi ja muutokset säilyivät merkitsevinä riippuen annoksesta 24 – 120 tunnin ajan. Muutokset fibrinogeenipitoisuudessa johtunevat kuitenkin HET-infuusion verta laimentavasta vaikutuksesta, sillä fibrinogeenin suhde totaaliproteiiniin ei muuttunut. Lisäksi he totesivat muutoksia hyytymistekijöissä, joiden perusteella oli oletettavaa, että verenvuototaipumus olisi lisääntynyt HET-infuusion jälkeen. Merkitsevät muutokset olivat mm. von Willebrandin tekijän antigeeniaktiivisuuden sekä hyytymistekijä VIII aktiivisuuden väheneminen. Pelkkä veren laimentuminen ei selitä hyytymistekijöiden aktiivisuuden alenemista, sillä niiden suhde totaaliproteiiniin muuttui. Ihon vuotoaika oli pidempi HET-infuusion jälkeen verrattuna alkutilanteeseen, se ei kuitenkaan merkitsevästi kasvanut HET-infusioryhmässä verrattuna kristalloidiryhmään. Muutokset HET-ryhmissä olivat selvästi annosriippuvaisia. (Jones ym. 1997)

HET-infuusion on todettu nostavan kolloidiosmoottista painetta myös hypoproteinemisilla hevosilla ja vaikuttavan mitatun ja laskennallisen kolloidiosmoottisen paineen korrelaatioon. (Jones ym. 2001) Mitattu ja laskennallinen kolloidiosmoottinen paine korreloivat hyvin ennen HET-infusiota. HET-infuusion jälkeen mitattu kolloidiosmoottinen paine nousi merkitsevästi, kun taas totaaliproteiini- ja albumiinipitoisuudet sekä laskennallinen kolloidiosmoottinen paine laskivat merkitsevästi. Ero mitatun ja laskennallisen kolloidiosmoottisen paineen välillä säilyi 24 tunnin ajan viitaten vaikutuksen kestävän 24 tunnin ajan.

Tässä tutkimuksessa hevoset olivat joko enteriittiä sairastavia tai ähkyleikkauksesta toipuvia. Potilasmateriaali oli melko heterogeeninen ja hevosilla saattoi olla jatkuva proteiinihukka. Lisäksi puolet hevosista sai

tutkimuksen aikana myös plasmaa, mikä voi vaikuttaa tuloksiin. (Jones ym. 2001) Tulokset olivat kuitenkin hyvin samankaltaiset kuin aiemmissa tutkimuksissa. (Jones ym. 1997)

Kolloidisten infuusionesteiden ja hypertonisen NaCl:n vaikutuksia nukutetuilla hevosilla vertaileva tutkimus osoitti, että preoperatiivinen HET:n anto johti parempaan sydänindeksiin ja iskuilavuuteen anestesian aikana kuin hypertonisen NaCl:n preoperatiivinen anto ähkyleikatuilla hevosilla. (Hallowell & Corley 2006)

10 % HET:n vaikutuksia terveillä sekä dehydroituneilla ähky- ja enterokoliittihevosilla selvittänyt tutkimus osoitti, että syke ja hengitystiheys laskivat merkitsevästi ähkyhevosilla välittömästi HET-infuusion jälkeen. (Schusser ym. 2007) Hematokriitti laski kaikissa ryhmissä, mutta vaikutus oli selvästi pidempi HET-infuusion saaneilla verrattuna kristalloidi-infuusion. Puoliintumisaika oli annosriippuvainen; 5,83 – 11,48 tuntia annoksilla 5 – 10 ml/kg. Selviämisprosentti ähkyleikatuilla oli parempi HET-infuusion saaneilla hevosilla verrattuna klinikan aiempaan selviämisprosenttiin. Otokoko oli kuitenkin pieni, eikä kyseessä ollut varsinainen prospektiivinen tutkimus. Hematokriitti laski terveillä ja ähkystä kärsivillä hevosilla merkitsevästi pidempiaikaisesti kuin isotonista tai hypertonista kristalloidia saaneilla. Seerumin kreatiniinipitoisuus laski merkitsevästi ähkyhevosilla.

Hydroksietyylitäkkelilyksen kliinistä merkitystä endotoksemiasta kärsivillä hevosilla ei ole voitu osoittaa. (Pantaleon ym. 2006) Eroa endotoksemian aiheuttamiin hemodynaamisiin muutoksiin ei ole havaittu, mutta ei myöskään haittavaikutuksia. (Pantaleon ym. 2006; 2007)

Ihmisillä tehtyjen tutkimusten mukaan veren kolloidiosmoottisen paineen ylläpito paransi sydänideksiä ja hapenkuljetusta. (Boldt ym. 1996) Lisäksi kolloidien anto anestesian aikana ihmisillä ruoansulatuskanavaleikkauksen yhteydessä aiheutti vähemmän intestinaalista edeemaa verrattuna kristalloidien antoon.

(Prien ym. 1990) Koe-eläimillä HET:n on todettu myös parantavan mikroverenkiertoa ja vähentävän reperfuusioaurioita verrattuna elektrolyyttiliuoksiin, dekstraaneihin ja albumiiniin. (Wisselink ym. 1998)

Veritulavuuden ja kolloidiosmoottisen paineen ylläpito vähensi turvotusta, pahoinvointia, kipua leikkauksen jälkeen. (Moretti ym. 2003) Näillä tekijöillä voisi hevosillakin olla vaikutusta heräämisen laatuun ja sen myötä parempaan ennusteeseen.

HET:n annon jälkeen tai samanaikaisesti sen kanssa annetaan kristalloideja korvaamaan vaskulaaritilaan siirtynyttä nestettä. Kristalloidien tilavuutta tulee vähentää noin puoleen, jottei aiheuteta hypervolemiaa. (Kudnig & Mama 2002) Hevosilla haittavaikutukset, kuten hyytymishäiriöt, ovat harvinaisia ja annosriippuvaisia. Useissa tutkimuksissa niitä ei ole havaittu lainkaan. (Jones ym. 2001, Schusser ym. 2007)

6.3.2 Dekstraanit

Dekstraanit ovat glukoosimolekyylien polysakkarideja. Niiden molekyylimassa on suurempi kuin albumiinin. Kaupallisissa valmisteissa molekyylipainot ovat esimerkiksi 40 ja 70 kDa. Ihmisillä dekstraanit ovat aiheuttaneet hyytymishäiriöitä sekä akuuttia munuaisvauriota. (Biesenbach ym. 1997, Barron ym. 2004) Hevosilla tehdyissä tutkimuksissa dekstraanien haittavaikutukset ovat olleet huomattavia. Dextran 70 hypertonisen NaCl:n kanssa annettuna on todettu aiheuttavan hemolyysiä ja hemoglobinuriaa. (Moon ym. 1991)

6.3.3 Gelatiini

Gelatiini valmistetaan naudan kollageenista. Sen molekyylipaino (30 – 35 kDa) on lähellä albumiinin molekyylipainoa. Gelatiinivalmisteet ovat tehokkaita nostamaan vaskulaarista tilavuutta mutta ne poistuvat elimistöstä melko nopeasti. Pienen kokonsa vuoksi ne voivat tihkua ulos vaskulaarilasta ja aiheuttaa enemmän edeemaa kuin muut kolloidit. (Holbeck & Gründe 2000) Ihmisillä on todettu allergisia ja anafylaktisia reaktioita gelatiinien käytön yhteydessä. (Vervloet ym. 1983, Barron ym. 2004)

6.3.4 Plasma

Plasmaa voidaan kerätä itse lahjoittajahevosilta ja sitä on saatavilla myös kaupallisesti. Plasman käyttöä veritilavuuden lisääjänä rajoittavat sen ominaisuudet, hidas anto sekä hinta. Plasma sisältää albumiinia, joka lisää intravaskulaarista tilavuutta, mutta se poistuu elimistöstä hyvin nopeasti. Verrattuna synteettisiin kolloideihin plasman käyttöindikaatiot ovat hyvin erilaiset. Plasmaa voidaan antaa vasta-ainepuutoksissa ja hyytymishäiriöissä

sekä hypoproteinemiassa. Jos synteettistä kolloidia ei ole saatavilla, plasman anto hypovolemian korjaamisessa voi olla eduksi. (Corley 2004)

7 TARVITTAVAN INHALAATIOANESTEETIN VÄHENTÄMINEN

7.1 Balansoitu anestesia

Balansoitu anestesia tarkoittaa keinoja, joilla voidaan vähentää anestesian ei-toivottuja vaikutuksia, säilyttää hengitys- ja verenkiertoelimistön toiminta hyvänä anestesian aikana sekä saada aikaan rauhallinen ja hallittu herääminen.

Käytetyt tekniikat pyrkivät yleisimmin vähentämään käytetyn inhalaatioanesteetin määrää. Paikallispuudutusten käyttäminen on jo pitkään ollut tähän tarkoitukseen käytetty tekniikka. Lidokaiini-infuusion käyttö on yleistynyt viimeisen vuosikymmenen aikana. (Bettschart-Wolfensberger & Larenza 2007)

Kuten edellä on käsitelty, suonensisäisesti annettavien anesteettien kuten ketamiinin, opioidien, bentsodiatsepiinien ja guaifenesiinien sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat vaikutukset ovat pienet. Käyttämällä näitä inhalaatioanesteetin ohella voidaan säilyttää anestesian ja analgesian taso, mutta vähentää haittavaikutuksia. Heräämisen rauhoittamiseksi voidaan käyttää α_2 -agonisteja pienellä annoksella. (Bettschart-Wolfensberger & Larenza 2007)

TIVA (total intravenous anaesthesia) on todettu turvallisemmaksi kuin inhalaatioanestesia. (Johnston ym. 2002) TIVA voidaan toteuttaa useilla eri menetelmillä. Suonensisäisiä tekniikoita onkin vertailtu useissa tutkimuksissa joko ainoana anesteettina tai inhalaatioanesteettien lisänä. (Greene ym. 1986, Kushiro ym. 2005) Käytettäessä midatsolaamin, ketamiinin ja medetomidiniin yhdistelmää sevofluraanin ohella tarvittavan sevofluraanin määrä laski noin 40 %. Sydämen ja verenkiertoelimistön toiminta säilyi hyvänä, eikä muutosta ääreisverenkierron vastuksessa havaittu neljä tuntia kestäneen anestesian aikana. (Kushiro ym. 2005) Käytettäessä guaifenesiinin, ketamiinin, medetomidiniin yhdistelmää sevofluraanin ohella sydämen ja verenkiertoelimistön toiminta oli parempi, anestesian ylläpito helpompaa ja hevoset tarvitsivat seisomaan noustakseen vähemmän yrityksiä verrattuna pelkkään sevofluraaniin. (Yamashita ym. 2002)

Suonensisäisesti annettavat anesteetit on kuitenkin metaboloitava eli TIVA:n haittapuolena on anesteettien kumuloituminen eikä se sovellu pitkäkestoiseen anestesian ylläpitoon ainakaan ainoana anestesian ylläpitomenetelmänä.

7.1.1 Lidokaiini-infuusio

Lidokaiini-infuusio vähentää tarvittavan inhalaatioanesteetin määrää. (Doherty & Frazier 1998, Dzikiti ym. 2003) Tarvittavan isofluraanimäärän vähenemä korreloi veren lidokaiinipitoisuuden kanssa. Loppuhengityksen isofluraanipitoisuus laski 25 %, kun plasman lidokaiinipitoisuus oli 2,14 – 4,23 µg/ml. (Dzikiti ym. 2003) Anestesian aikainen lidokaiini-infuusio ei aiheuta muutoksia fysiologisiin parametreihin, verenpaineeseen tai loppuhengityksen hiilidioksidiosapaineeseen eikä metabolisiin parametreihin, kuten plasman kreatiinikinaasipitoisuuteen tai stressihormonien, kuten kortisolin pitoisuuksiin. (Dzikiti ym. 2003)

Annettaessa lidokaiinia 50 µg/kg/min tasapainotila saavutetaan kolmen tunnin kuluttua. (Dickey ym. 2008) Tästä syystä on suositeltavaa käyttää latausannosta 1,3 – 2,5 mg/kg/min 15 minuutin ajan ja siirtyä sen jälkeen käyttämään annosta 50 µg/kg/min, jolloin plasman lidokaiinipitoisuus saadaan terapeuttiselle tasolle yli 0,98 µg/ml jo 15 minuutissa. (Dzikiti ym. 2003, Feary ym. 2005, Milligan ym. 2006, Dickey ym. 2008)

Lidokaiinin puoliintumisaika hevosella on n. 40 minuuttia. (Engelking ym. 1987) Lidokaiinin metaboloituminen anestesian aikana eroaa kuitenkin metaboloitumisesta hereillä olevalla hevosella. Anestesian aikana mitatut pitoisuudet ovat korkeammat kuin hereillä olevilla hevosilla samoilla infuusioannoksilla. (Feary ym. 2005)

Hevosten herkkyys lidokaiinille vaihtelee. Intoksikaation oireita ilmenee hereillä olevilla hevosilla seerumin lidokaiinipitoisuuksilla 1,85 – 4,53 µg/ml. (Meyer ym. 2001) Lidokaiiniyliannostuksen oireita ovat lihasvärinä, sedatoituminen, ataksia ja näköhäiriöt. (Meyer ym. 2001) Toksisilla lidokaiiniannoksilla nähdään muutoksia EKG:ssa. Nämä muutokset ovat kuitenkin lieviä eivätkä poikkeaa merkitsevästi hevosen viitearvoista. Muutoksia verenpaineessa, syke- ja hengitystiheydessä ei ole havaittu edes toksisilla annoksilla. (Meyer ym. 2001) Anestesia voi oletettavasti peittää lidokaiinitoksisuuden oireita. Yksilöllisen herkkyyden sekä anestesian aiheuttamien metaboliamuutosten takia onkin

mahdollista, että anestesian loppuun saakka jatkettu infuusio voisi aiheuttaa ataksiaa heräämisen aikana. Tämä on myös todettu tutkimuksessa, jossa anestesian loppuun saakka lidokaiini-infuusiossa olleilla hevosilla oli merkitsevästi enemmän ataksiaa heräämisen aikana ja heräämisen laatu selvästi huonompi kuin hevosilla, joilla infuusio lopetettiin 30 minuuttia ennen anestesian loppua. (Valverde ym. 2005) Tämän tutkimuksen kirjoittajat suosittelivat lidokaiini-infuusion lopettamista noin 30 minuuttia ennen kuin hevonen siirretään heräämään.

8 SYDÄMEEN JA VERENKIERTOELIMISTÖÖN VAIKUTTAVAT LÄÄKEAINEET

8.1 Dobutamiini

Verenpaineeseen vaikuttavat sydämen minuuttitilavuus sekä ääreisverenkierron vastus. Verenpaineen säätelymekanismit koostuvat neuraalisista ja humoraalisista tekijöistä. Sympaattisen hermoston aktivoituessa vapautuvat adrenaliini ja noradrenaliini vaikuttavat pääasiassa sydämen β_1 -reseptoreihin, jolloin syke, iskuilavuus ja minuuttitilavuus kasvavat. Ne vaikuttavat sileän lihaksen α_1 - ja α_2 -reseptoreihin aiheuttaen vasokonstriktiota etenkin ihossa ja sisäelimissä ja nostaen ääreisverenkierron vastusta ja siten verenpainetta. (Sjaastad ym. 2003) Anestesian aikana verenpainetta ei haluta nostaa lisäämällä ääreisverenkierron vastusta, sillä tällöin kudospertuusio heikkenee ja voidaan joutua tilaan, jossa korkeasta verenpaineesta huolimatta pertuusio on huono.

Dobutamiini on sympatomimeettinen amiini. Sen inotrooppinen vaikutus johtuu sydämen β_1 -reseptoreita stimuloivasta vaikutuksesta. Se lisää sydämen minuuttitilavuutta ja nostaa verenpainetta sekä parantaa lihasten verenkiertoa tutkituilla annoksilla 0,5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. (Swanson ym.1985, Lee ym. 1998, Raisia ym. 2000 b, Gehlen ym. 2006) Dobutamiini voi kuitenkin aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä ja johtumiskatkoksia. (Lee ym. 1998, Young ym. 1998 Robertson 1999) Toiset tutkimukset ovat osoittaneet rytmihäiriötä vain suurilla annoksilla (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), toiset kuitenkin jo 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ annoksilla. (Lee ym. 1998, Young ym. 1998)

Dobutamiini on annettava infuusiona, koska sen puoliintumisaika on lyhyt, vain muutamia minutteja. (Muir & McGuirk 1985) Kirjallisuudessa suositellut annokset vaihtelevat 1 – 8 µg/kg/min. (Hubbell 2004, Taylor & Clarke 2007) Kuitenkin positiivisia vaikutuksia on saatu jo annoksella 0,5 µg/kg/min. (Raisis ym. 2000 b)

8.2 Muut sydämeen ja verenkiertoelimistöön vaikuttavat lääkeaineet

Muita sydäntä ja verenkiertoelimistöä stimuloivia, anestesian yhteydessä käytettyjä lääkeaineita ovat adrenaliini, dopamiini, dopeksamiini, efedriini ja fenyyliEFIriini. Näistä dopamiini ja dopeksamiini ovat dobutamiinin tavoin inotroppeja. Adrenaliini nostaa sykettä ja efedriini sekä fenyyliEFIriini nostavat verenpainetta. Hevosilla suositelluin katekoliaamiini verenpaineen ylläpitoon on kuitenkin dobutamiini. (Grubb & Muir 2005)

9 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Elektiivinen anestesia tulisi tehdä vain terveelle hevoselle. Sairaita hevosia nukutettaessa riski on aina suurempi. Seurantaan ja tukihoitoon on kiinnitettävä erityistä tarkkuutta. Huolellinen yleistutkimus, anestesiaa valvovan henkilökunnan riittävyys ja ammattitaito sekä anesteettien valinta voivat vaikuttaa merkittävästi komplikaatioiden yleisyyteen ja seurausten vakavuuteen.

Yleisimmät anestesiaan liittyvät kuolinsyyt ovat sydämen toimintahäiriöt ja murtumat sekä myopatia. Komplikaatioiden välttämiseksi verenkiertoelimistön toiminta ja kudospesuusio ovat välttämättömiä hevosen anestesian aikana. Lisäksi induktion ja heräämisvaiheen pitäisi olla rauhallisia ja hallittuja. Kaikki inhalaatioanesteetit lamaavat sydäntä ja verenkiertoelimistöä annosvasteisesti. Niiden toiminnan tukemiseen on käytännössä kolme vaihtoehtoa; nestehoito veritilavuuden ylläpitämiseksi ja suhteellisen hypovolemian estämiseksi, inotropit kuten, dobutamiini, iskuilavuuden ylläpitämiseksi sekä menetelmät tarvittavan inhalaatioanesteetin vähentämiseksi. Nämä menetelmät, kuten lidokaiini-infuusio ja jatkuva ketamiinin anto, voivat kuitenkin väärin käytettyinä heikentää heräämisen

laatua. Käytetyn protokollan tuntemus on tärkeää, ettei ajauduta uusiin ongelmiin pyrittäessä välttämään toisia.

Kudosten hapensaantiin vaikuttaa kudospesuusion lisäksi myös veren happisaturaatio. Kompressioatelektiaasi kehittyy keuhkojen alimpiin osiin nopeasti anestesian aikana. Tämä johtaa keuhkojen ventilaatio-perfuusiosuhteen heikkenemiseen. Seurauksena on hyperkapnia sekä mahdollisesti respiratorinen asidoosi ja hypoksemia. Liian matalan veren pH:n välttämiseksi pitkäkestoista ja voimakasta hyperkapniaa on syytä välttää. Keuhkojen toiminnan palautuminen normaaliksi ei tapahdu hetkessä, millä voi olla merkitystä etenkin silloin, kun hevoset hengittävät korkeahappista kaasua anestesian aikana. Tällöin niille kehittyy voimakas atelektiaasi ja heräämössä hypoksemia voi olla huomattava.

Verenpaineen ylläpito on normaalitilanteessa helppoa lisäämällä dobutamiini-infuusion nopeutta. Hypotension hoidossa tulisi kuitenkin ottaa huomioon, että verenpaineeseen vaikuttaa sekä minuuttitilavuus että ääreisverenkierron vastus. Jos hevonen kärsii vasodilataation aiheuttamasta suhteellisesta hypovolemiasta ja paluuvirtauksen huonontumisesta johtuvasta hypotensiosta, ei dobutamiini yksin riitä korjaamaan verenpainetta ja parantamaan kudospesuusiota. Dobutamiinin haittavaikutukset tulisi myös ottaa huomioon, sillä niitä on todettu hyvin alhaisillakin annoksilla.

Vaikka korkea hematokriitti ja syke on todettu anestesian riskitekijöiksi, ne ovat usein oireita vakavammasta ongelmasta, endotoksemiasta, etenkin ruoansulatuskanavan sairauksien yhteydessä. Näillä hevosilla aggressiivinen nestehoito on tärkeää verenkiertoelimistön toiminnan tukemiseksi. Tutkimukset eivät ole osoittaneet kolloidien tai hypertonisen NaCl:n käytöstä olevan etua ennusteeseen hyvin sairailta ihmisillä tai endotoksemisilla hevosilla, vaikka näillä juuri verenkiertoelimistön tukeminen on tärkeää. Niillä voi kuitenkin olla etua isotonisiin infuusionesteisiin verrattuna paremman verenkiertoelimistön toiminnan ylläpidon takia. Voimakkaasti endotokseemisilla hevosilla verenkiertoelimistön toiminta on siinä määrin muuttunut, että niiden kohdalla valitettavasti ennuste on joka tapauksessa korkeintaan kohtalainen.

Kolloidien ja hypertonisen NaCl:n käyttö voisi kuitenkin vähentää terveiden, dehydroituneiden tai lievästi hypovolemisten hevosten anestesiaan liittyviä komplikaatioita. Niiden käyttö voi parantaa verenkiertoelimistön toimintaa ja hapenkuljetusta sekä vähentää turvotuksia ja pahoinvointia.

Ihmisillä edut on havaittu juuri terveillä tai lievästi sairailta potilailla. Kolloidien ongelmana on hinta verrattuna kristalloideihin. Vielä vähäisten hevostutkimusten vuoksi tiedot kolloidien haittavaikutuksista hevosilla ovat vähäiset. Ihmisillä haittavaikutuksia esiintyy noin muutamalla potilaalla sadasta. Ovatko kolloidit hintansa väärtit, sen selvittäminen vaatii lisää tutkimuksia. On kuitenkin liikaa, että yksi sadasta terveestä hevosesta kuolee anestesiaan liittyviin komplikaatioihin.

10 LÄHDELUETTELO

Abass B, Weaver B, Staddon G, Waterman A. Pharmacokinetics of thiopentone in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1994, 17: 331-8.

American College of Veterinary Anesthesiologists. Suggestions for monitoring anesthetized veterinary patients. *J Am Vet Med Ass* 1995, 206: 936-937.

Archer D, Proudman C. Epidemiological clues to preventing colic. *Vet J* 2006, 172: 29-39.

Aukland K, Reed R. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993, 73: 1-78.

Barron M, Wilkes M, Navickis R. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004, 139: 552-563

Bertone J, Gossett K, Shoemaker K, Bertone A, Schneiter H. Effect of hypertonic vs isotonic saline solution on responses to sublethal *Escherichia coli* endotoxemia in horses. *Am J Vet Res* 1990, 51: 999-1007.

Bettschart-Wolfensberger R, Larenza P. Balanced anesthesia in the equine. *Clin Tech Equ Pract* 2007, 6: 104-110.

Bidwell LA, Bramlage LR, Rood WA. Equine preoperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice – a retrospective case series. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 23-30.

Biesenbach G, Kaiser W, Zazgornik J. Incidence of acute oligoanuric renal failure in dextran 40 treated patients with acute ischemic stroke stage III or IV. *Ren Fail* 1997, 19: 96-75.

Boldt J, Heesen M, Müller M, Pabsdorf M, Hempelmann G. The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg* 1996, 83: 254-61.

Boscan P, Watson Z, Steffey EP. Plasma colloid osmotic pressure and total protein trends in horses during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2007 a; 34: 275-283.

Boscan P, Eugene P Steffey E. Plasma colloid osmotic pressure and total protein in horses during colic surgery. *Vet Anaesth Analg* 2007 b; 34: 408-415.

Brock N, Hildebrand S. A comparison of xylazine-diazepam-ketamine and xylazine-guaifenesin-ketamine in equine anaesthesia. *Vet Surg* 1990, 19: 468-74.

Buhl R, Ersbøll A, Larsen N, Eriksen L, Koch J. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 1-8.

Campbell I, Baxter J, Tweedie I, Taylor G, Keens S. IV fluids during surgery. *Br J Anaesth* 1990, 65: 726-9.

Choi P, Yip G, Quinonez L, Cook D. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999, 27: 200-10.

Clarke K, Hall L. A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Vet Anaesth Analg* 1990, 17: 4-16.

Colditz I. The induction of plasma leakage in skin by histamine, bradykinin, activated complement, platelet-activating factor and serotonin. *Immunol Cell Biol* 1991, 69: 215-9.

Corley K. Fluid therapy. Teoksessa: Bertone J ja Horspool L. *Equine Clinical Pharmacology* 1.p. Saunders Ltd. 2004: 327-364.

Cribb P. Capnographic monitoring during anaesthesia with controlled ventilation in the horse. *Vet Surg* 1988, 17: 48-52.

Cribb P. The effects of prolonged hypotensive isoflurane anaesthesia in horses: post-anaesthetic myopathy. *Vet Surg* 1998 164-165

Day T, Gaynor J, Muir W 3rd, Bednarski R, Mason D. Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency. *Vet Surg* 1995, 24: 266-76.

Dickey EJ, McKenzie lii HC, Brown JA, de Solis CN. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J*. 2008, 40, Feb 5 [Epub ahead of print]

Di Concetto S, Michael Archer R, Sigurdsson SF, Clarke K. Atipamezole in the management of detomidine overdose in a pony. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 67-9.

Dobson A, Gleed R, Meyer R, Stewart B. Changes in blood flow distribution in equine lungs induced by anaesthesia. *Q J Exp Physiol* 1985, 70: 283-97.

Doherty T, Geiser D, Rohrbach B. Effect of acepromazine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Eq Vet J* 1997, 29: 374-6.

Doherty T, Frazier D. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Eq Vet J* 1998, 30: 300-3.

Driessen B, Nann L, Bentin R, Boston R. Differences in need for hemodynamic support in horses anesthetized with sevoflurane as compared to isoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2006, 33: 356-367.

Duke T, Filzek U, Read M, Read E, Ferguson J. Clinical observations surrounding an increased incidence of postanesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Vet Anaesth Analg* 2006, 33: 122-127.

Dzikiti TB, Hellebrekers LJ, van Dijk P. Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration, physiological parameters, metabolic parameters and

stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003 50: 190-5.

Edner A, Nyman G, Essén-Gustavsson B. The effects of spontaneous and mechanical ventilation on central cardiovascular function and peripheral perfusion during isoflurane anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg* 2005 a; 32: 136-46.

Edner A, Essén-Gustavsson B, Nyman G. Muscle metabolic changes associated with long-term inhalation anaesthesia in the horse analysed by muscle biopsy and microdialysis techniques. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005 b; 52: 99-107.

Engelking L, Blyden G, Lofsted J, Greenblatt, D. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen, and lidocaine in fed and fasted horses. *J. vet. Pharmacol Therap* 1987; 10: 73-82.

Feary DJ, Mama KR, Wagner AE, Thomasy S. Influence of general anesthesia on pharmacokinetics of intravenous lidocaine infusion in horses. *Am J Vet Res* 2005, 66: 574-80.

Fielding C, Brumbaugh G, Matthews N, Peck K, Roussel A. Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *Am J Vet Res* 2006, 67: 1484-90.

Freeman S, Bowen I, Bettschart-Wolfensberger R, England G. Cardiopulmonary effects of romifidine and detomidine used as premedicants for ketamine/halothane anaesthesia in ponies. *Vet Rec* 2000 147: 535-9.

Gasthuys F, De Moor A, Parmentier D. Haemodynamic changes during sedation in ponies. *Vet Res Commun* 1990, 14: 309-27.

Gasthuys F, Messeman C, De Moor A. influence of hypertonic saline solution 7,2 % on different haematological parameters in awake an anaesthetized ponies. *Zentralbl Veterinarmed A* 1992, 39: 204-14. (abstrakti)

Gehlen H, Weichler A, Bubeck K, Ohnesorge B, Deegen E, Stadler P. Effects of two different dosages of dobutamine on pulmonary artery wedge pressure, systemic arterial blood pressure and heart rate in anaesthetized horses. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2006, 53: 476-80.

Grandy J, Steffey E, Hodgson D. Arterial hypotension and development of post anesthetic myopathy in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 1987, 48: 192-197.

Greene S, Thurmon J, Tranquilli W, Benson G. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 1986, 47: 2364-7.

Groenendyk S, English P, Abetz I. External balance of water and electrolytes in the horse. *Eq Vet J* 1988 20: 189-93.

Grosche, A., Schusser G.F. Fluid deficit in equine colic. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere* 2003, 31: 57-65. (abstrakti)

Grosenbaugh D, Muir W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1998, 59: 101-6.

Grubb T, Muir W. Anaesthetic emergencies and complications: Part 1 *Eq Vet Educ, Manual* 2005, 7: 69-80.

Grukke S, Olle E, Detilleux J, Gangl M, Caudron I, Serteyn D. Determination of a gravity and shock score for prognosis in equine surgical colic. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001, 48: 465-73.

Holaday D. Absorption, biotransformation, and storage of halothane. *Environ Health Perspect* 1977, 21: 165-9. Review.

Hall L, Clarke K, Trim, C. Patient monitoring and clinical measurement. Teoksessa: Hall L, Clarke K, Trim, C. *Veterinary Anaesthesia*. 10. painos W.B. Saunders. Lontoo, 2001: 29-59.

Hallowell G, Corley K. Preoperative administration of hydroxyethyl starch or hypertonic saline to horses with colic. *J Vet Int Med* 2006, 20: 980-986.

Hansen B, deFrancesco T. Comparison between hydration estimate and body weight change after fluid therapy in critically ill dogs and cats. *Vet Emerg Crit Care* 2002, 2: 235-243.

Hauptman J, Richter M, Wood S, Nachreiner R. Effects of anesthesia, surgery, and intravenous administration of fluids on plasma antidiuretic hormone concentrations in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000, 61: 1273-6.

Herschl M, Trim C, Mahaffey E. Effects of 5 % and 10 % guaifenesin infusion on equine vascular endothelium. *Vet Surg* 1992, 21: 494-7.

Hofmeister E, Mackey E, Trim C. Effect of butorphanol administration on cardiovascular parameters in isoflurane-anesthetized horses - a retrospective clinical evaluation. *Vet Anaesth Analg* 2008 35: 38-44.

Holbeck S, Grände P. Effects of capillary fluid permeability and fluid exchange of albumin, dextran, gelatine, and hydroxyethyl starch in cat skeletal muscle. *Crit Care Med* 2000, 28: 1089-95.

Hubbell J, Muir W, Sams R. Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses. *Am J Vet Res* 1980, 41: 1751-5.

Hubbell J. *Anaesthesia of the horse: Monitoring, Recovery and Complications*. AAEP Proceedings 2004, 50: 291-295.

Johnston G, Taylor P, Holmes M, Wood J. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet J* 1995, 27: 193-200.

Johnston G, Eastment J, Wood J, Taylor P. The confidential enquiry perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaesth Analg* 2002, 29: 159-170.

Johnston G, Eastment J, Taylor P, Wood J. Is isoflurane safer than halothane in equine anaesthesia? Results from a prospective multicentre randomised controlled trial. *Eq Vet J* 2004, 36: 64-71.

Jones PA, Tomasic M, Gentry PA. Oncotic, hemodilutional, and hemostatic effects of isotonic saline and hydroxyethyl starch solutions in clinically normal ponies. *Am J Vet Res* 1997, 58: 541-8.

Jones PA, Bain FT, Byars TD, David JB, Boston RC. Effect of hydroxyethyl starch infusion on colloid oncotic pressure in hypoproteinemic horses. *J Am Vet Med Assoc* 2001, 218: 1130-5.

Kalpravidh M, Lumb W, Wright M, Heath R. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. *Am J Vet Res* 1984, 45: 217-23.

Khanna A, McDonnell W, Dyson D, Taylor P. Cardiopulmonary effects of hypercapnia during controlled intermittent positive pressure ventilation in the horse. *Can J Vet Res* 1995, 59: 213-21.

Knobloch M, Portier CJ, Levionnois O, Theurillat R, Thormann W, Spadavecchia C, Mevissen M. Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, 216: 373-86.

Kudnig S, Mama K. Perioperative fluid therapy. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221: 1112-21.

Kudnig S, Mama K. Guidelines for perioperative fluid therapy. *Comp Contin Educ Pract Vet* 2003, 25: 102-111

Kushiro T, Yamashita K, Umar M, Maehara S, Wakaiki S, Abe R, Seno T, Tsuzuki K, Izumisawa Y, Muir W. Anesthetic and cardiovascular effects of balanced anesthesia using constant rate infusion of midazolam-ketamine-medetomidine with inhalation of oxygen-sevoflurane (MKM-OS anesthesia) in horses. *J Vet Med Sci* 2005, 67: 379-84.

Latson K, Nieto J, Beldomenico P, Snyder J. Evaluation of peritoneal fluid lactate as a marker of intestinal ischaemia in equine colic. *Eq Vet J* 2005, 37: 342-6.

Lee Y-H, Clarke M, Alibhai H, Song D. Effects of dopamine, dobutamine, dopexamine, phenylephrine, and saline solution on intramuscular blood flow and other cardiopulmonary variables in halothane-anesthetized ponies. *Am J Vet Res* 1998, 59: 1463-72

Lenfant C, Torrance JD, Reynafarje C. Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect. *J Appl Physiol* 1971, 30: 625-31.

Lindsay W, Pascoe P, McDonnell W, Burgess M. Effect of protective padding on forelimb intracompartmental muscle pressures in anesthetized horses. *Am J Vet Res* 1985, 46: 688-91.

Lindsay W, Robinson G, Brunson D, Majors L. Induction of equine postanesthetic myositis after halothane-induced hypotension. *Am J Vet Res* 1989, 50: 404-10.

Lohmann K, Barton M. Endotoxemia. Teoksessa: Reed S, Bayly, Sellon D. (toim.) *Equine Internal Medicine* 2. p. Saunders, 2004: 821-846

Luna S, Taylor P, Massone F. Midazolam and ketamine induction before halothane anaesthesia in ponies: cardiorespiratory, endocrine and metabolic changes. *J Vet Pharmacol Ther* 1997, 20: 153-9.

MacKenzie G, Snow D. An evaluation of chemical restraining agents in the horse. *Vet Rec* 1977, 101: 30-3.

Matthews N, Lindsay S. Effect of low-dose butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Eq Vet J* 1990, 22: 325-7.

Matthews N, Hartsfield S, Mercer D, Bealeu M, MacKenthun A. Recovery from sevoflurane anesthesia in horses: comparison to isoflurane and effect of postmedication with xylazine. *Vet Surg* 1998 27: 480-5.

Matthews N, Dollar N, Shawley R. Halothane-sparing effect of benzodiazepines in ponies. *Cornell Vet* 1990, 80: 259-65. (abstrakti)

Mason D. Anesthetics, tranquilizers and opioid analgesics. Teoksessa: Bertone J ja Horspool L. *Equine Clinical Pharmacology* 1.p. Saunders Ltd., 2004: 267-310.

Mee A, Cripps P, Jones R. A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: elective procedures. *Vet Rec* 1998, 142: 275-276.

Meister D, Hermann M, Mathis GA. Kinetics of hydroxyethyl starch in horses *Schweiz archive tierheilkunde* 1992, 134: 329-339.

Meyer G, Lin H, Hanson R, Hayes T. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Eq Vet J*. 2001, 33: 434-7.

Milligan M, Kukanich B, Beard W, Waxman S. The disposition of lidocaine during a 12-hour intravenous infusion to postoperative horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2006, 29: 495-9.

Moon P, Snyder J, Haskins S, Peron P, Kramer G. Effects of a highly concentrated hypertonic saline-dextran volume expander on cardiopulmonary function in anesthetized normovolemic horses. *Am J Vet Res* 1991, 52: 1161-8.

Moretti E, Robertson K, El-Moalem H, Gan T. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 2003, 96: 611-7,

Mubarak S, Hargens A. Acute compartmental syndrome. *Surg Clin North Am* 1983, 63: 539-565.

Muir W, Skarda R, Milne D. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1977, 38: 195-201.

Muir W, Sams R, Huffman R, Noonan J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *Am J Vet Res* 1982, 43: 1756-62.

Muir W, McGuirk S. Pharmacology and pharmacokinetics of drugs used to treat cardiac disease in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1985, 1: 335-52.

Muir W, Robertson J. Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. *Am J Vet Res* 1985, 46: 2081-4.

Muir W, Sams R. Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. *Am J Vet Res* 1992, 53: 1802-6.

Muir, W. New Perspectives on the Drugs Used to Produce Sedation, Analgesia and Anesthesia in Horses. 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners 2004

Nannarone S, Gialletti R, Veschini I, Bufalari A, Moriconi F. The use of alpha-2 agonists in the equine practice: comparison between three molecules. *Vet Res Commun.* 2007, 31(Suppl 1): 309-12.

Nyman G. Pulmonary function in the anesthetized horse. *Diss. Coll. Vet Med Uppsala* 1987. Väitöskirja.

Nyman G, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetized horse. *Eq Vet J*. 1989, 21: 274-81.

Nyman G, Funkquist B, Kwart C, Frostell C, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Lundh B, Brismar B, Hedenstierna G. Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Eq Vet J* 1990, 22: 317-24.

Onarheim H. Fluid shifts following 7 % hypertonic saline (2400 mosmol/L) infusion. *Shock* 1995, 3: 350-4.

Pantaleon L, Furr M, McKenzie H, Donaldson L. Cardiovascular and pulmonary effects of hetastarch plus hypertonic saline solutions during experimental endotoxemia in anesthetized horses. *J Vet Int Med* 2006, 20: 1422-1428.

Pantaleon L, Furr M, McKenzi HC, Donaldson L. Effects if small- and large-volume resuscitation on coagulation and electrolytes during experimental endotoxemia in anesthetized horses. *J Vet Intern Med* 2007, 21: 1374-9.

Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 17: CD00056.

Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Bunte H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 1990, 2: 317-23.

Proudman C, Dugdale A, Senior J, Edwards G, Smith J, Leuwer M, French N. Pre-operative and anaesthesia-related risk factors for mortality in equine colic cases. *Vet J* 2006, 171: 89-97.

Raisis A, Young L, Blissitt K, Brearley J, Meire H, Taylor P, Lekeux P. A comparison of the haemodynamic effects of isoflurane and halothane anaesthesia in horses. *Eq Vet J* 2000 a; 32: 318-26.

Raisis A, Young L, Blissitt K, Walsh K, Meire H, Taylor P, Lekeux P.

Effect of a 30-minute infusion of dobutamine hydrochloride on hind limb blood flow and hemodynamics in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 2000 b; 61: 1282-8.

Raisis A, Blissitt K, Henley W, Rogers K, Adams V, Young L. The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in laterally recumbent horses. *Br J Anaesth* 2005, 95: 317-25.

Ringer S, Klachofner K, Boller J, Furst A, Bettschart-Wolfensberger R. A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine or medetomidine in horses. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 257-268

Robertson S. Cardiovascular emergencies associated with anaesthesia. Teoksessa: Marr C. (toim.) *Cardiology of the horse*. 1.p. Saunders Ltd., 1999: 312-325

Rossetti R, Gaido Cortopassi S, Intelizano T, de Lima Machado T, Ferreira da Cruz R. Comparison of ketamine and S(+)-ketamine, with romifidine and diazepam, for total intravenous anesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg*. 2008, 35: 30-7.

Sjaastad Å, Hove K, Sand O. The cardiovascular system. Teoksessa: Sjaastad Å, Hove K, Sand O. *Physiology of domestic animals*. 1.p. 2003 Scandinavian veterinary press. Oslo. 323-387.

Schatzman U, Armbruster S, Stucki F, Busato A, Kohler I. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001, 48: 337-42.

Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998, 316: 961-4.

Schusser G, Rieckhoff K, Ungemach F, Huskamp N, Scheidemann W.

Effect of hydroxyethyl starch solution in normal horses and horses with colic or acute colitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007, 54: 592-8.

Scicluna C. Equine anaesthesia Consensus of the Jury – March 2007
<http://www.avef.fr/index.php?view=article&catid=45:anest&id=84:roissy-2007-equine-anaesthesia-consensus-of-the-jury&tmpl=component&print=1&page=>

Sellon D, Monroe V, Roberts M, Papich M. Pharmacokinetics and adverse effects of butorphanol administered by single intravenous injection or continuous intravenous infusion in horses. *Am J Vet Res* 2001, 62: 183-9.

Shuster R, Traub-Dargatz J, Baxter G. Survey of diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Surgeons regarding clinical aspects and treatment of endotoxemia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 210: 87-92

Steffey E, Howland D Jr. Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1980, 41: 821-5.

Steffey E, Kelly A, Farver T, Woliner M. Cardiovascular and respiratory effects of acetylpromazine and xylazine on halothane-anesthetized horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1985, 8: 290-302.

Steffey E, Kelly A, Hodgson D, Grandy J, Woliner M, Willits N. Effect of body posture on cardiopulmonary function in horses during five hours of constant-dose halothane anesthesia. *Am J Vet Res* 1990, 51: 11-6.

Swanson C, Muir W, Bednarski R, Skarda R, Hubbell J. Hemodynamic responses in halothane-anesthetized horses given infusions of dopamine or dobutamine. *Am J Vet Res* 1985, 46: 365-70.

Taylor P. The stress response to anaesthesia in ponies: barbiturate anaesthesia. *Equine Vet J* 1990, 22: 307-12.

Taylor P. Effects of hypercapnia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. *Res Vet Sci* 1998, 65: 41-6.

Taylor P. Editorial. *Vet Anaesth Analg* 2002, 29: 157-158.

Taylor P, Clarke K. *Handbook of equine anaesthesia*. 2.p. Saunders 2007

Thoefner MB, Ersbøll AK, Jensen AL, Hesselholt M. Factor analysis of the interrelationships between clinical variables in horses with colic. *Prev Vet Med*. 2001, 48: 201-14.

Valverde A, Gunkelt C, Doherty T, Giguère S, Pollak A. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. *Eq Vet J* 2005, 37: 559-64.

Vane L, Prough D, Kinsky M, Williams C, Grady J, Kramer G. Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. *Anesthesiology* 2004, 101: 1136-44.

Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989, 105: 65-71.

Vervloet D, Senft M, Dugue P, Arnaud A, Charpin J. Anaphylactic reactions to modified fluid gelatins. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 71: 535-540.

Wagner AE, Bednarski RM, Muir WW 3rd. Hemodynamic effects of carbon dioxide during intermittent positive-pressure ventilation in horses. *Am J Vet Res* 1990, 51: 1922-9.

Wagner AE, Muir WW 3rd, Hinchcliff KW. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *Am J Vet Res* 1991, 52: 651-7.

White N, Suarez M. Change in triceps muscle intracompartamental pressure with repositioning and padding of the lowermost thoracic limb of the horse. *Am J Vet Res* 1986, 47: 2257-60.

Wisselink, W. P. Patetsios, T. F. Panetta, J.A. Ramirez, W. Rodino, J.D. Kirwin, B.A. Zirkria. Medium molecular weight pentastarch reduces reperfusion injury by decreasing capillary leak in an animal model of spinal cord ischemia. *J Vasc Surg* 1998, 27: 109-116.

Witting M, Lueck C. The ability of pulse oximetry to screen for hypoxemia and hypercapnia in patients breathing room air. *J Emer Med* 2001, 20: 341-348.

Young S, Taylor P. Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Eq Vet J* 1993, 25: 147-51.

Young L, Blissitt K, Clutton R, Molony V. Temporal effects of an infusion of dobutamine hydrochloride in horses anesthetized with halothane. *Am J Vet Res* 1998, 59: 1027-32.

Yamashita K, Tsubakishita S, Futaok S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. *J Vet Med Sci* 2000, 62: 1025-32.

Yamashita K, Muir W, Tsubakishita S, Abrahamsen E, Lerch P, Izumisawa Y, Kotani T. Infusion of guaifenesin, ketamine, and medetomidine in combination with inhalation of sevoflurane versus inhalation of sevoflurane alone for anesthesia of horses. *J Am Vet Med Assoc* 2002, 221: 1150-5.