

UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA

**VPLIV ACEPROMAZINA, METADONA IN
DEKSMEDETOMIDINA NA KRVNI TLAK IN
FREKVenco SRCA PRI ANESTEZIRANIH PSIH**

Mihaela Klasić

Ljubljana, 2022

UNIVERZA V LJUBLJANI
VETERINARSKA FAKULTETA

UDK 636.7.09:616.12-008.31:616-089.5:615.21(497.4)(043.2)

**VPLIV ACEPROMAZINA, METADONA IN
DEKSMEDETOMIDINA NA KRVNI TLAK IN FREKVENCO
SRCA PRI ANESTEZIRANIH PSIH**

Mihaela Klasić

Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o podeljevanju Prešernovih nagrad študentom pod mentorstvom izr. prof. dr. Alenke Seliškar in somentorstvom asist. dr. Katerine Tomsič na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani

Ljubljana, 2022

IZVLEČEK

Ključne besede: acepromazin; metadon; deksmedetomidin; krvni tlak; srčni utrip; anestezija; psi

Namen raziskave je bil ugotoviti vpliv premedikacije z acepromazinom in metadonom, z ali brez deksmedetomidina, na krvni tlak in frekvenco srca pri zdravih psih, anesteziranih s sevofluranom. Predvidevali smo, da bo pri premedikaciji z vsemi tremi učinkovinami v primerjavi s premedikacijo z acepromazinom in metadonom frekvenca srca med anestezijo nižja, arterijski tlak pa višji. Pri tej skupini psov smo pričakovali tudi boljšo sedacijo pred posegom in analgezijo med in po kirurškem posegu. V raziskavo smo vključili 38 lastniških psov, pri katerih smo opravili ovariektomijo, kastracijo ali manjši kirurški poseg. Pse smo razdelili v dve skupini. Psi v skupini Ace/D so bili premedicirani z acepromazinom (0,01 mg/kg), metadonom (0,3 mg/kg) in deksmedetomidinom (0,0015 mg/kg) i. m., v skupini Ace pa so prejeli samo acepromazin (0,01 mg/kg) in metadon (0,3 mg/kg) i. m. Stopnjo sedacije smo spremljali 5, 10 in 15 minut po aplikaciji premedikacije. Stopnjo bolečine po posegu smo ocenjevali z validirano lestvico za ocenjevanje akutne bolečine pri psih, in sicer 30, 90, 150 in 210 minut po ekstubaciji. Pri psih, ki so prejeli kombinacijo vseh treh učinkovin, smo ugotovili značilno višjo stopnjo sedacije pred posegom le 10 minut po aplikaciji premedikacije. Skupini sta se značilno razlikovali pri ocenjevanju analgezije le 150 minut po ekstubaciji, ko je bila stopnja bolečine v skupini Ace/D večja kot v skupini Ace. Med anestezijo ni bilo razlike v frekvenci dihanja in frekvenci srca, srednji arterijski tlak pa je bil značilno višji pri Ace/D skupini le 25 minut od začetka meritev. Predvidevamo, da je bil glavni vzrok za neznačilne razlike med skupinama zelo nizek odmerek in kratek čas delovanja deksmedetomidina.

ABSTRACT

Key words: acepromazine; methadone; dexmedetomidine; blood pressure; heart rate; anaesthesia; dogs

The aim of this study was to evaluate the effect of premedication with acepromazine and methadone, with or without dexmedetomidine, on blood pressure and heart rate in healthy dogs, anaesthetized with sevoflurane. We hypothesized that lower heart rate and higher arterial pressure will be observed during general anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, methadone and dexmedetomidine compared to dogs premedicated with acepromazine and methadone only. We also expected better sedation and analgesia in dogs premedicated with all three agents. Thirty-eight client-owned dogs that underwent ovariectomy, castration, or minor surgery were included in the study. Dogs in the Ace/D group were premedicated with acepromazine (0.01 mg/kg), methadone (0.3 mg/kg) and dexmedetomidine (0.0015 mg/kg) i. m. and dogs in the Ace group were premedicated with acepromazine (0.01 mg/kg) and methadone (0.3 mg/kg) i. m. The level of sedation was evaluated 5, 10, and 15 minutes after premedication, and pain scores were evaluated with a validated pain scale 30, 90, 150 and 210 minutes after extubation. In dogs premedicated with acepromazine, methadone, and dexmedetomidine, the level of sedation was significantly higher 10 minutes after premedication. The only significant difference in the level of analgesia during and after the procedure was 150 minutes after extubation. The pain score was higher in Ace/D group. Respiratory and heart rate during anaesthesia did not differ significantly between groups. Mean arterial pressure was significantly higher in Ace/D group only 25 minutes after the commencement of measurements. The main reason for the insignificant differences between groups was most probably due to the low dose and short duration of action of dexmedetomidine.

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	9
1.1 PREMEDIKACIJA	9
1.2 ACEPROMAZIN	10
1.2.1 Mehanizmi delovanja in učinki	10
1.2.2 Kombinacija z opioidi	10
1.2.3 Vpliv acepromazina na arterijski tlak in frekvenco srca.....	11
1.3 DEKSMEDETOMIDIN.....	12
1.3.1 Mehanizmi delovanja in učinki	12
1.3.2 Kombinacija z opioidi	12
1.3.3 Vpliv deksmedetomidina na arterijski tlak in frekvenco srca.....	13
1.4 KOMBINACIJA ACEPROMAZINA IN DEKSMEDETOMIDINA.....	13
1.5 METADON.....	13
1.6 UČINKOVINE, UPORABLJENE MED ANESTEZIJO.....	14
1.6.1 Propofol.....	14
1.6.2 Sevofluran	14
1.6.3 Maropitant	15
1.6.4 Fentanil.....	15
1.6.5 Karprofen	15
1.7 MONITORIRANJE ANESTEZIRANE ŽIVALI	16
1.7.1 Frekvenca srca.....	16
1.7.2 Arterijski tlak	17
2 NAMEN DELA IN HIPOTEZE.....	19
3 MATERIALI IN METODE	20
3.1 PSI.....	20
3.1.1 Kriteriji za vključitev psov v raziskavo	20
3.1.2 Pregled pred anestezijo	20
3.1.3 Razdelitev psov v skupini	21
3.2 ANESTEZIJSKI PROTOKOL	21
3.3 ODVZEM KRVI IN PRIPRAVA VZORCEV.....	23

3.4 LABORATORIJSKE PREISKAVE	24
3.4.1 Hematološke in biokemijske preiskave	24
3.5 STATISTIČNE METODE	24
4 REZULTATI	25
4.1 OSNOVNE ZNAČILNOSTI SKUPIN	25
4.2 STOPNJA SEDACIJE	27
4.3 STOPNJA BOLEČINE	28
4.4 ANESTEZIJSKI PARAMETRI	29
4.5 LABORATORIJSKE PREISKAVE	30
4.6 ARTERIJSKI TLAK	30
5 RAZPRAVA	34
6 SKLEPI	39
7 POVZETEK	40
8 SUMMARY	41
9 ZAHVALE	42
10 LITERATURA	43
11 PRILOGE	50
11.1 PISNO SOGLASJE LASTNIKA O VKLJUČITVI PSA V RAZISKAVO	50
11.2 VPRAŠALNIK O ZDRAVSTVENEM STATUSU PSA	51
11.3 LESTVICA ZA OCENJEVANJE STOPNJE SEDACIJE	52
11.4 LESTVICA ZA OCENJEVANJE BOLEČINE	54
11.5 IZBRANI HEMATOLOŠKI PARAMETRI PSOV V RAZISKAVI	56
11.6 IZBRANI BIOKEMIJSKI PARAMETRI PSOV V RAZISKAVI	57

KAZALO TABEL

Tabela 1: Starost, spol, pasma, telesna masa in indeks telesne mase psov	26
Tabela 2: Stopnja sedacije (povprečje \pm SD oziroma Mdn (IQR)) pred in po posegu (0–2: ni sedacije ali blaga sedacija, 4–11: zmerna sedacija, 13 +: globoka sedacija)	27
Tabela 3: Stopnja bolečine (Mdn (IQR)) po posegu. Maksimalni seštevek točk v lestvici je 24 (20, če pes ni mobilni in pri ocenjevanju izpustimo seznam B); če je skupni seštevek točk pri ocenjevanju večji od 5 (oziroma 4, če pes ni mobilni), se psu predpiše analgetike. ..	28
Tabela 4: Trajanje anestezije, odmerek propofola za uvod v anestezijo, vrednosti EtCO ₂ , SpO ₂ , temperature in koncentracije vdihanega in izdihanega sevoflurana med anestezijo ter čas od zaključka dovajanja hlapnega anestetika do ekstubacije (Mdn (IQR)).	29
Tabela 5: Vrednosti laktata in hematokrita (Mdn (IQR)) pri prvem odvzemu krvi (FiO ₂ 0,4)	30

KAZALO SLIK

Slika 1: Sistolični arterijski tlak (SAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo.....	31
Slika 2: Diastolični arterijski tlak (DAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo.....	31
Slika 3: Srednji arterijski tlak (MAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo.....	32
Slika 4: Frekvenca srca (FS) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo.....	33
Slika 5: Frekvenca dihanja (FD) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo.....	33

SEZNAM OKRAJŠAV IN SIMBOLOV

ACE	acepromazin
ALT	alanin aminotransferaza
ASA	Ameriško združenje anesteziologov (angl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>)
CO ₂	ogljikov dioksid
CRT	čas polnjenja kapilar (angl. <i>capillary refill time</i>)
EKG	elektrokardiogram
EtCO ₂	delni tlak ogljikovega dioksida na koncu izdiha (angl. <i>End-Tidal Carbon Dioxide</i>)
FiO ₂	vdišna frakcija kisika (angl. <i>Inspired oxygen fraction</i>)
GABA	gama aminomaslena kislina (ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
i. m.	<i>intra musculum</i> , v mišico
ITM	indeks telesne mase
i. v.	<i>intra venam</i> , v žilo
K ₃ EDTA	trikalijeva sol etilendiamintetraocetne kisline
NMDA	N-metil-D-aspartatni receptor
s. c.	<i>sub cutis</i> , pod kožo
SD	standardni odklon (angl. <i>standard deviation</i>)
SpO ₂	nasičenost hemoglobina s kisikom ali saturacija arterijske krvi, izmerjena s pulznim oksimetrom

1 UVOD

Premedikacija je del anestezije, s katero dosežemo pomiritev živali, zagotovimo analgezijo in zmanjšamo odmerke anestetikov za uvod in vzdrževanje anestezije. Pri premedikaciji kombiniramo pomirjevala in analgetike (Murrell, 2007; Posner, 2018).

Acepromazin in deksmedetomidin se uporabljata kot sredstvi za premedikacijo psov. Acepromazin povzroča blokado alfa-adrenergičnih receptorjev, posledica česar sta periferna vazodilatacija in znižanje arterijskega tlaka (Posner, 2018). Deksmetomidin povzroča aktivacijo alfa-1 in post-sinaptičnih alfa-2 adrenergičnih receptorjev v žilnem endoteliju, kar privede do vazokonstrikcije, povišanja arterijskega tlaka in refleksne bradikardije (Gomez-Villamandos in sod., 2006; Alvaides in sod., 2008; Posner, 2018). Acepromazin pri sediranih psih ublaži povišanje arterijskega tlaka zaradi deksmedetomidina (Alvaides in sod., 2008).

1.1 PREMEDIKACIJA

Premedikacija pomeni dajanje zdravil pred uvodom v splošno anestezijo z namenom pomiritve živali, zmanjšanja anksioznosti, lažjega rokovanja z živaljo (zmanjšanje stresa živali in veterinarja), zagotovitve analgezije (pred in po posegu), lažjega okrevanja po anesteziji ter uravnotežene anestezije. Ker posamezne učinkovine nimajo vseh teh lastnosti, uporabimo multimodalni pristop, kar pomeni, da uporabimo več različnih zdravil hkrati, a v nižjih odmerkih, kot če bi uporabili vsakega posebej. Premedikacijska sredstva pripomorejo tudi k zmanjšanju odmerkov injekcijskih in inhalacijskih anestetikov za uvod in vzdrževanje anestezije in s tem k zmanjšanju njihovih neželenih učinkov (Murrell, 2007; Kukanich in Papich, 2018; Posner, 2018; Grubb in sod., 2020).

Večina učinkovin, ki jih uporabljamo za premedikacijo psov, povzroča različne stopnje zavora kardiovaskularnega in respiratornega sistema. Zato je zelo pomembno, da upoštevamo farmakologijo zdravil, ki jih uporabljamo, in izberemo najprimernejšo kombinacijo za vsakega pacienta posebej (Murrell, 2007). Izbira premedikacije je odvisna od različnih dejavnikov, kot so temperament, starost, pasma, zdravstveno stanje, prisotnost bolezni; odvisna je tudi od načrtovanega posega (invazivnosti, trajanja, pričakovane bolečine) ter od samega anestezista in njegovih izkušenj s posameznimi zdravili (Murrell, 2007; Rankin, 2015; Tranquilli in Grimm, 2015).

Pri posegih, kjer je pričakovana med- in pooperacijska bolečina, je potrebno v premedikacijo vključiti tudi analgetike. Najpogosteje se uporabljajo opiodi. Uporaba analgetikov v premedikaciji pripomore k zmanjšanju potreb po analgetikih po posegu (Tranquilli in Grimm, 2015).

1.2 ACEPROMAZIN

1.2.1 Mehanizmi delovanja in učinki

Acepromazin je pomirjevalo iz skupine fenotiazinov in je eden najpogosteje uporabljenih sedativov v veterinarski medicini. Povzroča inhibicijo centralnih dopaminergičnih receptorjev, posledica česar je pomiritev živali. Je dober mišični relaksant. Učinkuje tudi antiemetično, antihistaminično in antiaritmčno. Hipotermija je posledica zavora osrednjega živčevja (Berry, 2015; Rankin, 2015; Posner, 2018).

Glavna neželena učinka acepromazina sta zmanjšanje sistemskega žilnega upora in znižanje arterijskega tlaka.

Acepromazin nima analgetičnih učinkov. Lahko povzroči zmanjšanje frekvence dihanja, kar se kompenzira s povečanim dihalnim volumnom, zato minutni volumen dihanja navadno ostaja nespremenjen (Berry, 2015; Rankin, 2015).

1.2.2 Kombinacija z opiodi

Acepromazin nima analgetičnih učinkov, zato se največkrat uporablja v kombinaciji z opioidnimi analgetiki, da dosežemo t. i. nevroleptanalgezijo (stanje sedacije, spremenjene zavesti in analgezije, ki ga dosežemo z dajanjem kombinacije nevroleptika in narkotičnega analgetika – opioda) (Berry, 2015; Rankin, 2015; Posner, 2018).

Sočasna uporaba acepromazina in opiodov povzroči večjo stopnjo pomiritve zaradi sinergističnega učinka zdravil. Gre za interakcijo med zdravili, ki imajo kljub različnim mehanizmom delovanja enak učinek (Monteiro in sod., 2008; Bitti in sod., 2017). Od opiodov se pogosto uporablja metadon, ki v kombinaciji z acepromazinom dobro sedira pse. Dobro sedacijo dosežemo tudi v kombinaciji z morfijem in butorfanolom, medtem ko je kombiniranje s tramadolom manj učinkovito (Monteiro in sod., 2009). Povečevanje odmerka metadona ne

poveča stopnje sedacije, podaljša pa njen učinek (Bitti in sod., 2017). Povečevanje odmerka acepromazina prav tako ne vpliva na stopnjo sedacije. Govorimo o t. i. stropnem učinku, kjer s povečevanjem odmerka ne moremo zvečati učinka preko določene meje (Monteiro in sod., 2017).

Acepromazin kot sredstvo za premedikacijo pripomore k zmanjšanju odmerkov inhalacijskih anestetikov za vzdrževanje anestezije, v kombinaciji z opiodi pa so potrebe po inhalacijskem anestetiku še manjše. Pri psih, premediciranih z acepromazinom in metadonom, je bila minimalna alveolarna koncentracija izoflurana za vzdrževanje anestezije značilno nižja v primerjavi s kombinacijo acepromazina in morfija (Monteiro in sod., 2016).

1.2.3 Vpliv acepromazina na arterijski tlak in frekvenco srca

Acepromazin povzroči blokado adrenergičnih receptorjev alfa-1 in alfa-2, zaradi česar pride do periferne vazodilatacije ter posledično do znižanja arterijskega tlaka, lahko tudi do hipotenzije. Telo se na znižanje arterijskega tlaka po navadi odzove z refleksnim povečanjem frekvence srca (Posner, 2018).

V študijah, kjer so za premedikacijo uporabili kombinacijo acepromazina in opioda, niso ugotovili večjih učinkov na kardiovaskularni sistem pri zdravih zavestnih psih. Arterijski tlak se je sicer znižal, vendar ne do take mere, da bi prišlo do hipotenzije (Monteiro in sod., 2009; Bitti in sod., 2017; Monteiro in sod., 2017).

Martin-Flores in sod. (2019) so primerjali vpliv premedikacije z acepromazinom ali deksmedetomidinom na arterijski tlak pri psih, anesteziranih z izofluranom. Ugotovili so, da je bila pri psih, ki so prejeli acepromazin, 2,6-krat večja verjetnost za hipotenzijo, ki se je pojavila prej in trajala dlje, kot pri psih, ki so prejeli deksmedetomidin.

Acepromazin lahko potencira hipotenzivni učinek propofola in hlapnih anestetikov. V različnih študijah, kjer so pse premedicirali z acepromazinom in kasneje anestezirali z izofluranom, je prišlo do hipotenzije pri večini zdravih psov. Do znižanja arterijskega tlaka je prišlo že takoj po aplikaciji acepromazina, po aplikaciji propofola in izoflurana pa se je arterijski tlak še dodatno znižal (Grasso in sod., 2015; Monteiro in sod., 2016).

1.3 DEKSMEDETOMIDIN

1.3.1 Mehanizmi delovanja in učinki

Deksmedetomidin spada med agoniste adrenergičnih receptorjev alfa-2 in je desnosučna enantiomera medetomidina. Povzroča sedacijo, analgezijo ter mišično relaksacijo pri psih in mačkah (Rankin, 2015; Posner, 2018).

Trajanje, stopnja sedacije in analgezija so odvisni od odmerka (Kuusela in sod., 2001; Pinelas in sod., 2014). Kuusela in sod. (2000), ki so ugotavljali učinek različnih odmerkov deksmedetomidina na sedacijo psov, so ugotovili, da s povečevanjem odmerka ne moremo povečati stopnje sedacije preko določene meje (stropni učinek). Vendar pa se je s povečevanjem odmerka podaljšal čas sedacije.

Uporaba deksmedetomidina za premedikacijo privede do močnega zmanjšanja odmerkov injekcijskih in inhalacijskih anestetikov za uvod in vzdrževanje anestezije (Kuusela in sod., 2001; Gomez-Villamandos in sod., 2006; Bell in sod., 2011).

Deksmedetomidin bistveno zniža frekvenco srca in zviša arterijski tlak (Gomez-Villamandos in sod., 2006; Alvaides in sod., 2008). Kardiovaskularni učinki deksmedetomidina, značilni za agoniste adrenergičnih receptorjev alfa-2, so bradikardija, atrioventrikularni bloki prve in druge stopnje in povišan arterijski tlak. Frekvenca dihanja se zmanjša zaradi zavora osrednjega živčevja. Zavor dihanja je odvisen od odmerka deksmedetomidina (Kuusela in sod., 2000, 2001; Gomez-Villamandos in sod., 2006).

1.3.2 Kombinacija z opioidi

Agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 se zaradi sinergističnega učinka v premedikaciji pogosto kombinirajo z opioidnimi analgetiki. Posledica je globlja sedacija in predvsem boljša analgezija, kot če bi uporabili vsako učinkovino posebej (Monteiro in sod., 2008). Pri psih, ki so prejeli kombinacijo deksmedetomidina in metadona oziroma morfija, je bila sedacija globlja kot pri tistih, ki so prejeli samo deksmedetomidin, medtem ko tramadol ni bistveno potencial sedacije z deksmedetomidinom (Cardoso in sod., 2014).

1.3.3 Vpliv deksmedetomidina na arterijski tlak in frekvenco srca

Deksmedetomidin povzroči aktivacijo alfa-1 in post-sinaptičnih alfa-2 adrenergičnih receptorjev v žilnem endoteliju, kar privede do vazokonstrikcije in zvišanja arterijskega tlaka. Zaradi povečanega sistemskega žilnega upora pride do refleksne bradikardije (Gomez-Villamandos in sod., 2006; Alvaides in sod., 2008; Posner, 2018), ki ji sledi zmanjšanje minutnega volumna srca (Rankin, 2015). Pri bradikardnih živalih se lahko pojavijo tudi atrioventrikularni bloki prve in druge stopnje (Gomez-Villamandos in sod., 2006).

Premedikacija z deksmedetomidinom povzroči vazokonstrikcijo in ta lahko ublaži oziroma prepreči vazodilatatorni učinek propofola in izoflurana (Grasso in sod., 2015).

1.4 KOMBINACIJA ACEPROMAZINA IN DEKSMEDETOMIDINA

Acepromazin in deksmedetomidin imata nasprotujoče si hemodinamske učinke. Acepromazin povzroča periferno vazodilatacijo in posledično znižanje arterijskega tlaka, deksmedetomidin pa vazokonstrikcijo, zvišanje arterijskega tlaka in bradikardijo (Posner, 2018).

Alvaides in sod. (2008) so pri psih, ki so prejeli acepromazin, ugotavljali učinek deksmedetomidina na stopnjo sedacije in kardiovaskularne parametre. Po aplikaciji acepromazina se frekvenca srca ni spremenila, značilno se je znižal arterijski tlak. Po dodatku deksmedetomidina se je frekvenca srca značilno znižala (za 50 do 63 % osnovne vrednosti), arterijski tlak pa se je zvišal. Učinek je bil kratkotrajen – do 20 minut. Pojavili so se tudi atrioventrikularni bloki prve in druge stopnje. Stopnja sedacije je bila po aplikaciji acepromazina blaga do zmerna in se je po aplikaciji deksmedetomidina povečala.

V primerjavi z deksmedetomidinom, je bila sedacija značilno slabša pri psih, premediciranih z acepromazinom, zaradi česar so bili potrebni večji odmerki propofola pri uvodu v anestezijo (Petruccione in sod., 2021).

1.5 METADON

Metadon je opioid z μ -agonističnim delovanjem z visoko intrinzično aktivnostjo (to je mera za sposobnost agonista, da izzove učinek). Deluje tudi kot antagonist na NMDA (N-metil-D-

aspartatnih) receptorjih in inhibira ponovni prevzem noradrenalina in serotonina, kar dodatno prispeva k njegovemu analgetičnemu delovanju (Kukanich in Papich, 2018).

Sedativni učinek metadona je odvisen od odmerka. S povečevanjem odmerka podaljšamo sedacijo, ne zvečamo pa stopnje sedacije (Bitti in sod., 2017).

Metadon pri psih povzroči večji zavor kardiovaskularnega sistema (bradikardija, zmanjšan minutni volumen srca, povišan krvni tlak) kot morfij. Zavor je odvisen od odmerka (Maiente in sod., 2009).

1.6 UČINKOVINE, UPORABLJENE MED ANESTEZIJO

1.6.1 Propofol

Propofol je intravenski anestetik, ki se uporablja za pomiritev, uvod v splošno anestezijo ali vzdrževanje splošne anestezije (Berry, 2015; Tranquilli in Grimm, 2015).

Propofol zavira disociacijo nevrottransmitterja GABA (gama-aminomaslene kisline) od GABAA receptorjev ter povzroči odpiranje kloridnih kanalov. Posledično pride do hiperpolarizacije postsinaptične celične membrane in inhibicije postsinaptičnih nevronov, kar povzroči hipnozo in amnezijo (Tranquilli in Grimm, 2015).

Propofol povzroči znižanje arterijskega tlaka primarno preko zmanjšanja sistemskega žilnega upora (vazodilatacija), učinkuje negativno inotropno na miokard ter zavira dihanje (Berry, 2015; Posner, 2018).

Odmerek propofola, potreben za uvod v anestezijo, je odvisen od stopnje sedacije psa. Boljša kot je sedacija, manjši je odmerek (Kuusela in sod., 2003; Bell in sod., 2011).

1.6.2 Sevofluran

Sevofluran je inhalacijski anestetik, fluoriniran eter in se uporablja za uvod in vzdrževanje anestezije (Tranquilli in Grimm, 2015). Zmanjša tako frekvenco dihanja kot dihalni volumen. Odvisno od odmerka zmanjša minutni volumen srca ter povzroča vazodilatacijo in hipotenzijo (Bennett in sod., 2008; Tranquilli in Grimm, 2015).

1.6.3 Maropitant

Maropitant je antagonist nevrokinin-1 (NK1) receptorjev in je registriran kot antiemetik za pse in mačke. Deluje tako, da preprečuje vezavo substance P, neuropeptida, ki aktivira nocicepcijo v povezavi z zaznavanjem bolečine. Kot antiemetik se maropitant uporablja pri psih za preprečevanje potovalne slabosti, slabosti po kemoterapiji ter pri gastritisu in slabosti, ki je posledica aplikacije določenih zdravil (Tranquilli in Grimm, 2015).

Maropitant naj bi imel tudi analgetične lastnosti, zlasti v povezavi z visceralno bolečino. Pri psih zmanjša odmerek sevoflurana (Boscan in sod., 2011) in izoflurana (Marquez in sod., 2015) za vzdrževanje anestezije.

1.6.4 Fentanil

Fentanil je, tako kot metadon, opioid z μ -agonističnim delovanjem. V primerjavi z morfijem redkeje povzroči slabost in bruhanje. Zavira dihanje z zmanjševanjem občutljivosti nevronov v hrbtenjači za CO₂ in z upočasnjnim odgovorom centra za dihanje. Minutni volumen dihanja se zmanjša predvsem na račun frekvence dihanja. Pri hitrem i. v. dajanju lahko povzroči bradikardijo in hipotenzijo. Učinek je kratkotrajen, od 30 minut do 2 uri, odvisno od odmerka in od načina aplikacije. Je zelo lipofilen (več kot 1000-krat bolj v primerjavi z morfijem), zato hitro prehaja v osrednje živčevje in hitreje učinkuje v primerjavi z drugimi opioidi (Kukanich in Papich, 2018).

1.6.5 Karprofen

Karprofen je nesteroidni analgetik, ki učinkuje protivnetno, analgetično in antipiretično. Nesteroidni analgetiki inhibirajo encime ciklooksigenaze, s čimer zmanjšajo sproščanje prostaglandinov in tromboksana A₂. Karprofen se uporablja v injekcijski obliki, ki jo apliciramo i. v. perioperacijsko ter v peroralni obliki (tablete) za preprečevanje pooperacijske bolečine (Tranquilli in Grimm, 2015).

1.7 MONITORIRANJE ANESTEZIRANE ŽIVALI

Med anestezijo spremljamo osnovne življenjske funkcije pacienta, kar omogoča večjo varnost anestezije in s tem tudi večjo možnost dobrega končnega izida anestezije. Monitoring se prične že s predanestezijskim pregledom, ki vključuje temeljito anamnezo in klinični pregled živali. Ugotovitve nas usmerijo v morebitne nadaljnje laboratorijske ali diagnostične preiskave in v oceno stopnje anestezijskega tveganja po ASA (angl. *American Society of Anesthesiologists*) klasifikaciji, na osnovi katere izberemo anestezijski protokol (Haskins, 2015).

Ne glede na izbiro anestetikov so nadzor pacienta, pravilna uporaba monitorjev, poznavanje fizioloških vrednosti osnovnih življenjskih parametrov – in s tem pravilno razlaganje odstopanj od njih ter ustrezno ravnanje ob tem – nujno potrebni za varno anestezijo (Butinar in sod., 1997; Grubb in sod., 2020).

Monitoring med anestezijo vključuje spremljanje funkcij kardiovaskularnega in respiratornega sistema, osrednjega živčevja in telesne temperature. Delovanje kardiovaskularnega sistema ocenjujemo na osnovi arterijskega tlaka, frekvence srca, ritma srca, nasičenosti hemoglobina s kisikom (SpO₂) ter barve sluznic in prekrvitve perifernih tkiv, kar ocenjujemo s časom polnjenja kapilar (CRT; angl. *capillary refill time*). Delovanje dihal ocenjujemo z merjenjem frekvence dihanja in dihalnega volumna, SpO₂, delnega tlaka ogljikovega dioksida na koncu izdiha (EtCO₂; angl. *End-Tidal Carbon Dioxide*) in s pomočjo plinske analize arterijske krvi. Globino anestezije ocenjujemo s prisotnostjo palpebralnega refleksa, spontanih in refleksnih gibov ter stopnjo mišične relaksacije (ocenjujemo tonus čeljustne mišičnine) (Butinar in sod., 1997; Haskins, 2015; Grubb in sod., 2020).

1.7.1 Frekvenca srca

Med anestezijo spremljamo električno aktivnost srca z elektrokardiografijo (EKG), mehansko aktivnost pa spremljamo z zaznavanjem pulznega vala z Dopplerjevim merilcem ali s pulznim oksimetrom. Z EKG zaznavamo le spremembe frekvence srca (bradikardija, tahikardija) in motnje srčnega ritma (aritmijske), zato je nujno istočasno spremljati tudi mehansko aktivnost srca (Butinar in sod., 1997; Grubb in sod., 2020).

Frekvenca srca vpliva na minutni volumen srca. Fiziološke vrednosti pri zdravih psih velikih pasem so od 60 do 120 utripov na minuto, pri manjših pasmah psov pa od 80 do 160 na minuto. Bradikardija (frekvenca srca pod 50 na minuto pri velikih pasmah in pod 60 na minuto pri manjših pasmah psov) med anestezijo je lahko posledica različnih dejavnikov. Pogost vzrok je uporaba agonistov adrenergičnih receptorjev alfa-2 (medetomidin, deksmedetomidin) in opioidov ali povečan tonus vagusnega živca (kot posledica endotrahealne intubacije, abdominalne nocicepcije ali pritiska na očesni bulbus). Možni vzroki za bradikardijo so tudi metabolni, in sicer hipotermija, huda hipoksemija, hiperkalemija ter motnje v prevodnosti srca (Redondo in sod., 2007; Haskins, 2015).

Tahikardija (frekvenca srca nad 150 utripov na minuto pri velikih pasmah in nad 190 utripov na minuto pri manjših pasmah psov) se med anestezijo pogosto pojavi kot posledica preplitve anestezije, učinka določenih zdravil (ketamin, alfaksalon, atropin, dopamin), zaradi metabolnih vzrokov (hipovolemija, hipoksemija, hiperkapnija, hipertermija), hipertireoidizma ali bolezni srca (Haskins, 2015; Grubb. in sod., 2020).

1.7.2 Arterijski tlak

Normalne vrednosti sistoličnega tlaka pri psih so 100–160 mmHg, diastoličnega 60–100 mmHg in srednjega 80–120 mmHg. Če je arterijski tlak prenizek, se zmanjšata cerebralna in koronarna prekrvitev. Vitalni organi niso dovolj oksigenirani, kar vodi do poškodb le-teh (ledvica, možgani, srce) (Haskins, 2015). O hipotenziji govorimo, kadar so vrednosti sistoličnega tlaka nižje 80–90 mmHg, srednjega nižje 60–70 mmHg in diastoličnega nižje od 40 mmHg (Grubb in sod., 2020). Najpogostejši vzrok za hipotenzijo med anestezijo je periferna vazodilatacija zaradi delovanja zdravil (acepromazin, propofol, hlapni anestetiki). Pogost vzrok je tudi hipovolemija kot posledica izgube krvi (Redondo in sod., 2007; Haskins, 2015).

Hipertenzija (srednji tlak višji od 120–140 mmHg oziroma sistolični tlak višji od 160–180 mmHg) med anestezijo je redkejša kot hipotenzija tudi pri pacientih s primarno hipertenzijo (hipertenzija, pri katerih ni sekundarnih vzrokov, kot so bolezni ledvic, ledvična odpoved, feokromocitom, aldosteronizem in drugi). Vzrok za hipertenzijo med anestezijo je vazokonstrikcija, ki je lahko posledica aplikacije določenih zdravil (agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2) ali preplitve anestezije (Redondo in sod., 2007; Haskins, 2015; Grubb in sod., 2020).

Arterijski tlak lahko merimo posredno ali neposredno. Posredno merjenje arterijskega tlaka je neinvazivno in ga izvajamo z Dopplerjevim merilcem, s čimer lahko določimo le vrednosti sistoličnega arterijskega tlaka ali z oscilometričnimi merilci krvnega tlaka, s katerimi izmerimo vrednosti sistoličnega, srednjega in diastoličnega arterijskega tlaka. Direktno merjenje tlaka je natančnejše in neprekinjeno, vendar zahteva vstavitve arterijskega katetra in se zato uporablja le pri živalih z višjim anestezijskim tveganjem (Clarke in sod., 2014; Haskins, 2015).

Večina oscilometričnih merilcev krvnega tlaka je bolj natančna kot Dopplerjev merilec (Seliškar in sod., 2013). Oscilometrični merilci so bolj občutljivi pri zaznavanju hipotenzije kot hipertenzije (Garofalo in sod., 2012).

2 NAMEN DELA IN HIPOTEZE

Podatkov o vplivu kombinacije acepromazina, metadona in deksmedetomidina na frekvenco srca in arterijski tlak pri anesteziranih psih ni. Namen raziskave je ugotoviti, kakšen je vpliv premedikacije z acepromazinom, metadonom in deksmedetomidinom na krvni tlak in frekvenco srca pri zdravih psih v splošni anesteziji s sevofluranom. Predvidevamo, da bo zaradi dodatka deksmedetomidina premedikaciji z acepromazinom in metadonom pri anesteziranih psih frekvenca srca nižja, arterijski tlak pa višji v primerjavi s premedikacijo z acepromazinom in metadonom. Predvidevamo tudi, da bo kombinacija vseh treh učinkovin boljše sedirala pse pred posegom in zagotovila boljše analgezijo med in po kirurškem posegu v primerjavi s premedikacijo z acepromazinom in metadonom.

V okviru raziskave smo postavili naslednje hipoteze:

1. Pri psih, premediciranih s kombinacijo acepromazina, metadona in deksmedetomidina, je frekvenca srca med anestezijo nižja kot pri psih, premediciranih le z acepromazinom in metadonom.
2. Pri psih, premediciranih s kombinacijo acepromazina, metadona in deksmedetomidina, je arterijski tlak med anestezijo višji kot pri psih, premediciranih le z acepromazinom in metadonom.
3. Pri psih, premediciranih s kombinacijo acepromazina, metadona in deksmedetomidina, je stopnja sedacije pred in po posegu višja, analgezija med in po posegu pa boljše kot pri premedikaciji z acepromazinom in metadonom.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 PSI

Pred vključitvijo psa v raziskavo smo lastnika seznanili z namenom in potekom raziskave in pridobili pisno soglasje za sodelovanje v raziskavi (Priloga 1). Raziskavo je odobrila Komisija za dobrobit živali na Veterinarski fakulteti (št. 5-5-2020/4 z dne 18.6.2020). Vsi postopki so potekali v skladu z veljavno slovensko zakonodajo (Zakon o zaščiti živali UL RS, 43/2007).

Pri izračunu moči študije smo pri psih, pri katerih smo uporabili poleg acepromazina in metadona tudi deksmedetomidin, pričakovali najmanj 10 % višje vrednosti srednjega arterijskega tlaka kot pri psih, ki smo jih premedicirali samo z acepromazinom in metadonom. Pri 10 % razliki med skupinama in 80 % moči študije pri $p < 0,05$ smo izračunali, da je potrebno v raziskavo vključiti najmanj 38 živali, to je 19 psov v vsako skupino, število smo zaokrožili na 40 živali.

3.1.1 Kriteriji za vključitev psov v raziskavo

V raziskavo smo vključili pse, starejše od 10 mesecev in težke najmanj 8 kg, pri katerih smo opravili elektivni (ovariektomija in kastracija) ali manjši kirurški poseg (na primer odstranitev manjše mase), med katerim so bili psi nameščeni v hrbtni legi. V raziskavo nismo vključili izredno agresivnih psov, pri katerih ni mogoče opraviti popolnega predanestezijskega pregleda, premedikacija z acepromazinom in metadonom pa ne omogoča varnega dela z njimi. Pogoji za vključitev psa v raziskavo je bila odsotnost kroničnih sistemskih bolezni, kot so alergije, nefropatije, endokrinopatije, hepatopatije, onkološka obolenja, infekcijske bolezni in/ali bolezni srca.

3.1.2 Pregled pred anestezijo

Zdravstveno stanje psov smo ocenili na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in krvnih preiskav. Anamnestične podatke smo pridobili s pomočjo vprašalnika (Priloga 2), ki smo ga izpolnili skupaj z lastnikom psa. Pri kliničnem pregledu smo se osredotočili na splošni izgled psa, temperament (pse smo ocenjevali opisno – miren, živahen, živčen, prestrašen, hud), oceno

telesne kondicije (lestvica od 1 do 9, kjer vrednosti 4 in 5 označujeta idealno telesno kondicijo), barvo sluznic, čas polnjenja kapilar, temperaturo, frekvenco perifernega pulza, frekvenco in vzorec dihanja ter avskultacijo srca in pljuč. Pri vsakem psu smo odvzeli kri za hemogram z diferencialno belo krvno sliko in biokemijsko preiskavo krvi (sečnina, kreatinin, alanin aminotransferaza – ALT, celokupne beljakovine, albumini, natrij, kalij, kloridi).

3.1.3 Razdelitev psov v skupini

Pse smo razdelili v dve skupini, Ace/D – premedikacija z acepromazinom, metadonom in deksmedetomidinom in Ace – premedikacija z acepromazinom in metadonom. Zato da smo zagotovili naključno dodeljevanje psov v skupini (randomizacija), smo imeli za vsakega pacienta vnaprej pripravljeno ovojnico, v kateri so bili odrejena premedikacija ter odmerki in način aplikacije. Randomizacijo smo izvedli s pomočjo spletne aplikacije Research Randomizer (Urbaniak in Plous, 2013). Izvedli smo dvojno slepo študijo, saj je zdravila za premedikacijo pripravil veterinar, ki ni sodeloval pri anesteziji. Anesteziolog, ki je žival anesteziral, ni vedel, kakšno premedikacijo je pacient prejel. Tudi veterinar, ki je ocenjeval stopnjo sedacije in analgezijo pred in po posegu, ni bil seznanjen s premedikacijo.

3.2 ANESTEZIJSKI PROTOKOL

Psi so bili pred posegom tešči največ 12 ur, vodo pa so imeli na voljo do prihoda na kliniko. Pse v skupini Ace/D smo premedicirali s kombinacijo acepromazina (0,01 mg/kg; Temprace, Dechra, Northwich, VB), metadona (0,3 mg/kg; Comfortan, Dechra, Northwich, VB) in deksmedetomidina (0,0015 mg/kg; Dexdomitor, Zoetis, Parsippany-Troy Hills, NJ, ZDA) i. m., v skupini Ace pa z acepromazinom (0,01 mg/kg) in metadonom (0,3 mg/kg) i. m. Po premedikaciji smo spremljali stopnjo sedacije živali, in sicer 5, 10 in 15 minut po aplikaciji zdravil. Za ocenjevanje smo uporabili lestvico za ocenjevanje sedacije (Grint in sod., 2009) (Priloga 3). Petnajst minut po aplikaciji zdravil smo psom v veno cefaliko aseptično vstavili veno kanilo (BD Venflon, Becton Dickinson Infusion Therapy, Stockholm, Švedska, 20G ali 18G), ter jih 5 minut preoksigenirali s kisikom (2 L/min). V anestezijo smo jih uvedli s propofolom (Propoven, Fresenius Kabi, Lake Zurich IL, ZDA) i. v. do učinka (od 0,7 do 7 mg/kg). Pse smo endotrahealno intubirali in jih priključili na krožni dihalni sistem. Anestezijo

smo vzdrževali s sevofluranom (Sevorane Abbvie Inc. North Chicago, IL, ZDA), v mešanici kisika (0,4 L/min) in zraka (0,8 L/min) (koncentracija vdihanega sevoflurana med anestezijo od 1,6 do 3,0%; koncentracija izdihanega sevoflurana med anestezijo od 1,1 do 2,5 %). Po uvodu v anestezijo smo psom v dorzalno pedalno arterijo vstavili arterijski kateter (BD Venflon, Becton Dickinson Infusion Therapy, Stockholm, Švedska; 22 ali 20G) za direktno merjenje krvnega tlaka. Med posegom smo psom z infuzijsko črpalko (Infusion Pump SK-600I Vet, Shenzhen Mindray Scientific Co. LTD, Shenzhen, Kitajska) i. v. aplicirali izotonično infuzijsko raztopino (Hartmannova raztopina Braun, B Braun, Bethlehem, PA, ZDA) v odmerku 5 ml/kg/h. Po uvodu v anestezijo smo psom aplicirali karprofen (Rycarfa, Krka, Novo mesto, Slovenija) v odmerku 4 mg/kg i. v. in maropitant (Prevomax, Dechra, Northwich, UK) v odmerku 1 mg/kg i. v. Po potrebi, če so se med posegom frekvenca srca, frekvenca dihanja ali arterijski tlak zvečali za 20 % ali več, smo aplicirali bolus fentanila (Fentanil Torrex, Chiesi, Parma, Italija) v odmerku od 0,5 do 1 µg/kg i. v.

Med anestezijo smo spremljali EtCO₂, koncentracijo hlapnega anestetika v vdihani in izdihani plinski zmesi, vdišno frakcijo kisika v zmesi anestezijskih plinov (FiO₂), frekvenco dihanja (Carestation 650 Anesthesia Delivery System, GE Healthcare, Chicago, IL, ZDA), telesno temperaturo, SpO₂, frekvenco in ritem srca ter direktni arterijski tlak (B105 Patient Monitor, GE Healthcare, Chicago, IL, ZDA).

Za merjenje direktnega arterijskega tlaka smo uporabili pretvornik za enkratno uporabo. Vsi psi, vključeni v raziskavo, so bili med posegom v hrbtnem položaju. Pretvornik smo namestili na višino ramenskega sklepa, pred začetkom meritev pa je bil pretvornik izravnán na atmosferski tlak. Kateter je bil povezan s pretvornikom preko sistema, ki smo ga stalno izpirali z 0,9 % NaCl (B Braun, Nemčija) z dodanim heparinom (5 i. e./ml NaCl) (Heparin Braun 5000 i. e./ml raztopina za injiciranje, B Braun, Melsungen, Nemčija).

Vrednosti sistoličnega, srednjega in diastoličnega arterijskega tlaka smo beležili trikrat zaporedoma, v 5 minutnih intervalih. Med anestezijo smo preko arterijskega katetra vsakih 30 minut odvzeli vzorec arterijske krvi za določanje hematokrita in koncentracije laktata.

Po posegu so psi prejeli izotonično infuzijsko raztopino (Hartmannova raztopina Braun, B Braun, Bethlehem, PA, ZDA) i. v., v odmerku 2,5 ml/kg/h, do odpusta (najmanj 5 ur po posegu).

Prisotnost bolečine po posegu smo ocenjevali vsako uro s pomočjo validirane lestvice za ocenjevanje akutne bolečine pri psih (Glasgow Composite Pain Scale – Short form) (Priloga

4). Če je bila ocena bolečine nad 4, smo psu aplicirali metadon (0,2 mg/kg, i. v.). Poleg bolečine smo vsako uro ocenjevali tudi stopnjo sedacije (Grint in sod., 2009) ter opravili klinični pregled živali. Z ocenjevanjem bolečine in sedacije smo pričeli 30 minut po ekstubaciji pacienta in ga ponavljali vsako uro, do odpusta živali v domačo oskrbo.

Psi so bili odpuščeni v domačo oskrbo s protibolečinsko terapijo, trajanje je bilo odvisno od invazivnosti posega, in sicer od 4 do 6 dni. Predpisali smo jim karprofen (Rimadyl, Pfizer, New York, NY, ZDA) v odmerku 2 mg/kg/12 ur.

3.3 ODVZEM KRVI IN PRIPRAVA VZORCEV

Psom smo vzorce krvi za hematološke in biokemijske preiskave odvzeli na dan kirurškega posega. Odvzeli smo jih iz vene cefalike (v. cephalica antebrachii). Psi so bili ob odvzemu tešči. Vzorce krvi za hematološke preiskave (krvna slika z diferencialno belo krvno sliko) smo odvzeli v 0,5-mL epruvete z dodanim antikoagulantom trikalijeve soli etilendiamintetraoetne kisline – K₃EDTA (BD Microtainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, ZDA). Vzorce smo analizirali takoj po odvzemu krvi. Krvna slika vključuje številčno koncentracijo levkocitov, eritrocitov, koncentracijo hemoglobina v vzorcu, hematokrit in številčno koncentracijo trombocitov. Diferencialna bela krvna slika zajema številčno koncentracijo nevtrofilcev, limfocitov, monocitov, eozinofilcev, bazofilcev in število heterogenih celic brez peroksidazne aktivnosti (LUC; angl. *large unstained cells*).

Vzorce krvi za pridobitev seruma za določanje biokemijskih parametrov (sečnina, kreatinin, alanin aminotransferaza – ALT, celokupne beljakovine, albumini, natrij (Na), kalij (K), klorid (Cl)) smo odvzeli v 4-ml epruvete s separacijskim gelom in dodatkom aktivatorja koagulacije (Vacuette; Greiner Bio-One, Kremsmünster, Avstrija). Vzorce smo 10 minut centrifugirali pri 1300 x g pri sobni temperaturi.

Vzorce arterijske krvi za določanje hematokrita in koncentracije laktata smo odvzeli preko arterijskega katetra, ki je bil vstavljen v dorzalno pedalno arterijo, vsakih 30 minut, do konca posega. Pri tem smo uporabljali 3-ml epruvete za vzorčenje arterijske krvi z zmanjšano vsebnostjo heparina (Air Life; Vyair Medical, Inc., Mettawa, ZDA). Analizo vzorcev smo opravili takoj po odvzemu ter pri tem upoštevali izmerjeno telesno temperaturo pacienta in FiO₂ 0,4.

3.4 LABORATORIJSKE PREISKAVE

3.4.1 Hematološke in biokemijske preiskave

Hematološke preiskave smo opravili na avtomatskem hematološkem analizatorju Advia 120 (Siemens, München, Nemčija), katerega delovanje temelji na principu pretočne citometrije z lasersko svetlobo in je namenjen za uporabo v veterinarski medicini.

Biokemijske preiskave so bile razen določitve koncentracije elektrolitov (Na, K, Cl) opravljene na avtomatskem biokemijskem analizatorju RX Daytona (RANDOX, Crumlin, VB). Koncentracijo Na, K in Cl smo izmerili z avtomatskim analizatorjem (Ilyte; IL-Instrumentation Laboratory, Lexington, ZDA), ki deluje na osnovi ionsko selektivnih elektrod.

Preiskave arterijske krvi za določitev hematokrita in vrednosti laktata smo izvedli na plinskem analizatorju RapidPoint 500 (Siemens, München, Nemčija).

3.5 STATISTIČNE METODE

Za pripravo in statistično obdelavo podatkov ter za izdelavo grafov smo uporabili programa Excel in SPSS Version 27.

Pri opisnih statistikah smo pri normalni porazdelitvi podatkov izračunali povprečje (M) s standardnim odklonom ($\pm SD$), pri nenormalni porazdelitvi podatkov pa smo izračunali mediano (Mdn) z interkvartilnim razmikom (IQR). Normalnost porazdelitve smo preverili s Shapiro-Wilkovim testom (pregled vrednosti asimetričnosti, sploščenosti in statistična pomembnost).

Zaradi majhnega števila psov smo za primerjavo med skupinama uporabili neparametričen Mann-Whitneyev U test. Kjer so se pokazale statistično pomembne razlike med skupinama, smo izračunali še velikost učinka (Cohenov d).

Razlike med preiskovanimi vrednostmi pri $p < 0,05$ smo določili kot statistično značilne z izjemo pri grafih. Pri teh smo zaradi velikega števila primerjav uporabili mejo statistične značilnosti $p < 0,01$.

4 REZULTATI

4.1 OSNOVNE ZNAČILNOSTI SKUPIN

Zaradi omejenega časa za izvedbo naloge in težav pri vstavljanju arterijske kanile smo v raziskavo vključili 38 od načrtovanih 40 psov. Psi so bili naročeni na elektivne posege (ovariektomija in kastracije) ali na manjše kirurške posege (odstranitev mamarnega kompleksa ter odstranitev lipoma in ateroma). Zaradi randomizacije, ki je bila pripravljena za 40 psov, je bilo v skupino Ace/D zato vključenih le 18 psov, v skupino Ace pa vseh 20 psov.

Psi, ki smo jih vključili v raziskavo, so bili uvrščeni v ASA kategorijo I ali II. V ASA I kategorijo (minimalno tveganje) smo uvrstili 33 psov (zdravi psi brez zaznavnih bolezni – psi za kastracijo, sterilizacijo), v ASA II kategorijo (majhno tveganje) pa 5 psov (psi z blagimi sistemskimi boleznimi, ki ne ogrožajo zdravja: živali s prekomerno težo, živali z manjšimi tumorji).

Med skupinama Ace/D in Ace nismo ugotovili značilnih razlik v starosti psov ($p = 0,73$; Mdn (IQR); 16,5 mesecev (7,5 mesecev) v skupini Ace/D; 15 mesecev (14,5 mesecev) v skupini Ace), telesni masi ($p = 0,95$; Mdn (IQR); 30 kg (14,7 kg) v skupini Ace/D; 25 kg (14 kg) v skupini Ace), v indeksu telesne mase ($p = 0,11$) in v spolu psov ($p = 0,53$). V nobeni skupini ni prevladoval določen tip temperamenta. V skupini Ace/D je bilo 13 živali ocenjenih kot živahnih, v skupini Ace 12 živali. V skupini Ace/D je bilo 5 psov, ki so bili nemirni oz. živčni, v skupini Ace pa 3.

Starost, spol, pasma, telesna masa in indeks telesne mase so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1: Starost, spol, pasma, telesna masa in indeks telesne mase psov

SKUPINA	PASMA	STAROST (mesece)	SPOL	TELESNA MASA (kg)	ITM (1-9)
Ace/D <i>n</i> = 18	NO	99	M	36,7	7
	X	13	Ž	21,1	5
	BIG	13	M	15,9	5
	CKČŠ	18	Ž	8,3	4
	X	14	Ž	15,9	5
	X	14	Ž	22,7	5
	X	17	M	32,8	5
	NO	101	Ž	29	5
	BH	16	Ž	20,6	5
	LR	13	M	28,8	4
	VPP	20	Ž	38,1	5
	LR	30	M	27,9	4
	NO	22	Ž	24,9	5
	AVO	14	M	27	5
	RWD	20	Ž	10,4	4
	NO	10	Ž	33,1	5
	CAT	12	M	9,1	5
	NO	17	Ž	29,8	5
Ace <i>n</i> = 20	X	12	Ž	11,5	5
	AFH	107	M	36	5
	DO	48	M	41,4	4
	NO	13	Ž	27,4	5
	SH	15	M	24,5	5
	KAO	11	M	60	4
	X	19	Ž	24,3	5
	X	134	M (K)	30	5
	LR	15	Ž	27,8	5
	LR	15	Ž	25,5	5
	X	12	M	16,3	5
	X	10	M	15,5	5
	CKČŠ	17	Ž	8,6	5
	KŠ	11	Ž	10	5
	BOC	15	M	24,2	4
	POD	17	M	26,3	5

	KŠ	34	Ž	13,6	5
	VPP	12	M	30,5	5
	LR	29	Ž	28,7	4
	BOC	19	M	23,5	5

LEGENDA: Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; *n* – število psov v skupini; M – moški spol; M (K) – samec, kastriran; Ž – ženski spol; ITM – indeks telesne mase; AFH – afganistanski hrt; AVO – avstralski ovčar; BOC – borderski ovčar; BH – baset; BIG – beagle; CAT – cairnski terier; CKČŠ – kavalir kralja Karla; DO – doberman; KAO – kavkaški ovčar; KŠ – koker španjel; LR – labradorec; NO – nemški ovčar; POD – podengo; RWD – romanski vodni pes; SH – sibirski haski; VPP – veliki švicarski planšarski pes; X – mešanec.

4.2 STOPNJA SEDACIJE

Rezultati ocenjevanja stopnje sedacije (5, 10 in 15 minut po aplikaciji premedikacije ter po posegu, tj. 30, 90, 150 in 210 minut po ekstubaciji) so prikazani v Tabeli 2. Pri normalni porazdelitvi podatkov so rezultati prikazani kot povprečje (M) s standardnim odklonom (\pm SD), pri nenormalni porazdelitvi podatkov pa kot mediana (Mdn) z interkvartilnim razmikom (IQR). V skupini Ace/D je bila stopnja sedacije 10 minut po aplikaciji premedikacije značilno višja ($p < 0,01$) v primerjavi s skupino Ace.

Tabela 2: Stopnja sedacije (povprečje \pm SD oziroma Mdn (IQR)) pred in po posegu (0–2: ni sedacije ali blaga sedacija, 4–11: zmerna sedacija, 13 +: globoka sedacija)

SKUPINA	SEDACIJA PRED POSEGOM (po aplikaciji premedikacije)			SEDACIJA PO POSEGU (po ekstubaciji)			
	5 min	10 min	15 min	30 min	90 min	150 min	210 min
Ace/D (<i>n</i> = 18)	6,72 \pm 2,80	11,89 \pm 3,36**	15 (2,5)	8,58 \pm 3,58	6,63 \pm 2,91	4,68 \pm 2,89	5,31 \pm 2,82
Ace (<i>n</i> = 20)	4,68 \pm 3,74	7,89 \pm 4,67	10 (9)	10,32 \pm 3,92	6,74 \pm 2,79	5,39 \pm 2,81	4,75 \pm 2,70

LEGENDA: Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; n – število psov v skupini; SD – standardni odklon; Mdn – mediana; IQR – interkvartilni razmik; ** – značilna razlika med skupinama ($p < 0,01$).

4.3 STOPNJA BOLEČINE

Rezultati ocenjevanja stopnje bolečine (30, 90, 150, 210 minut po ekstubaciji) so predstavljeni v Tabeli 3. Skupini Ace in Ace/D sta se značilno razlikovali pri ocenjevanju le 150 minut po ekstubaciji. Stopnja bolečine je bila v skupini Ace/D večja kot v skupini Ace.

Deset psov je potrebovalo metadon 150 minut po ekstubaciji (3 psi v skupini Ace in 7 psov v skupini Ace/D), 210 minut po ekstubaciji je potrebovalo metadon 7 psov (6 psov v skupini Ace in 1 pes v skupini Ace/D), 4 ure po premedikaciji je potrebovalo metadon 9 psov (5 psov v skupini Ace in 4 v skupini Ace/D), 5 ur po premedikaciji pa 16 psov (9 psov v skupini Ace in 7 psov v skupini Ace/D). Ostali psi so metadon prejeli po več kot 5 urah.

Tabela 3: Stopnja bolečine (Mdn (IQR)) po posegu. Maksimalni seštevek točk v lestvici je 24 (20, če pes ni mobilni); če je skupni seštevek točk pri ocenjevanju večji od 5 (oziroma 4, če pes ni mobilni), se psu predpiše analgetike.

SKUPINA	STOPNJA BOLEČINE PO POSEGU (čas po ekstubaciji)			
	30 min	90 min	150 min	210 min
Ace/D ($n = 18$)	2 (0)	2,5 (1,25)	4 (2)*	3 (1)
Ace ($n = 20$)	2 (1)	2 (1)	2 (2)	4 (3)

LEGENDA: Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; n – število psov v skupini; Mdn – mediana; IQR – interkvartilni razmik; * – značilna razlika med skupinama ($p < 0,05$).

4.4 ANESTEZIJSKI PARAMETRI

Skupini Ace/D in Ace sta se značilno razlikovali v trajanju anestezije ($p < 0,01$). Pri psih v skupini Ace/D je anestezija trajala dlje kot pri psih v skupini Ace.

Skupini sta se značilno razlikovali v odmerku propofola (mg/kg) ($p < 0,01$), potrebnega za uvod v anestezijo. Psi v skupini Ace/D so potrebovali značilno manj propofola kot psi v skupini Ace. Pri psih v skupini Ace/D so bile vrednosti EtCO₂ značilno višje ($p = 0,04$) kot pri psih v skupini Ace.

Skupini se nista značilno razlikovali v temperaturi, vrednosti SpO₂, koncentraciji vdihanega in izdihanega sevoflurana ter v času od zaključka dovajanja hlapnega anestetika do ekstubacije.

Prav tako ni bilo značilnih razlik pri porabi fentanila med posegom pri obeh skupinah ($p = 0,06$). V skupini Ace/D so 3 od 18 psov prejeli fentanil med posegom, medtem ko je pri skupini Ace fentanil prejelo 9 psov od 20.

Vrednosti anestezijskih parametrov, odmerka propofola (mg/kg) ter časa od zaključka dovajanja hlapnega anestetika do ekstubacije psa so prikazani v Tabeli 4.

Tabela 4: Trajanje anestezije, odmerka propofola za uvod v anestezijo, vrednosti EtCO₂, SpO₂, temperature in koncentracije vdihanega in izdihanega sevoflurana med anestezijo ter čas od zaključka dovajanja hlapnega anestetika do ekstubacije (Mdn (IQR)).

SKUPINA	Trajanje anestezije (min)	Propofol (mg/kg)	EtCO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	Temp. (°C)	Sevo (in) (%)	Sevo (ex) (%)	Čas do ekstubacije (min)
Ace/D <i>n</i> = 18	85 (32,0)**	1,55 (0,9)**	48 (8,5)*	97 (1,0)	37,45 (1,1)	2,2 (0,4)	1,8 (0,4)	10 (5,5)
Ace <i>n</i> = 20	62,5 (22,5)	3,5 (2,3)	46 (6,3)	97 (1,0)	36,95 (0,8)	2,3 (0,3)	1,95 (0,2)	11,5 (5,0)

LEGENDA: Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; *n* – število psov v skupini; Sevo (in) – koncentracija sevoflurana v vdihani plinski zmesi (%); Sevo (ex) – koncentracija sevoflurana v izdihani plinski zmesi (%); min – minute; Mdn – mediana; IQR – interkvartilni razmik; * značilna razlika med skupinama ($p < 0,05$); ** značilna razlika med skupinama ($p < 0,01$).

4.5 LABORATORIJSKE PREISKAVE

Izbrani hematološki in biokemijski parametri (povprečje \pm SD) so predstavljeni v Prilogi 5 in Prilogi 6. Vse vrednosti so bile znotraj fizioloških meja. Med skupinama Ace/D in Ace ni bilo značilnih razlik v vrednostih laktata in hematokrita. Vrednosti pri prvem odvzemu (Mdn (IQR)) so predstavljene v Tabeli 5.

Tabela 5: Vrednosti laktata in hematokrita (Mdn (IQR)) pri prvem odvzemu krvi (FiO₂ 0,4).

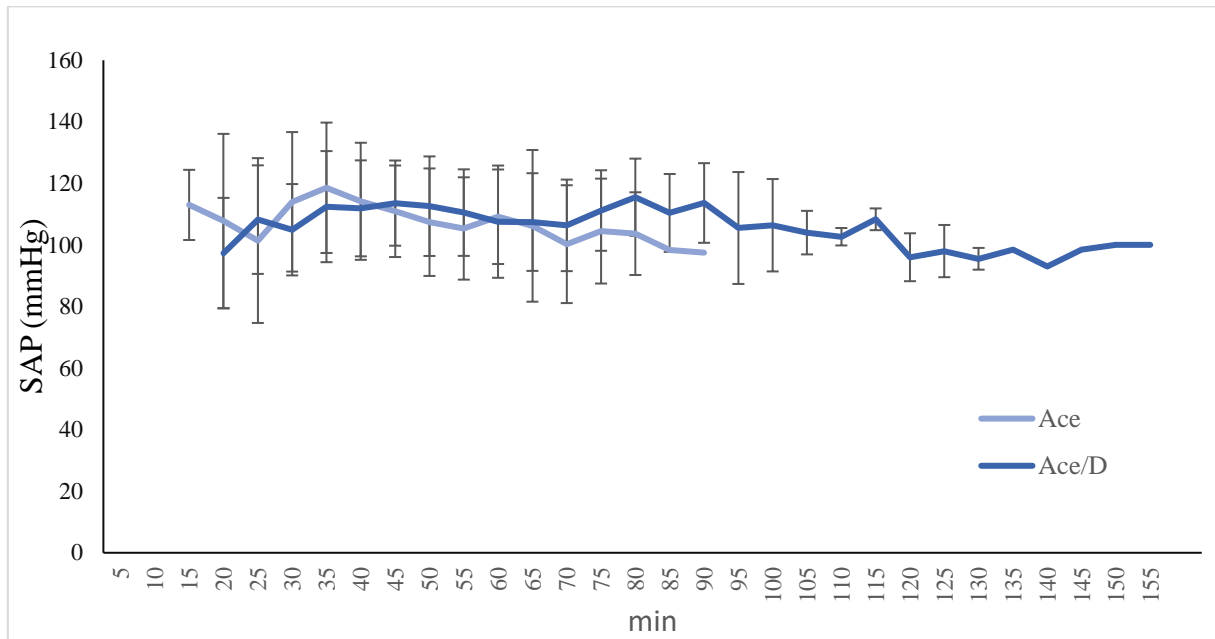
SKUPINA	LAKTAT (mmol/L)	HEMATOKRIT (%)
Ace/D <i>n</i> = 18	0,9 (0,6)	42 (7,3)
Ace <i>n</i> = 20	1,2 (0,5)	39 (3,5)

LEGENDA: Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; *n* – število psov v skupini; Mdn – mediana; IQR – interkvartilni razmik.

4.6 ARTERIJSKI TLAK

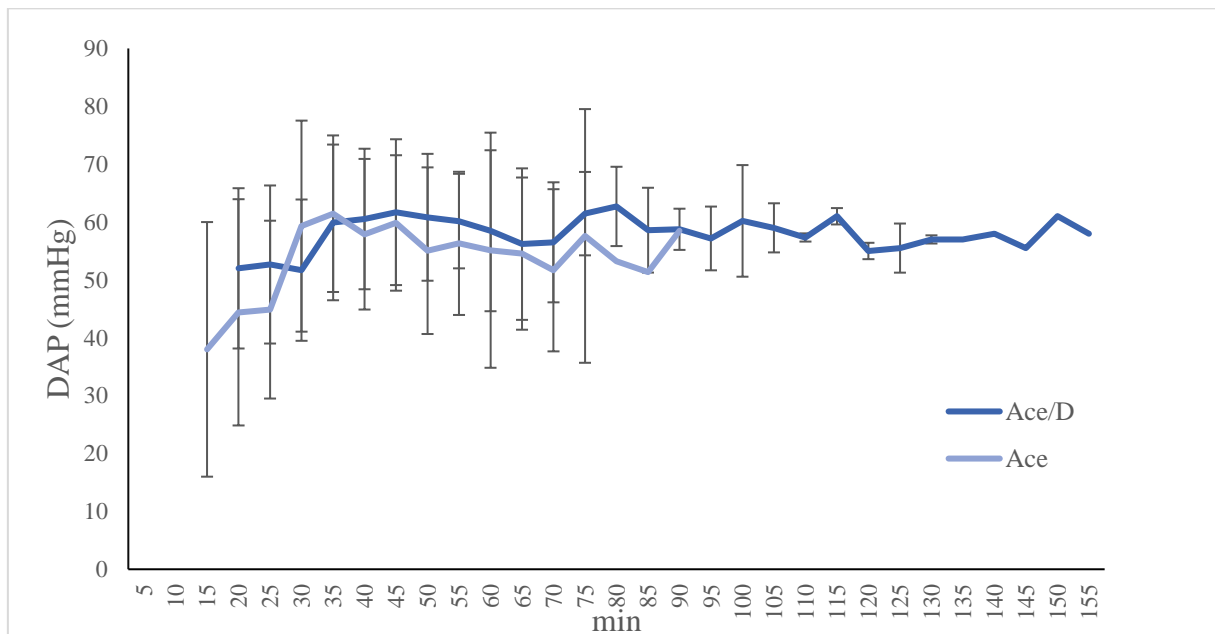
Sistolični in diastolični arterijski tlak se nista značilno razlikovala med skupinama (Slika 1 in Slika 2). Srednji arterijski tlak je bil v skupini Ace značilno nižji 25 minut po indukciji v anestezijo ($p = 0,05$) (Slika 3).

Slika 1: Sistolični arterijski tlak (SAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo



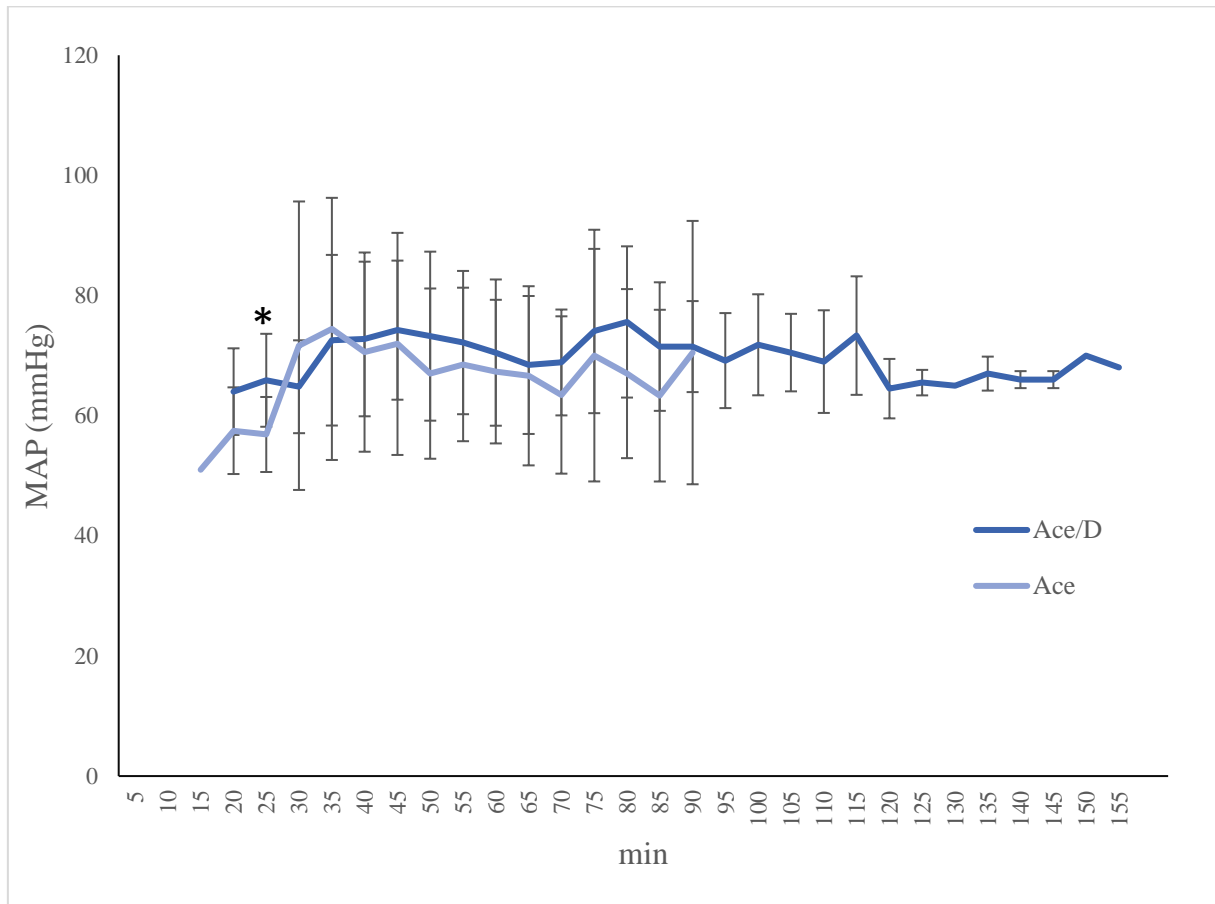
LEGENDA: SAP – sistolični arterijski tlak; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; SD – standardni odklon; min – čas od indukcije do začetka merjenja arterijskega tlaka.

Slika 2: Diastolični arterijski tlak (DAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo



LEGENDA: DAP – diastolični arterijski tlak; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; SD – standardni odklon; min – čas od indukcije do začetka merjenja arterijskega tlaka.

Slika 3: Srednji arterijski tlak (MAP) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo

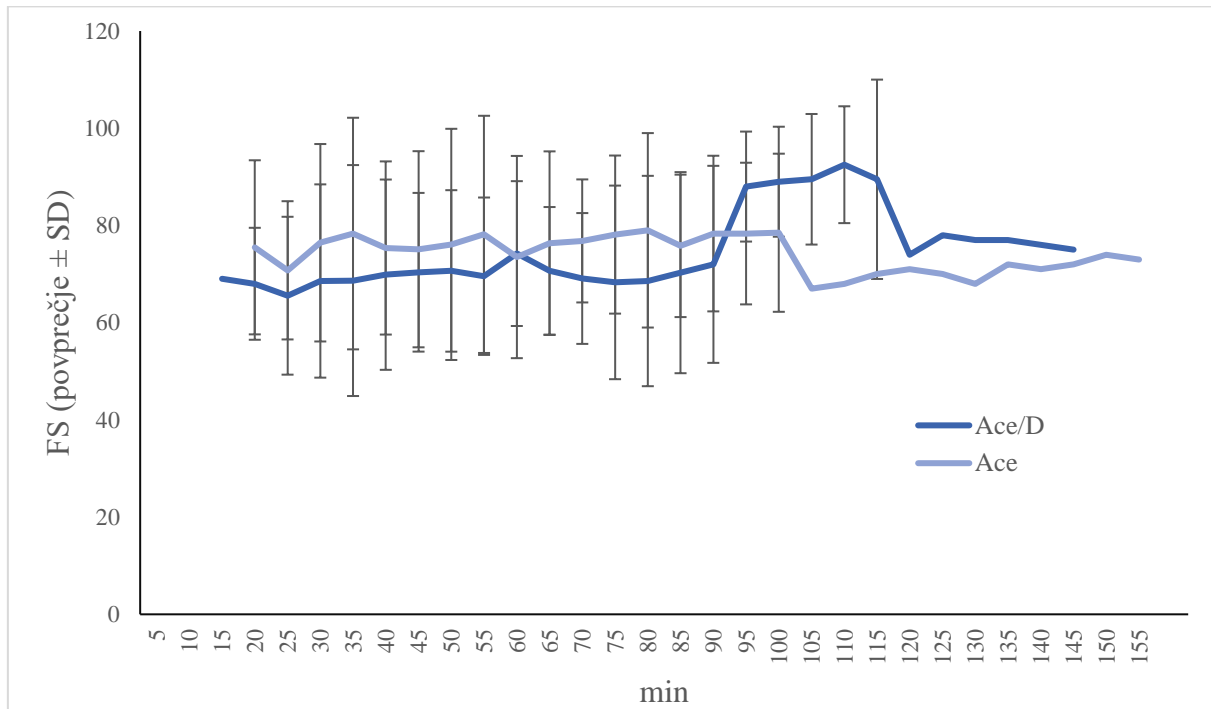


LEGENDA: MAP – srednji arterijski tlak; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; SD – standardni odklon; min – čas od indukcije do začetka merjenja arterijskega tlaka; * – značilna razlika med skupinama ($p < 0,05$).

4.7 FREKVENCA SRCA IN DIHANJA

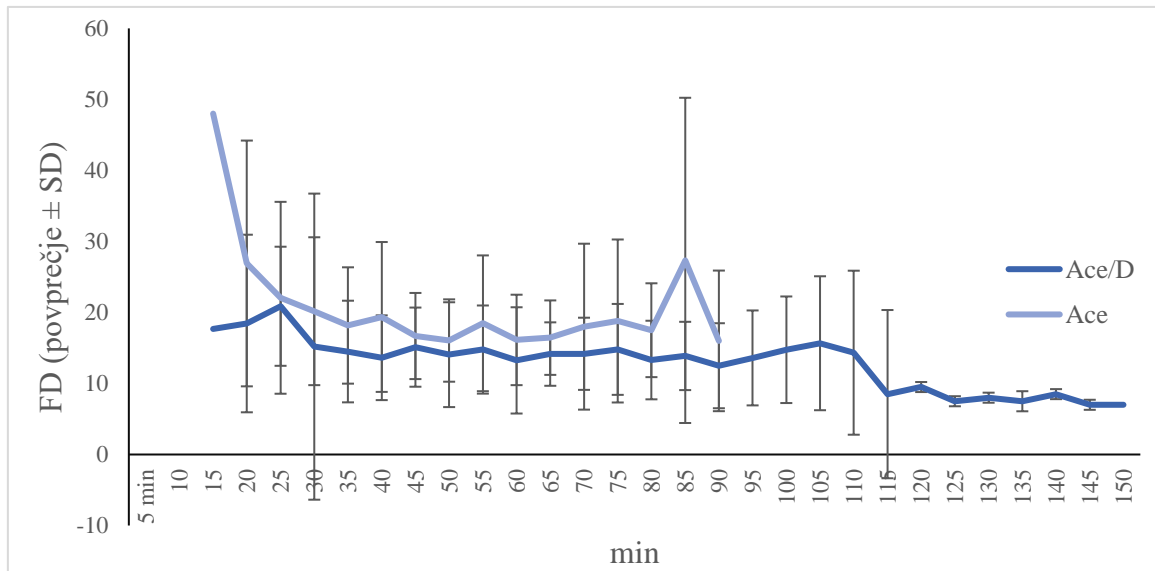
Med skupinama ni bilo značilnih razlik v frekvenci srca in dihanja (Slika 4 in Slika 5).

Slika 4: Frekvenca srca (FS) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo



LEGENDA: FS – frekvenca srca; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; SD – standardni odklon.

Slika 5: Frekvenca dihanja (FD) (povprečje \pm SD) pri psih med anestezijo



LEGENDA: FD – frekvenca dihanja; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; SD – standardni odklon.

5 RAZPRAVA

Sedativni in analgetični učinek acepromazina in deksmedetomidina ter vpliv na kardiovaskularni sistem pri sediranih (Alvaides in sod., 2008) ali anesteziranih (Herbert in sod., 2013; Grasso in sod., 2015; Martin-Flores in sod., 2019; Petruccione in sod., 2021) psih so znani, ni pa opisan vpliv kombinacije obeh zdravil na prej omenjene parametre. Namen raziskave je bil ugotoviti, kakšen je vpliv premedikacije z acepromazinom, metadonom in deksmedetomidinom na krvni tlak in frekvenco srca pri zdravih psih v splošni anesteziji s sevofluranom. Predvidevali smo, da bo zaradi dodatka deksmedetomidina premedikaciji z acepromazinom in metadonom pri anesteziranih psih frekvenca srca nižja, arterijski tlak pa višji v primerjavi s premedikacijo z acepromazinom in metadonom. Predvidevali smo tudi, da bo dodatek deksmedetomidina premedikaciji z acepromazinom in metadonom izboljšal sedacijo pred kirurškim posegom ter analgezijo med in po kirurškem posegu.

Pri psih, pri katerih smo acepromazinu in metadonu dodali deksmedetomidin, je bila stopnja sedacije značilno višja samo 10 minut po aplikaciji zdravil. Podobne rezultate navajajo tudi Alvaides in sod. (2008), ki so ocenjevali stopnjo sedacije pri psih, ki so jim aplicirali najprej acepromazin in 15 minut kasneje še deksmedetomidin. Stopnja sedacije je bila 10 minut po aplikaciji acepromazina blaga do zmerna, 2 do 5 minut po dodatku deksmedetomidina pa se je stopnja sedacije značilno povečala. Tudi Petruccione in sod. (2021), ki so primerjali stopnjo sedacije pri psih, premediciranih z acepromazinom in metadonom ali deksmedetomidinom in metadonom, navajajo podobno. Pri slednjih je bila stopnja sedacije, ki so jo ocenjevali 20 minut po aplikaciji premedikacije, značilno višja.

Znano je, da so stopnja in trajanje sedacije odvisni od odmerka deksmedetomidina (Kuusela in sod., 2001; Pinelas in sod., 2014). V naši raziskavi smo uporabili precej nizke odmerke deksmedetomidina, ki so bolj primerljivi z odmerki iz študije Pinelas in sod. (2014). Ti so uporabili odmerka 0,001 mg/kg in 0,003 mg/kg deksmedetomidina v kombinaciji z metadonom. Pri višjem odmerku je bila stopnja sedacije značilno boljša. Kuusela in sod. (2001) so uporabili odmerke 0,0002 mg/kg, 0,002 mg/kg in 0,02 mg/kg. Pri slednjem je bila stopnja sedacije zelo dobra, pri srednjem pa le zmerna. Nizek odmerek deksmedetomidina, ki smo ga uporabili v naši raziskavi, je lahko vzrok za večinoma neznačilne razlike v stopnji sedacije med Ace in Ace/D skupino.

Po posegu je bila stopnja sedacije podobna pri obeh skupinah. Pri prvih treh meritvah (30, 90 in 150 minut po ekstubaciji) so bile vrednosti neznačilno višje pri psih v skupini Ace, pri zadnji meritvi (210 minut po ekstubaciji) pa v skupini Ace/D. Podobna stopnja sedacije po posegu pri obeh skupinah je lahko posledica časa delovanja deksmedetomidina, saj sedativni učinek deksmedetomidina traja od 1 do 3 ure (Tyner in sod., 1997). V naši raziskavi je od aplikacije premedikacije do ocenjevanja stopnje sedacije po posegu minilo najmanj 2 uri, pri določenih psih tudi več kot 3 ure. V tem času je učinek deksmedetomidina izzvenel, zato razlika med skupinama ni bila značilna.

Predpostavili smo, da bo analgezija med in po posegu pri psih v skupini Ace/D boljša kot pri psih v skupini Ace, saj acepromazin nima analgetičnih učinkov (Rankin, 2015; Posner 2018). Kljub temu med skupinama ni bilo značilne razlike v potrebi po dodatni analgeziji med posegom. Značilno nižja stopnja bolečine je bila le 150 minut po ekstubaciji in to, proti pričakovanjem, pri psih v skupini Ace. Podobno kot pri ocenjevanju stopnje sedacije je tudi tu vzrok najverjetneje kratek čas analgetičnega delovanja deksmedetomidina, ki traja približno 1 uro in je odvisen od odmerka (Kuusela in sod., 2001). Ob začetku ocenjevanja stopnje bolečine (2 do 3 ure od aplikacije premedikacije), so učinki deksmedetomidina že izzveneli, posledica tega so podobni rezultati pri obeh skupinah psov. Zaradi kombinacije več zdravil s podobnim učinkovanjem smo uporabili relativno nizke odmerke premedikacijskih sredstev, kar je – poleg časa učinkovanja deksmedetomidina – mogoč vzrok za neznačilne razlike med skupinama v uporabi dodatne analgezije med posegom in v stopnji bolečine po posegu.

Za uvod v anestezijo so psi v skupini Ace/D potrebovali značilno nižji odmerek propofola v primerjavi s psi v skupini Ace. Nižji odmerek propofola pri Ace/D skupini je bil pričakovan, saj agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2 zmanjšajo odmerek anestetika za uvod v anestezijo (Kuusela in sod., 2001; Gomez-Villamandos, 2006; Bell in sod., 2011). Podobno navajajo tudi Bell in sod. (2011), Martin-Flores in sod. (2019) in Petruccione in sod. (2021), ki so ugotavljali vpliv premedikacijskih sredstev na odmerek anestetika za uvod v anestezijo pri psih, premediciranih z acepromazinom ali z deksmedetomidinom, ne pa tudi s kombinacije teh zdravil.

Kljub razliki v odmerku propofola, potrebnega za uvod v anestezijo, kasneje med skupinama nismo ugotovili razlike pri porabi hlapnih anestetikov. Kot že omenjeno, so bili v naši raziskavi za premedikacijo uporabljeni relativno nizki odmerki zdravil. Poleg tega je potrebno upoštevati tudi čas od premedikacije do posega oziroma do začetka spremljanja anestezijskih parametrov,

ki se je med psi precej razlikoval, in sicer od 45 do 85 minut. V tem času so učinki deksmedetomidina verjetno že izzveneli, (Kuusela in sod., 2001), čemur bi se morda lahko izognili z neprekinjenim injiciranjem deksmedetomidina v obliki infuzije (Akashi in sod., 2020).

Med skupinama ni bilo značilne razlike v frekvenci dihanja, kar je najverjetneje posledica nizkega odmerka deksmedetomidina. Tako acepromazin kot deksmedetomidin povzročata zavor dihanja, ki je odvisen od odmerka (Stepien in sod., 1995; Kuusela in sod., 2000, 2001; Gomez-Villamandos in sod., 2006). Grasso in sod. (2015) poročajo o značilnem znižanju frekvence dihanja pri psih, premediciranih z deksmedetomidinom ali z acepromazinom, vendar so omenjeni avtorji uporabili bistveno večji odmerek zdravil kot v naši raziskavi.

Skupini sta se razlikovali v vrednostih EtCO₂, ki so bile značilno višje pri psih v skupini Ace/D. O hiperkapniji po premedikaciji z deksmedetomidinom in anesteziji s propofolom in izofluranom poročajo tudi Kuusela in sod. (2001, 2003). Naši rezultati v povezavi z neznačilnimi razlikami v frekvenci dihanja kažejo na to, da je bil morda dihalni volumen manjši pri psih v skupini Ace/D, vendar tega parametra žal nismo spremljali.

V naši raziskavi kljub pričakovanjem nismo ugotovili značilne razlike v frekvenci srca med skupinama, čeprav je bila frekvenca srca pri psih v skupini Ace/D neznačilno nižja v primerjavi s skupino Ace. Alvaides in sod. (2008) opisujejo značilno znižanje frekvence srca po aplikaciji deksmedetomidina, ki je trajalo, dokler so opravljali meritve, to je približno 60 minut po premedikaciji. Za razliko od naše raziskave so uporabili bistveno višji odmerek tako acepromazina (0,05 mg/kg) kot deksmedetomidina (0,005 mg/kg).

Od aplikacije premedikacije do začetka merjenja frekvence srca v naši raziskavi je preteklo najmanj 40 in največ 80 minut. Približno dve uri po aplikaciji premedikacije se je frekvenca srca pri psih v skupini Ace/D zvišala in ostala do konca anestezije neznačilno višja kot pri psih v skupini Ace. Vzrok za to je najverjetneje v popuščanju delovanja deksmedetomidina. Deksmetomidin povzroča znižanje frekvence srca, ki je odvisno od odmerka in traja približno 2 uri (Kuusela in sod., 2001). Ne smemo zanemariti tudi kardiovaskularnih učinkov metadona, ki po nekaterih virih (Monteiro in sod., 2008) pri zavestnih psih lahko povzroči znižanje frekvence srca tudi do 30 %, medtem ko drugi (Bitti in sod., 2017) ne poročajo o značilni spremembi frekvence srca po aplikaciji metadona in acepromazina.

Skupini psov v naši raziskavi se nista značilno razlikovali v vrednostih arterijskega tlaka, razen 25 minut po začetku merjenja, ko so bile vrednosti srednjega arterijskega tlaka značilno višje

pri psih v skupini Ace/D v primerjavi s skupino Ace. Na osnovi rezultatov raziskav drugih avtorjev (Grasso in sod., 2015; Martin-Flores in sod., 2019) smo pričakovali, da bo tlak značilno višji pri psih, ki so prejeli deksmedetomidin, vendar je bila večinoma neznačilna razlika med skupinama najverjetneje posledica zelo nizkega odmerka (0,0015 mg/kg), ki smo ga uporabili v naši raziskavi. Naše rezultate lahko delno primerjamo z rezultati Alvaides in sod. (2008), ki so ugotavljali učinek deksmedetomidina (0,005 mg/kg) na arterijski tlak pri sediranih psih, ki so jim predhodno aplicirali acepromazin (0,05 mg/kg). Srednji arterijski tlak se je značilno zvišal že 2 minuti po aplikaciji deksmedetomidina in ostal zvišan le kratek čas, približno 10 minut.

Laktat je pokazatelj anaerobne presnove (Sharkey in Wellman, 2015) zaradi slabe prekrvitve in posledično hipoksije tkiv, kar je lahko posledica zmanjšanja minutnega volumna srca zaradi deksmedetomidina (Honkavaara in sod., 2011; Restitutti in sod., 2012). Psi v naši raziskavi so bili oksigenirani med anestezijo, sistolični tlak pa je bil ves čas dovolj visok, da je zagotavljal ustrezno prekrvitev tkiv. Zato so bile vrednosti laktata znotraj fizioloških meja (Sharkey in Wellman, 2015; Lee in sod., 2020), med skupinama pa ni bilo značilnih razlik. Podobne rezultate navajajo Uilenreef in sod. (2008), ki so primerjali učinek treh odmerkov neprekinjenega dovajanja deksmedetomidina na prekrvitev tkiv, porabo izoflurana, hemodinamske parametre ter kakovost okrevanja pri psih po kirurških posegih.

Nekatere učinkovine (barbiturati, acepromazin) naj bi povzročile prehod rdečih krvnih celic iz ožilja v druge organe, predvsem v vranico (Wilson in sod., 2004; Grasso in sod., 2015). Grasso in sod. (2015), so pri psih ugotovili značilno znižane vrednosti hematokrita 15 minut po aplikaciji acepromazina, medtem ko v skupini, ki je prejela deksmedetomidin, ni bilo razlik. Hematokrit je bil pri psih, ki so prejeli acepromazin, značilno nižji tudi med anestezijo v primerjavi s psi, ki so prejeli deksmedetomidin. Vrednosti hematokrita v naši raziskavi težko primerjamo, saj sta obe skupini prejeli acepromazin. Poleg tega vrednosti med anestezijo težko primerjamo z vrednostmi pred premedikacijo zaradi različnega vzorca (venska in arterijska kri) in uporabljene analize metode (pretočna citometrija in plinska analiza arterijske krvi). Ne glede na to so bile vrednosti vseskozi znotraj referenčnih vrednosti (Moritz in sod., 2004; Nemeč Svete in Frangež, 2013).

Naša raziskava ima nekaj omejitev. Čeprav naj bi po izračunu moči študije v raziskavo vključili 38 psov, smo se odločili, da bomo v študijo vključili 40 psov (zaradi možnih izpadov podatkov), zato smo randomizacijo opravili za to število živali. Zaradi časovne omejitve pridobivanja

rezultatov in objektivnih ovir v času epidemije SARS-Cov-2 smo v končni fazi vključili le 38 psov, vendar so bili ti zaradi predhodne randomizacije razporejeni tako, da je bilo v skupini Ace/D 18 psov in v skupini Ace 20 psov. Drugič, čas od premedikacije psov do začetka spremljanja vrednosti arterijskega tlaka ter ostalih anestezijskih parametrov se je med psi precej razlikoval (do 40 minut). Razlog za to je predvsem čas, ki smo ga porabili za pripravo pacientov na poseg (priprava operacijskega polja, vstavljanje arterijskega katetra). Tretjič, časovni intervali od premedikacije do ekstubacije in začetka merjenja stopnje sedacije ter bolečine po posegu se razlikujejo zaradi razlik v dolžini in invazivnosti posegov (kar vpliva tudi na ocenjevanje stopnje bolečine), posledično se bolečina ni ocenjevala istočasno glede na čas premedikacije, ampak glede na čas ekstubacije.

Z raziskavo nismo potrdili večine naših hipotez. Predvidevamo, da je bil glavni vzrok za neznačilne razlike med skupinama zelo nizek odmerek deksmedetomidina. Kljub temu menimo, da je trojna kombinacija zdravil varna in uporabna predvsem pri nervoznih psih, pri katerih ne bi zadostovala sedacija z acepromazinom in metadonom. Deksmetomidin izboljša predoperacijsko sedacijo in zmanjša odmerek propofola za uvod v anestezijo, po drugi strani pa dolgotrajni sedativni učinki acepromazina omogočijo mirno in varno prebujanje psov iz anestezije.

6 SKLEPI

1. Med skupinama ni bilo razlike v frekvenci srca, kar je bilo najverjetneje posledica zelo nizkega odmerka (0,0015 mg/kg i. m.) in kratkega časa delovanja deksmedetomidina.
2. Med skupinama ni bilo razlike v arterijskem tlaku, razen 25 minut od začetka meritev, ko je bil srednji arterijski tlak značilno višji pri psih v skupini Ace/D. Večinoma neznačilna razlika med skupinama je bila najverjetneje posledica zelo nizkega odmerka (0,0015 mg/kg i. m.) in kratkega časa delovanja deksmedetomidina.
3. Pri psih, premediciranih z acepromazinom, metadonom in deksmedetomidinom, je bila stopnja sedacije pred posegom neznačilno višja pri vseh meritvah; razlika med skupinama je bila značilna le 10 minut po premedikaciji. Dodatek deksmedetomidina ni vplival na sedacijo po posegu. Prav tako nismo potrdili razlike med skupinama v uporabi dodatne analgezije med posegom in v stopnji bolečine po posegu, razen 150 minut po ekstubaciji, ko je bila, proti pričakovanjem, stopnja bolečine večja pri psih v skupini Ace/D. Predvidevamo, da je bil razlog za neznačilne razlike nizek odmerek in kratek čas delovanja deksmedetomidina.
4. Kombinacija acepromazina, metadona in deksmedetomidina se je izkazala kot varna in uporabna predvsem pri nervoznih psih. Deksmetomidin izboljša predoperacijsko sedacijo in zmanjša odmerek propofola za uvod v anestezijo, dolgotrajni sedativni učinki acepromazina pa omogočijo mirno in varno prebujanje psov iz anestezije.

7 POVZETEK

Namen raziskave je bil ugotoviti vpliv premedikacije z acepromazinom in metadonom z ali brez deksmedetomidina na krvni tlak in frekvenco srca pri zdravih anesteziranih psih. Pričakovali smo, da bo pri premedikaciji z vsemi tremi učinkovinami v primerjavi s premedikacijo z acepromazinom in metadonom frekvenca srca med anestezijo nižja, arterijski tlak pa višji, ter da bosta pri tej skupini psov boljša sedacija pred posegom in analgezija med in po kirurškem posegu.

V raziskavo smo vključili 38 psov, pri katerih smo opravili ovariektomijo, kastracijo ali manjši kirurški poseg. Pri psih, premediciranih z acepromazinom, metadonom in deksmedetomidinom, je bila stopnja sedacije pred posegom neznačilno višja v primerjavi z drugo skupino psov, razlika je bila značilna le 10 minut po aplikaciji premedikacije. Po posegu so bile razlike v stopnji sedacije med skupinama neznačilne. Prav tako med skupinama ni bilo značilne razlike v potrebi po dodatni analgeziji med posegom. Po posegu smo ugotovili značilno večjo stopnjo bolečine le 150 minut po ekstubaciji in to, proti pričakovanjem, pri psih v skupini Ace/D.

Med skupinama ni bilo značilne razlike v frekvenci dihanja. Kljub pričakovanjem nismo ugotovili značilne razlike v frekvenci srca med skupinama, čeprav je bila frekvenca srca pri psih v skupini Ace/D neznačilno nižja kot pri psih v skupini Ace. Prav tako se skupini nista značilno razlikovali v vrednostih arterijskega tlaka, razen 25 minut po uvodu v anestezijo, ko je bil srednji arterijski tlak značilno višji pri psih v skupini Ace/D.

Z raziskavo nismo potrdili večine naših hipotez. Predvidevamo, da je bil glavni vzrok za neznačilne razlike med skupinama zelo nizek odmerek in kratek čas delovanja deksmedetomidina.

Zaključimo lahko, da sta oba anestzijska protokola varna in uporabna predvsem pri nervoznih psih. Dodatek deksmedetomidina premedikaciji z acepromazinom in metadonom izboljša predoperacijsko sedacijo, zmanjša odmerek propofola za uvod v anestezijo, zburjanje iz anestezije pa je mirno in varno.

8 SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the effects of premedication with acepromazine and methadone with or without dexmedetomidine on blood pressure and heart rate in healthy anaesthetized dogs. We expected that premedication with all three agents would result in lower heart rate and higher arterial pressure during anaesthesia and that better sedation and analgesia could be achieved than with acepromazine and methadone alone.

Thirty-eight client-owned dogs that underwent ovarioectomy, castration, or minor surgery were included in the study. The level of sedation before the procedure tended to be higher in dogs premedicated with acepromazine, methadone, and dexmedetomidine than in the other group of dogs, and was significantly higher only 10 minutes after premedication. There was no significant difference in the level of sedation after the procedure or in the need for rescue analgesia during the procedure. Pain scores after the procedure were significantly lower 150 minutes after extubation in the Ace group, contrary to our expectations.

There was no significant difference in respiratory rate between groups. Contrary to our expectations, we found no significant difference in heart rate between groups, although heart rate was insignificantly lower in dogs in the Ace/D group. Differences in arterial pressure between groups were not significant, except at 25 minutes after induction to anaesthesia, when mean arterial pressure was significantly higher in dogs in the Ace/D group.

Most of our hypotheses were not confirmed. We assume that the main reason for the insignificant differences between the groups was the very low dose and the short duration of action of dexmedetomidine.

In summary, both anaesthetic protocols are safe and useful, especially in nervous dogs. The addition of dexmedetomidine to premedication with acepromazine and methadone improves preoperative sedation and reduces the propofol dose for induction of anaesthesia, allowing a calm and safe recovery.

9 ZAHVALE

Iskrena hvala mentorici izr. prof. dr. Alenki Seliškar in somentorici asist. dr. Katerini Tomsič za pomoč pri izvedbi in pisanju raziskovalne naloge, za izkazano zaupanje, veliko potrpežljivosti, čas in vse nasvete, ki sta mi jih namenili med raziskavo. Z vajino pomočjo je ta raziskovalna naloga dobila svojo končno obliko.

Hvala ostalim anesteziatom – Jerneji Sredenšek, asist. Maticu Pavlici in doc. dr. Barbari Lukanc za pomoč pri vstavljanju arterijskih kanil.

Hvala asist. Kristini Rakinić s Fakultete za družbene vede za pomoč pri planiranju raziskave, statistično obdelavo podatkov in za pripravo grafov.

Hvala vsem kirurgom na KMŽ za vašo potrpežljivost, predvsem pa hvala asist. Manici Ipavec za iskanje in naročanje pacientov.

Hvala prof. dr. Alenki Nemeč Svete in Aleksandru Jenku za pomoč pri laboratorijskih analizah.

Hvala vsem tehnikom na KMŽ, ki so bili vpleteni v nastajanje raziskovalne naloge, za pomoč pri delu s psi.

Hvala Stanki Ujc in Slavici Sekulič za pomoč pri urejanju literaturnih podatkov, dr. Mateji Gaber s Filozofske fakultete pa za hitro lektoriranje.

Hvala tudi ostalim zaposlenim na KMŽ, ki so bili vpleteni v nastajanje raziskovalnega dela.

Zahvaljujem se tudi družini in prijateljem, ki so me podpirali in spodbujali na tej poti.

10 LITERATURA

1. Akashi N, Murahata Y, Kishida Y, Hikasa Y, Azuma K, Imagawa T. Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanyl and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2020; 47(4): e490–8. doi: 10.1016/j.vaa.2020.04.002.
2. Alvaides RK, Teixeira Neto FJ, Aguiar AJA, Campagnol D, Steagall PVM. Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *Vet Rec* 2008; 162(26): e852–6. doi: 10.1136/vr.162.26.852
3. Bell AM, Auckburally A, Pawson P, Scott EM, Flaherty D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine in buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38(1): e15–23. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00576.x
4. Bennett RC, Fancy SPJ, Walsh CM, Brown AJ, Taylor PM. Comparison of sevoflurane and isoflurane in dogs anaesthetised for clinical surgical or diagnostic procedures. *J Small Anim Pract* 2008; 49(8): e392–7. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00586.x
5. Berry SH. Injectable anesthetics. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA, eds. *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed. Ames : Wiley Blackwell, 2015: 277–96.
6. Bitti FS, Campagnol D, Rangel JPP, Nunes Junior JS, Loureiro B, Monteiro ER. Effects of three methadone doses combined with acepromazine on sedation and some cardiopulmonary variables in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2017; 44(2): e237–45. doi: 10.1016/j.vaa.2016.04.003
7. Boscan P, Monnet E, Mama K, Twedt DC, Congdon J, Steffey EP. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *Am J Vet Res* 2011; 72(12): e1576–9. doi: 10.2460/ajvr.72.12.1576

8. Butinar J, Vintar N, Frantar B, Podgornik D, Seliškar A. Osnove anestezije malih živali. Ljubljana : Veterinarska fakulteta, 1997: 13–36.
9. Cardoso CG, Marques DRC, da Silva THM, de Mattos-Junior E. Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41(6): e636–43. doi: 10.1111/vaa.12172
10. Clarke KW, Trim CM, Hall LW. *Veterinary anaesthesia*. 11th ed. Edinburgh, New York: Saunders, 2014: 29–59.
11. Garofalo NA, Teixeira Neto FJ, Alvaides RK, de Oliveira FA, Pignaton W, Pinheiro RT. Agreement between direct, oscillometric and Doppler ultrasound blood pressures using three different cuff positions in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39(4): e324–34. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00711.x
12. Gómez-Villamandos RJ, Palacios C, Benitez A, et al. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29(3): e157–63. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00732.x
13. Grasso SC, Ko JC, Weil AB, Paranjape V, Constable PD. Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246(7): e754–64. doi: 10.2460/javma.246.7.754
14. Grint NJ, Burford J, Dugdale AHA. Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *J Small Anim Pract* 2009; 50(2): e62–6. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00670.x
15. Grubb T, Sager J, Gaynor JS, et al. 2020 AAHA anesthesia and monitoring guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2020; 56(2): e59–82. doi: 10.5326/JAAHA-MS-7055

16. Haskins SC. Monitoring anesthetized patients. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA, eds. *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed. Ames: Wiley Blackwell, 2015: 86–113.
17. Herbert GL, Bowlt KL, Ford-Fennah V, Covey-Crump GL, Murrell JC. Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a comparison of premedication with acepromazine or dexmedetomidine. *Vet Anaesth Alalg* 2013; 40(2): e124–33. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00752.x
18. Honkavaara JM, Restitutti F, Raekallio MR, Kuusela EK, Vainio OM. The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha(2)-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2011; 34(4): e332–7. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01242.x
19. Kukanich B, Papich MG. Opioid analgesic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th ed. Ames : Wiley Blackwell, 2018: 281–323.
20. Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23(1): e15–20. doi: 10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x
21. Kuusela E, Raekallio M, Väisänen M, Mykkänen K, Ropponen H, Vainio O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 2001; e62(7): 1073–80. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.1073
22. Kuusela E, Vainio O, Short CE, et al. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2003; 26(3): e199–204. doi: 10.1046/j.1365-2885.2003.00465.x

23. Lee SM, Kang BJ, Lee S, Kim WH. Comparison of Hematological and Biochemical Results Derived from Arterial and Venous Blood Samples in Post-Anesthetic Dogs. *Animals* 2020; 10(11): e2069 (11 str.) doi: 10.3390/ani10112069
24. Maiante AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32(4): e317–28. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.01042.x
25. Marquez M, Boscan P, Weir H, Vogel P, Twedt DC. Comparison of NK-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. *PLoS One* 2015;10(10): e0140734 (10 str.) doi: 10.1371/journal.pone.0140734
26. Martin-Flores M, Mostowy MM, Pittman E, et al. Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2019; 255(2): e193–9. doi: 10.2460/javma.255.2.193
27. Monteiro ER, Figueroa CDN, Choma JC, Campagnol D, Bettini MB. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35(6): e519–27. doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00412.x
28. Monteiro ER, Rodrigues Junior A, Assis HMQ, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36(1): e25–33. doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00424.x
29. Monteiro ER, Coelho K, Bressan TF, Simões CR, Monteiro BS. Effects of acepromazine – morphine and acepromazine – methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2016; 43(1): e27–34. doi: 10.1111/vaa.12265

30. Monteiro ER, Pinto JB, Juarez Junior SN, de Penha PRJ. Effects of three acepromazine doses on the incidence of morphine-induced vomiting, sedation and some physiological variables in dogs. *Acta Sci Vet* 2017; 45(1): e1504 (7 str.) doi: 10.22456/1679-9216.80769
31. Moritz A, Fickenscher Y, Meyer K, Failing K, Weiss DJ. Canine and feline hematology reference values for the ADVIA 120 hematology system. *Vet Clin Pathol* 2004; 33(1): 32–8.
32. Murrell, J. Choice of premedicants in cats and dogs. *In Pract* 2007; 29(2): e100–6. doi: 10.1136/inpract.29.2.100
33. Nemeč Svete A, Frangež R. Klinična biokemija v veterinarski medicini: učbenik za študente veterinarske medicine. Ljubljana : Veterinarska fakulteta, 2013: 31–181.
34. Pinelas R, Alibhai HIK, Mathis A, Jimenez Lozano A, Brodbelt DC. Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone - a clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41(4): e378–85. doi: 10.1111/vaa.12121
35. Petruccione I, Murison PJ, Flaherty D, Auckburally A. Comparison between dexmedetomidine and acepromazine in combination with methadone for premedication in brachycephalic dogs undergoing surgery for brachycephalic obstructive airway syndrome. *Vet Anaesth Analg* 2021; 48(3): e305–13. doi: 10.1016/j.vaa.2020.09.008
36. Posner LP. Sedatives and tranquilizers. In: Riviere JE, Papich MG, eds. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 10th ed. Ames : Wiley Blackwell, 2018: 324–68.
37. Rankin DC. Sedatives and tranquilizers. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA, eds. *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed. Ames : Wiley Blackwell, 2015: 196–206.

38. Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gomez-Villamandos RJ. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia: a review of 1281 cases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007; 54(9): e470–7. doi: 10.1111/j.1439-0442.2007.00987.x
39. Restitutti F, Raekallio M, Vainionpää M, Kuusela E, Vainio O. Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: a peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. *Vet J* 2012; 193(2): e481–5. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.12.010
40. Seliškar A, Zrimšek P, Sredenšek J, Petrič AD. Comparison of high definition oscillometric and Doppler ultrasound devices with invasive blood pressure in anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(1): 21–7. doi: 10.1111/j.1467-2995.2012.00774.x
41. Sharkey LC, Wellman ML. Use of lactate in small animal clinical practice. *Clin Lab Med* 2015; 35(3): e567–77. doi: 10.1016/j.cll.2015.05.006
42. Stepien RL, Bonagura JD, Bednarski RM, Muir WW 3rd. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56(1): 78–84.
43. Tranquilli WJ, Grimm KA. Introduction: use, definitions, history, concepts, classification, and considerations for anesthesia and analgesia. In: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA, eds. *Veterinary anesthesia and analgesia*. 5th ed. Ames : Wiley Blackwell, 2015: 3–10.
44. Tyner CL, Woody BJ, Reid JS et al. Multicenter clinical comparison of sedative and analgesic effects of medetomidine and xylazine in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211(11): 1413–7.

45. Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35(1): e1–12. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00344.x
46. Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer [online]. Lancaster : Social Psychology Network, 2013. <http://www.randomizer.org/> (9. jun. 2022)
47. Wilson DV, Evans AT, Carpenter RA, Mullineaux DR. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31(2): e102–8. doi: 10.1111/j.1467-2987.2004.00152.x

11 PRILOGE

11.1 PISNO SOGLASJE LASTNIKA O VKLJUČITVI PSA V RAZISKAVO

Ime in priimek lastnika psa/psice:

Podatki o živali (ime, pasma, datum rojstva):

Podpisani/a izjavljam,

da sem lastnik/ca zgoraj omenjenega psa/psice, da sem razumel/a postopke, ki bodo izvedeni v raziskavi z naslovom **Vpliv acepromazina, metadona in deksmedetomidina na krvni tlak in frekvenco srca pri anesteziranih psih** in dovoljujem sodelovanje mojega psa/psice v tej raziskavi. Strinjam se, da bodo moji živali vstavili arterijsko kanilo za natančnejše merjenje krvnega tlaka med posegom, rezultati meritev pa bodo uporabljeni v raziskovalne namene.

Dobrobit in morebitna tveganja, ki bi jim lahko bila podvržena moja žival mi je razumljivo razložila Katerina Tomsič, dr. vet. med., ki je odgovorna za varnost v poteku raziskave.

Moje sodelovanje v raziskavi je popolnoma prostovoljno in ga lahko odklonim oziroma sodelovanje v teku raziskave kadarkoli prekinem.

Datum in podpis:

IZJAVA RAZISKOVALCA (izpolni raziskovalec)

Podpisana Katerina Tomsič, dr. vet. med., potrjujem, da sem razumljivo razložila lastniku živali potek raziskave ter dobrobit in morebitna tveganja, ki bi lahko nastala med potekom raziskave.

Datum in podpis:

11.2 VPRAŠALNIK O ZDRAVSTVENEM STATUSU PSA

Starost živali: koliko časa jo imate / od mladiča / je posvojena?

Kdaj je žival nazadnje jedla / koliko obrokov na dan / dieta / briketi / konzerve / kuhano / surova hrana?

Kdaj je nazadnje pila / koliko popije na dan?

Telesna kondicija: debela / kahektična / primerna?

Karakter: agresivna / prijazna / previdno?

Ali žival dobiva zdravila / katera / koliko časa / kdaj začeli / kdaj nazadnje / koliko tablet še ima?

Ali žival kdaj bruha / kako pogosto / kdaj nazadnje?

Ali ima žival drisko / kako pogosto / kdaj nazadnje?

Ali ima težave pri uriniranju / blatenju?

Izcedek iz oči / nosa?

Ali kdaj kašlja / kako pogosto / težko diha / je kdaj izgubila zavest?

Koliko zmore napora / sprehoda / igre?

Je žival imela epileptični napad / kako izgleda / kako dolgo traja / kako pogosto?

Je kastriran / sterilizirana / gonitev kdaj?

Je že bila v anesteziji / kdaj nazadnje / za kateri poseg / kako jo je prestala / jo je doma bolelo?

Je žival na kaj alergična / reakcija na zdravila / cepljenje – kdaj je bila nazadnje cepljena?

Ostale bolezni?

11.3 LESTVICA ZA OCENJEVANJE STOPNJE SEDACIJE

1. NARAVNA DRŽA

- Stoji = 0
- Utrujen, vendar stoji = 1
- Leži, vendar se lahko dvigne = 2
- Leži, vendar se težko dvigne = 3
- Se ne more dvigniti = 4

2. PALPEBRALNI REFLEKS

- Živahen = 0
- Počasen, vendar s polnim mežikom = 1
- Počasen, vendar le z delnim mežikom = 2
- Odsoten = 3

3. POLOŽAJ OČI

- Sredina = 0
- Zasukane naprej / navzdol, vendar jih ne pokriva tretja veka = 1
- Zasukane naprej / navzdol in pokrite s tretjo veko = 2

4. SPROŠČENOST ČELJUSTI IN JEZIKA

- Normalen ton čeljusti, močan grlni refleks = 0
- Zmanjšan ton čeljusti, vendar še vedno zmeren grlni refleks = 1
- Precej zmanjšan ton čeljusti, rahlo zaznaven grlni refleks = 2
- Izguba čeljustnega tonusa in brez grlnega refleksa = 3

5. ODZIV NA HRUP (KLIKER 1,5 m OD GLAVE)

- Normalna reakcija na dražljaj (obračanje glave proti hrupu / odmik) = 0
- Zmanjšana reakcija na dražljaj (zmanjšano obračanje glave / minimalen odmik) = 1
- Minimalna reakcija na dražljaj = 2
- Ni reakcije na dražljaj = 3

6. UPIRANJE PRI POLAGANJU NA BOK

- Se zelo upira, morda ne dovoli tega položaja = 0
- Se upira, vendar dovoljuje ta položaj = 1
- Se minimalno upira / dovoljuje položaj = 2
- Se ne upira = 3

7. SPLOŠNI VIDEZ / POLOŽAJ

- Razburjen = 0
- Buden in normalen = 1
- Miren = 2
- Zaspan = 3

SKUPNO ŠTEVILO TOČK:

- 0–2: ni sedacije ali blaga sedacija
- 4–11: zmerna sedacija
- 13 +: globoka sedacija

11.4 LESTVICA ZA OCENJEVANJE BOLEČINE

Kratek vprašalnik na osnovi kompozitne lestvice za merjenje akutne bolečine pri psih

(Prevod lestvice »Short form of the Glasgow Composite Pain Scale«)

Ime psa: _____

Številka kartoteke _____ Datum _____ Čas sprejema _____

Operacija: DA / NE (označite ustrezen odgovor)

Poseg ali stanje: _____

Prosimo, da na spodaj navedenih seznamih obkrožite ustrezno številko točk in jih na koncu seštejete za končni rezultat.

A. Poglejte psa v kletki:

Pes

(i.)

- je tiho. 0
- joka ali cvili. 1
- stoka. 2
- tuli. 3

(ii.)

- se ne zanima za rano oziroma boleče področje. 0
- gleda rano oziroma boleče področje. 1
- liže rano oziroma boleče področje. 2
- rano ali boleče področje si drgne. 3
- se grize okoli rane oziroma bolečega področja. 4

V primeru poškodb hrbtenice, medenice ali zlomov več okončin ali če potrebujete pomoč pri pregledu živali, ker se težko premika, izpustite seznam B in nadaljujte s seznamom C.

Prosimo obkljukajte okenca, če trditev drži, in nadaljujte s seznamom C.

B. Na psa namestite povodec in ga privedite iz kletke.

Ko se pes dvigne in/ali hodi:

(iii.)

- se premika brez posebnosti. 0
- nekoliko šepa. 1
- je počasen in se obotavlja. 2
- se premika togo/okorno. 3
- se noče premakniti. 4

C. Če je rana oz. boleče področje na zadnjem telesu telesa, nežno pritisnite na mesto približno 5 centimetrov od rane.

Pes:

(iv.)

- se ne odzove na pritisk. 0
- se ozre. 1
- trzne. 2
- zarenči ali skuša področje zaščititi. 3
- šavsne. 4
- joka. 5

D. Splošno stanje:

Pes je:

(v.)

- vesel in zadovoljen oziroma vesel in poskočen. 0
- tih. 1
- brezbrizen in neodziven na okolico. 2
- živčen, tesnoben ali prestrašen. 3
- potr in neodziven na okolico. 4

Pes je:

(vi.)

- sproščen. 0
- nemiren. 1
- vznemirjen. 2
- zgrbljen ali napet. 3
- tog, odrevenel od bolečine. 4

Skupni seštevek ocen (i+ii+iii+iv+v+vi): _____ Maksimalni seštevek je 24 (20, če žival ni mobilna).

Kratek vprašalnik na osnovi kompozitne lestvice za merjenje akutne bolečine pri psih

Ocenjevalni listi za lastnike psov

Datum: **Če je skupni seštevek točk večji od 5 (4, če razdelek B izpustite), predpišite protibolečinska sredstva.**

Čas:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A1																								
A2																								
B1																								
C1																								
D1																								
D2																								
Skupaj																								

Datum: **Če je skupni seštevek točk večji od 5 (4, če razdelek B izpustite), predpišite protibolečinska sredstva.**

Čas:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A1																								
A2																								
B1																								
C1																								
D1																								
D2																								
Skupaj																								

Datum: **Če je skupni seštevek točk večji od 5 (4, če razdelek B izpustite), predpišite protibolečinska sredstva.**

Čas:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A1																								
A2																								
B1																								
C1																								
D1																								
D2																								
Skupaj																								

Datum: **Če je skupni seštevek točk večji od 5 (4, če razdelek B izpustite), predpišite protibolečinska sredstva.**

11.5 IZBRANI HEMATOLOŠKI PARAMETRI PSOV V RAZISKAVI

Priloga 5: Izbrani hematološki parametri (povprečje \pm SD) pri posamezni skupini psov.

	Ace/D <i>n</i> = 18	Ace <i>n</i> = 20	Referenčne vrednosti *
WBC (x 10 ⁹ /L)	11,5 \pm 2,4	9,9 \pm 2,3	5,2–13,9
RBC (x 10 ¹² /L)	6,9 \pm 0,7	6,8 \pm 0,9	5,7–8,8
HGB (g/L)	163 \pm 13	161 \pm 19	129–184
HCT (L/L)	0,47 \pm 0,04	0,47 \pm 0,06	0,37–0,57
PLT (x 10 ⁹ /L)	269 \pm 104	242 \pm 58	143,3–400
NEUT (x 10 ⁹ /L)	7,4 \pm 2,2	6,1 \pm 1,8	3,9–8,0
LYMPH (x 10 ⁹ /L)	4,27 \pm 6,38	2,69 \pm 1,01	1,3–4,1
MONO (x 10 ⁹ /L)	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,3	0,2–1,1
EOS (x 10 ⁹ /L)	0,7 \pm 0,5	0,5 \pm 0,4	0–0,6
BASO (x 10 ⁹ /L)	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,02	0–0,1
LUC (x 10 ⁹ /L)	0,03 \pm 0,03	0,03 \pm 0,02	0–0,3

LEGENDA: SD – standardni odklon; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; *n* – število psov v skupini; WBC – številčna koncentracija levkocitov; RBC – številčna koncentracija eritrocitov; HGB – koncentracija hemoglobina; HCT – hematokrit; PLT – številčna koncentracija trombocitov; NEUT – nevtrofilni granulociti; LYMPH – limfociti; MONO – monociti; EOS – eozinofilni granulociti; BASO – bazofilni granulociti; LUC – velike peroksidazno neaktivne celice; * – referenčne vrednosti hematološkega analizatorja Advia 120 (Siemens, München, Nemčija).

11.6 IZBRANI BIOKEMIJSKI PARAMETRI PSOV V RAZISKAVI

Priloga 6: Izbrani biokemijski parametri (povprečje \pm SD) pri posamezni skupini psov.

	Ace/D <i>n</i> = 18	Ace <i>n</i> = 20	Referenčne vrednosti *
SEČNINA (mmol/L)	6,4 \pm 1,9	6,5 \pm 1,5	2,5–9,6
KREATININ (μ mol/L)	96,4 \pm 14,6	87,2 \pm 13,2	44,2–132,6
ALT (U/L)	45 \pm 14	57 \pm 23	21–148
TP (g/L)	62 \pm 4	63 \pm 4	54–71
ALBUMINI (g/L)	33 \pm 8	35 \pm 2	26–33
Natrij (mmol/L)	148 \pm 1	148 \pm 2	141–152
Kalij (mmol/L)	4,35 \pm 0,33	4,14 \pm 0,23	4,37–5,35
Klorid (mmol/L)	114 \pm 3	115 \pm 2	105–115

LEGENDA: SD – standardni odklon; Ace/D – psi, premedicirani z acepromazinom, deksmedetomidinom in metadonom; Ace – psi, premedicirani z acepromazinom in metadonom; *n* – število psov v skupini; TP – celokupne beljakovine; ALT – alanin-aminotransferaza; * – referenčne vrednosti avtomatskega analizatorja (Ilyte; IL-Instrumentation Laboratory, Lexington, ZDA) za določitev koncentracije elektrolitov (Na, K, Cl) in avtomatskega biokemijskega analizatorja RX Daytona (RANDOX, Crumlin, VB) za določitev ostalih biokemijskih parametrov.