

## Αναισθητική διαχείριση ηπατοπαθών σκύλων και γατών

T. Αναγνώστου<sup>1</sup>, Π. Καραμυχάλη<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Κτηνίατρος, PhD, Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ.

<sup>2</sup>Κτηνίατρος, MSc, Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ.

REVIEW - PEER-REVIEWED

## Anaesthesia for dogs and cats with liver disease

T. Anagnostou<sup>1</sup>, P. Karamichali<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DVM, PhD, Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Faculty of Health Sciences, A.U.Th.

<sup>2</sup>DVM, MSc, Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Faculty of Health Sciences, A.U.Th.

### Περίληψη

Στην κλινική πράξη, ο κτηνίατρος μπορεί να κληθεί να αντιμετωπίσει περιστατικά ηπατοπαθών σκύλων ή γατών στα οποία απαιτείται χορήγηση αναισθησίας για τη διενέργεια επέμβασης που δεν έχει σχέση με το ηπατικό τους νόσημα ή επέμβασης που κρίνεται απαραίτητη για τη διάγνωση (π.χ. βιοψία ήπατος) ή τη θεραπεία (π.χ. μερική ηπατεκτομή, απολίνωση αναστόμωσης της πυλαίας φλέβας) του ηπατικού τους νοσήματος.

Αφού αποφασιστεί η εκτέλεση επέμβασης σε ηπατοπαθή σκύλο ή γάτα, πρέπει προαναισθητικά να καταβληθεί κάθε προσπάθεια να αντιμετωπιστούν οποιεσδήποτε παθολογικές καταστάσεις προέρχονται από το ηπατικό νόσημα του ζώου, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση της χορήγησης της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης.

Σε ό,τι αφορά το προαναισθητικό και αναισθητικό πρωτόκολλο, είναι καλύτερο να αποφευχθεί η χρήση φαρμάκων των οποίων ο μεταβολισμός και η απέκκριση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ηπατική λειτουργία. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι όλα τα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.) φάρμακα έχουν αυξημένη δράση, όταν χορηγούνται σε ζώα με ηπατική δυσλειτουργία.

Όλα σχεδόν τα ενέσιμα αναισθητικά υφίστανται ηπατικό μεταβολισμό ή/και απέκκριση, ενώ τα νεότερα εισπνευστικά αναισθητικά δεν μεταβολίζονται σε σημαντικό βαθμό στο ήπαρ. Στις περιπτώσεις ηπατοπαθών ζώων υψηλού κινδύνου, στόχος είναι η ελαχιστοποίηση της χρήσης ενέσιμων αναισθητικών φαρμάκων και η χορήγηση εισπνευστικών αναισθητικών για την εγκατάσταση και τη διατήρηση της αναισθησίας.

Η εξασφάλιση περιεγχειρητικής αναλγησίας σε ηπατοπαθή ζώα μπορεί να γίνει με χορήγηση οπιοειδών (στάγδην χορήγηση ρεμιφεντανίλης) ή με επισκληρίδια χορήγηση τοπικών αναισθητικών ή/και μορφίνης (χωρίς έκδοχα-συντηρητικά). Επισκληρίδια έγχυση πρέπει να επιχειρείται μόνο αν οι ενδεχόμενες διαταραχές του μηχανισμού πήξης έχουν αποκλειστεί ή διορθωθεί.

### Abstract

Veterinarians sometimes face cases of animals with liver disease that they should anaesthetise to perform surgery unrelated to the liver disease. This can also occur in surgeries that is considered necessary to establish a diagnosis for the liver disease (e.g. liver biopsy) or surgery to treat the liver disease (e.g. partial hepatectomy, ligation of portosystemic shunt).

After performance of surgery on an animal with liver disease has been decided, every effort must be made to stabilise the condition of the animal pre-operatively. Special attention must be paid to pathology stemming from the liver disease and potentially adversely affecting anaesthesia and surgery.

With regard to the pre-anaesthetic medication and the anaesthetic protocol, use of drugs largely dependent on hepatic metabolism and elimination should be avoided. Furthermore, the fact that all central nervous system depressant drugs have an exaggerated effect, when administered to animals with hepatic dysfunction, should be taken into consideration.

Almost all injectable anaesthetics are subject to hepatic metabolism and/or elimination, while the novel inhalant anaesthetics are not extensively metabolised by the liver. In high risk cases of animals with liver disease, the anaesthetic goal is to minimise the use of injectable anaesthetics, which are subject to hepatic metabolism, and to use inhalational anaesthetics for induction and maintenance of anaesthesia instead.

Peri-operative analgesia for animals with liver disease undergoing surgery can be accomplished via the administration of opioids (a constant rate infusion of remifentanyl is an excellent choice) or via the epidural administration of local anaesthetics and/or preservative-free morphine. An epidural injection should be attempted only if potential bleeding disorders have been ruled out or treated.

**Λέξεις - κλειδιά:**

ανααισθησία, γάτα, ηπατοπάθειες, σκύλος

**Keywords:**

anaesthesia, cat, liver diseases, dog

Στην καθημερινή πράξη, συχνά ο κτηνίατρος καλείται να αντιμετωπίσει περιστατικά σκύλων και γατών με επιβαρυσμένη ηπατική λειτουργία. Στα ζώα αυτά μπορεί να απαιτείται χορήγηση ανααισθησίας για τη διενέργεια επέμβασης που δεν έχει σχέση με το ηπατικό τους νόσημα ή επέμβασης που κρίνεται απαραίτητη για τη διάγνωση (π.χ. βιοψία ήπατος) ή τη θεραπεία (π.χ. μερική ηπατεκτομή, απολίνωση αναστόμωσης της πυλαίας φλέβας) του ηπατικού τους νοσήματος.

Η ορθή ανααισθητική αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών απαιτεί, κατ' αρχήν, κατανόηση των φυσιολογικών λειτουργιών του ήπατος. Ο ρόλος του ήπατος είναι σημαντικός στον σχηματισμό (γλυκονεογένεση), την αποθήκευση (γλυκογονογένεση) και την ελευθέρωση (γλυκογονόλυση) της γλυκόζης. Το ήπαρ είναι το βασικό όργανο στο οποίο συντίθενται οι πρωτεΐνες του πλάσματος, εκτός από τις γ-σφαιρίνες και τον παράγοντα πήξης VIII. Εξάλλου, η μειωμένη συγκέντρωση της αλβουμίνης στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως αδρός, μη ειδικός δείκτης προχωρημένης ηπατικής δυσλειτουργίας. Η μειωμένη σύνθεση πρωτεϊνών επηρεάζει τη σύνδεση των φαρμάκων με πρωτεΐνες του πλάσματος, το μηχανισμό πήξης του αίματος και την κολοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος, για την οποία υπεύθυνη είναι κυρίως η αλβουμίνη.<sup>3,5,15,28,37</sup>

Το ήπαρ, επίσης, αποτελεί το όργανο στο οποίο πραγματοποιείται ο μεταβολισμός (ή και η απέκκριση) φαρμάκων και ορμονών, αλλά και ο μεταβολισμός και η απέκκριση της χολερυθρίνης (σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ). Τα κύτταρα του Kupffer του ήπατος είναι επιφορτισμένα με την απομάκρυνση βακτηρίων και ενδοτοξινών από το αίμα της πυλαίας φλέβας. Τέλος, το ήπαρ παίζει ρόλο στην απορρόφηση λιπών και λιποδιαλυτών βιταμινών, μέσω της έκκρισης στο δωδεκαδάκτυλο χολικών οξέων και φωσφολιπιδίων.<sup>3,5,15,28</sup>

Στα συμπτώματα που μπορεί να εκδηλώνουν τα ζώα με ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβάνονται νευρολογικά συμπτώματα λόγω ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, έμετος, διάρροια, ανορεξία, ασκίτης και ίκτερος. Οι σκύλοι με συγγενή πυλαία αναστόμωση είναι πιθανό να παρουσιάζουν μειωμένη πρόσκτηση βάρους για την ηλικία τους. Από τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων στον ορό του αίματος μπορεί να διαπιστωθούν υποαλβουμιναιμία, υπογλυκαιμία, μειωμένη τιμή αζώτου ουρίας αίματος (BUN), αυξημένη τιμή χολικών οξέων (μέτρηση με το ζώο νηστικό και στη συνέχεια επανάληψη της μέτρησης 2 ώρες μετά από γεύμα), υπεραμμονιαίμια και υποκαλκαίμια, ενώ οι δραστηριότητες των ηπατικών ενζύμων μπορεί να είναι φυσιολογικές ή αυξημένες. Σε σκυλιά ή γάτες για τα οποία τίθεται υποψία ηπατικού νοσήματος και στα οποία πρέπει να χορηγηθεί ανααισθησία και να υποβληθούν σε επέμβαση κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια εξετάσεων για την εκτίμηση της επάρκειας και λειτουργικότητας των παραγόντων πήξης (χρόνος

Veterinarians often face cases of dogs or cats with liver disease, in which anaesthesia is required for surgery unrelated to the liver disease itself. This can also occur in surgeries that is considered necessary for diagnostic (e.g. liver biopsy) or treatment purposes intended for the liver disease (e.g. partial hepatectomy, ligation of portosystemic shunt).

The proper anaesthetic management of such cases requires comprehension of normal hepatic function. The role of the liver is central in the production (gluconeogenesis), storage (glucogenesis) and catabolism (glycolysis) of glucose. The liver is the primary organ in which plasma proteins are composed, except for γ-globulins and coagulation factor VIII. Reduced plasma levels of albumin can be used as a rough, non-specific indicator of advanced hepatic dysfunction. The reduced protein production affects the plasma protein binding of drugs, the blood coagulation cascade and the colloid osmotic pressure of plasma, which is mostly generated by albumin.<sup>3,5,15,28,37</sup>

The liver is also the organ responsible for drug and hormone metabolism (and/or elimination), as well as bilirubin metabolism and clearance (binding to glucuronic acid). Hepatic Kupffer cells are charged with the removal of bacteria and endotoxins from the portal circulation. Finally, the liver is integral to the absorption of fat and fat-soluble vitamins, through release of bile acids and phospholipids in the lumen of the duodenum.<sup>3,5,15,28</sup>

Clinical signs in animals with hepatic dysfunction may include neurological signs due to hepatic encephalopathy, vomiting, diarrhoea, anorexia, ascites and icterus. Dogs with congenital portosystemic shunts may have reduced weight gain compared to what is normal for their age group. Serum biochemistry results may reveal hypoalbuminaemia, hypoglycaemia, reduced blood urea nitrogen (BUN), increased bile acids (measured after fasting and repeated measuring 2 hours post feeding), hyperammonaemia and hypokalaemia, whereas liver enzyme activities may be normal or increased. In dogs and cats which require anaesthesia and surgery and in which there is a suspicion of underlying liver disease, it is necessary to perform a diagnostic evaluation in order to estimate the efficiency and competence of the clotting factors (prothrombin time PT, partial thromboplastin time PTT). Anaemia may be noted after a complete blood count.<sup>28</sup>

προθρομβίνης ΡΤ, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης ΡΤΤ). Από τη γενική εξέταση αίματος μπορεί να προκύψει αναιμία.<sup>28</sup>

Αφού διαπιστωθεί ότι ένα ζώο πάσχει από κάποιο βαθμού ηπατική δυσλειτουργία και πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, ο κτηνίατρος μπορεί να επιλέξει την ακύρωση της χειρουργικής επέμβασης, την εκτέλεση της επέμβασης με τοπική αναισθησία, την εφαρμογή φαρμακευτικής θεραπείας μέχρι η νόσος να ελεγχθεί ή την εκτέλεση της επέμβασης, με δεδομένη την επιβαρημένη ηπατική λειτουργία. Η επέμβαση μπορεί να ακυρωθεί αν προγραμματίζεται μετά από επιθυμία του ιδιοκτήτη και για λόγους που δε σχετίζονται με την υγεία του ζώου. Η εκτέλεσή της με τοπική αναισθησία είναι ιδιαίτερος επιθυμητή λύση, όμως, συχνά δεν είναι πρακτική και εφαρμόσιμη επιλογή. Η εφαρμογή φαρμακευτικής θεραπείας μέχρι η νόσος να ελεγχθεί θα πρέπει να είναι η επιλογή του κτηνιάτρου, όταν είναι δυνατό να σταθεροποιηθεί η νόσος και η επέμβαση μπορεί να αναβληθεί, ενώ όταν η νόσος δε μπορεί να αντιμετωπιστεί ή όταν το περιστατικό θεωρείται επείγον και η χειρουργική επέμβαση αναγκαία για την επιβίωση του ζώου, ο κτηνίατρος θα πρέπει να προχωρήσει στην εκτέλεση της επέμβασης με δεδομένη την επιβαρυμένη ηπατική λειτουργία.<sup>5</sup>

Πριν αποφασιστεί το αναισθητικό πρωτόκολλο που θα χρησιμοποιηθεί, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί αν το εν λόγω περιστατικό πρέπει να χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου το οποίο χρήζει εφαρμογής κατάλληλα τροποποιημένου αναισθητικού πρωτοκόλλου για σοβαρά ηπατοπαθή ζώα ή αν δεν αποτελεί περιστατικό υψηλού κινδύνου. Σκύλοι και γάτες που προσκομίζονται λόγω τραυματισμού, μπορεί να έχουν αυξημένα ηπατικά ένζυμα λόγω θλάσης του ήπατος, όμως η ηπατική λειτουργία συνήθως είναι φυσιολογική. Αυτή η κατηγορία ζώων δεν θεωρείται υψηλού κινδύνου αναφορικά με την ηπατική λειτουργία, ειδικά αν η αύξηση των ενζύμων δε φτάνει το επταπλάσιο ή δεκαπλάσιο της φυσιολογικής τιμής. Στα υπερήλικα ζώα μπορεί να διαπιστωθεί ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων χωρίς την εκδήλωση συμπτωμάτων, όμως, ούτε τα περιστατικά αυτά θεωρείται ότι αποτελούν κατηγορία ζώων υψηλού κινδύνου. Υψηλού κινδύνου από αναισθητική άποψη θεωρούνται όποια εκδηλώνουν συμπτώματα και έχουν ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας από τις βιοχημικές εξετάσεις στον ορό του αίματος, με την εξέταση των χολικών οξέων να θεωρείται ως πιο ενδεικτική της λειτουργικότητας του ήπατος. Σε περιστατικά που δεν είναι επείγοντα, η χορήγηση γενικής αναισθησίας αναβάλλεται μέχρι να σταθεροποιηθεί η νόσος με φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε επείγοντα περιστατικά, το αναισθητικό πρωτόκολλο τροποποιείται κατάλληλα.<sup>25</sup>

Σκύλοι και γάτες με νόσους της χοληφόρου οδού θεωρούνται περιστατικά υψηλού κινδύνου. Η εκτέλεση της επέμβασης αναβάλλεται, αν αυτό είναι δυνατό, μέχρι την υποχώρηση της υποκείμενης νόσου. Αν η επέμβαση δεν είναι δυνατό να αναβληθεί, χρησιμοποιείται τροποποιημένο αναισθητικό πρωτόκολλο. Οι αγγειακές ανωμαλίες αντιπροσωπεύονται από τις αναστομώσεις της πυλαίας φλέβας και είναι σαφώς περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Η ηπατική λειτουργία είναι επιβαρυμένη,

After liver disease of some degree has been diagnosed and surgery has been deemed necessary, the clinician may elect to cancel the surgery, to continue with the procedure under local anaesthesia, to administer medical therapy until the liver disease is managed or to proceed with the surgery under general anaesthesia taking into account the hepatic dysfunction. The procedure may be cancelled if it has been scheduled due to the owner's preference or for reasons unrelated to the animal's health. Using local anaesthesia is a particularly tempting solution; however, it is often impractical and difficult to apply. The prescription of medical treatment until the hepatic disorder is managed should be the clinician's first choice whenever it is possible to stabilise the disorder and surgery can be postponed. In contrast, when liver disease cannot be controlled or when an emergency situation is present and surgery is necessary for the survival of the patient, the veterinarian should perform the surgery even though liver disease is present.<sup>5</sup>

Prior to selecting the anaesthetic protocol, it is important to determine if the case in question is a high risk case which necessitates a properly modified anaesthetic protocol for severe liver disease or if it is not a high risk case. Dogs and cats admitted due to trauma could have elevated liver enzymes due to hepatic contusions, however, liver function is usually normal. This patient category is not usually considered to be high risk regarding liver function, especially if liver enzyme activity has increased less than sevenfold or tenfold above the normal range. In aged animals, mild increase of liver enzyme activity may be noted in the absence of clinical signs, however, these cases do not belong in the high risk category either. Animals belonging in the high risk category from an anaesthetic perspective are those that present with clinical signs and indications of liver dysfunction in the serum biochemistry results, especially the bile acid assays which are the most representative of liver function. In non-emergency cases, the administration of general anaesthesia is postponed until the disorder can be controlled with medical treatment, whereas in emergency cases, the anaesthetic protocol is properly modified.<sup>25</sup>

Dogs and cats with biliary tract disease are considered to be high-risk patients. Surgery is postponed, if possible, until the remission of the underlying disorder. If surgery cannot be postponed, a modified anaesthetic protocol is used. Vascular anomalies are represented by portal vein shunts, and these are particularly high-risk cases. Liver function is compromised, due to the abnormal formation of blood vessels and liver hypoplasia.<sup>25</sup>

λόγω ανώμαλου σχηματισμού των αγγείων και υποπλασίας του ήπατος.<sup>25</sup>

Στην Ιατρική του ανθρώπου, η παρουσία: 1) υπαλβουμιναιμίας, 2) συμπτωμάτων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, 3) ασκίτη, 4) ίκτερου θεωρούνται επιβαρυντικές παράμετροι που κάνουν το περιστατικό, ένα περιστατικό υψηλού κινδύνου.<sup>27</sup> Είναι σαφές ότι η κατάλληλη προετοιμασία πριν την αναισθησία ασθενούς με σοβαρό ηπατικό νόσημα είναι ζωτικής σημασίας. Προαναισθητικά, πρέπει, λοιπόν, να καταβληθεί κάθε προσπάθεια να ελεγχθούν παθολογικές καταστάσεις που πηγάζουν από το ηπατικό νόσημα και οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση της χορήγησης της αναισθησίας και της χειρουργικής επέμβασης.<sup>28</sup>

Τέτοιες παθολογικές καταστάσεις είναι:

Η *ηπατική εγκεφαλοπάθεια* (HE). Είναι συχνή σε σκύλους με αναστομώσεις της πυλαίας φλέβας και η σοβαρότητά της ποικίλλει από ήπια κατάπτωση ως σχεδόν κωματώδη κατάσταση. Στα φυσιολογικά ζώα, η αμμωνία που προέρχεται από τη βακτηριακή διάσπαση των αμινοξέων και οι τοξίνες που απορροφούνται από το έντερο κατακρατούνται στο ήπαρ και έτσι δεν εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Σε ζώα με σοβαρά επιβαρυνμένη ηπατική λειτουργία, όμως, το ήπαρ δεν επιτελεί σωστά αυτήν τη λειτουργία του και έτσι ο εγκέφαλος εκτίθεται στις τοξίνες αυτές με αποτέλεσμα την HE. Στην αιτιοπαθογένεια της HE παίζει ρόλο και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), αλλά και ουσίες με δράση παρόμοια με αυτήν του GABA.<sup>2,3,5,15,17,24,28</sup> Σε όσα πάσχουν από χρόνια ηπατικό νόσημα, η δράση των μικρών ποσοτήτων GABA που υπάρχουν φυσιολογικά στον εγκέφαλο ως νευροδιαβιβαστές, ενισχύεται από ουσίες με δράση παρόμοια με αυτήν του GABA, που προέρχονται από το έντερο και το αίμα της πυλαίας φλέβας, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής ισορροπίας των διεγερτικών και κατασταλτικών νευροδιαβιβαστών. Σε σκύλους και γάτες με ηπατική νόσο, παρατηρείται αύξηση του αριθμού των υποδοχέων του GABA στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Στους GABA-υποδοχείς δρουν και οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, γι' αυτό και ζώα με σοβαρή ηπατική νόσο συχνά εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε αυτά τα φάρμακα. Στα ζώα με HE πρέπει να αποφεύγεται, αν αυτό είναι δυνατό, η γενική αναισθησία. Όμως, στους σκύλους με αναστόμωση της πυλαίας φλέβας (οι οποίοι συχνά εμφανίζουν συμπτώματα HE), απαιτείται χορήγηση αναισθησίας και χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία.<sup>2,3,5,11,15,24,28</sup>

Ζώα με HE πρέπει να λαμβάνουν προεγχειρητικά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή: δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, λακτουλόζη, κλύσματα και αντιβιοτικά δραστικά εναντίον Gram (-) εντερικών βακτηρίων. Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων μέσω της μείωσης της παραγωγής της αμμωνίας και άλλων τοξινών. Είναι πιθανό να πρέπει να χορηγηθούν και αντι-επιληπτικά φάρμακα, όπως η λεβετιρακετάμη, προκειμένου να ελεγχθεί πιθανή επιληπτική δραστηριότητα τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά.<sup>3,5,24,28</sup>

In human medicine, the presence of: 1) hypoalbuminemia, 2) clinical signs of hepatic encephalopathy, 3) ascites and 4) icterus, is considered to be a compromising parameter which, when present, results in classifying a case into the high risk category.<sup>27</sup> It is clear that proper preparations are vital prior to anaesthesia in a case with severe liver disease. Therefore, during the preanaesthetic period, every effort must be made so that any underlying disorders stemming from the hepatic dysfunction may be controlled, because they could negatively affect the outcome of anaesthesia and surgery.<sup>28</sup>

Such disorders include:

*Hepatic encephalopathy* (HE). It is common in dogs with portosystemic shunts. Severity of clinical signs may vary from mild depression to a nearly comatose state. In normal animals, ammonia produced by bacterial breakdown of aminoacids and toxins which are absorbed by the intestine are both retained in the liver and, therefore, they do not enter the systemic circulation. In animals with severe hepatic dysfunction, however, the liver no longer performs this function correctly, thus exposing the brain to these toxins resulting in HE. In the aetiopathogenesis of HE, γ-aminobutyric acid (GABA), as well as substances with an effect similar to GABA also play a role.<sup>2,3,5,15,17,24,28</sup> In cases with chronic liver disease, the effect of small amounts of GABA, which can normally be found in the brain as neurotransmitters, is amplified by agents with an effect similar to GABA, which originate from the intestine and portal blood, resulting in the disruption of normal balance of excitatory and inhibitory neurotransmitters. In dogs and cats with hepatic disease, there is an increase in the number of GABA receptors in the central nervous system (CNS). Benzodiazepines and barbiturates potentiate GABA-receptors, and this is the reason why animals with severe liver disease usually manifest an increased sensitivity to these drugs. In animals with HE, general anaesthesia should be avoided, if possible. However, in dogs with portosystemic shunts (which usually present with clinical signs of HE), general anaesthesia is required as part of surgical treatment.<sup>2,3,5,11,15,24,28</sup>

Animals with HE should receive proper medical treatment prior to surgery: low protein diet, lactulose, enemas and antibiotics effective against Gram (-) enteric bacteria. The purpose of the treatment is controlling clinical signs through a reduction in ammonia and other toxin production. It is likely that antiepileptic medications might be needed, such as levetiracetam, in order to manage epileptic activity prior to as well as post-surgery.<sup>3,5,24,28</sup>

*Hypoalbuminemia* (reduced production by the

Η *υπολευκωματιναιμία* (μειωμένη παραγωγή από το ήπαρ, απώλεια λόγω αιμορραγικής διάθεσης). Έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του μη συνδεδεμένου με πρωτεΐνες του πλάσματος (και άρα ενεργού) αναισθητικού φαρμάκου. Κάτι τέτοιο έχει ιδιαίτερη σημασία για φάρμακα με υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως τα βαρβιτουρικά, η διαζεπάμη και τα οπιοειδή και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, αν χρησιμοποιηθούν οι δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως σε μη ηπατοπαθή ζώα. Αν χρησιμοποιηθούν τέτοια φάρμακα, πρέπει να μειωθεί η δόση τους.

Ενδεχόμενες *απώλειες σε υγρά* και διαταραχές στη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών λόγω εμέτων ή/και διάρροιας πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση υγρών προεγχειρητικά. Συχνά μπορεί να απαιτείται η χορήγηση υγρών και για την αύξηση του όγκου του αίματος και διεγχειρητικά. Επειδή τα ηπατοπαθή ζώα είναι συχνά υπαλβουμιναιμικά, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων, γιατί χορήγησή τους σε μεγάλους όγκους μπορεί να επιδεινώσει την υπολευκωματιναιμία. Όταν η συγκέντρωση των λευκωματινών είναι κάτω από  $1,5 \text{ g dl}^{-1}$ , η κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος θεωρείται μειωμένη. Η χορήγηση κολλοειδών (αίμα, πλάσμα, διαλύματα αμύλου, ζελατίνης ή δεξτράνης) ( $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) σε συνδυασμό με κρυσταλλοειδή μπορεί να αποτελεί την ενδεδειγμένη λύση σε τέτοιες περιπτώσεις. Ανησυχίες που έχουν εκφραστεί στο παρελθόν σε σχέση με την πιθανή συσσώρευση γαλακτικών μετά από χορήγηση ορού Lactated Ringer's λόγω αδυναμίας μεταβολισμού τους σε διττανθρακικά στα ηπατοπαθή ζώα φαίνεται ότι δεν έχουν κλινική βάση.<sup>28</sup> Τα κολλοειδή αυξάνουν τον όγκο του αίματος, υποστηρίζουν την κολλοειδωσμοτική πίεση και αναπληρώνουν ενδεχόμενες ελλείψεις σε παράγοντες πήξης στην περίπτωση που χορηγείται αίμα, φρέσκο πλάσμα ή φρεσκο-κατεψυγμένο πλάσμα. Στην περίπτωση που διενεργηθεί μετάγγιση αίματος (π.χ. λόγω αναιμίας), πρέπει να χορηγηθεί σχετικά φρέσκο αίμα (όχι παλαιότερο της μίας εβδομάδας), γιατί στο συντηρημένο αίμα αυξάνονται οι συγκεντρώσεις αμμωνίας σε συνάρτηση με τον χρόνο αποθήκευσής του.<sup>3,5,11,14</sup>

Ο *ασκίτης*. Αν διαπιστωθεί μεγάλη ποσότητα ασκίτικου υγρού, θα πρέπει προεγχειρητικά να αφαιρεθεί με παρακέντηση. Η ποσότητα που θα αφαιρεθεί πρέπει να είναι τουλάχιστον τέτοια ώστε να μην παρεμποδίζεται η έκπτυξη των πνευμόνων και η αναπνευστική λειτουργία.<sup>5,11</sup>

Η *διαταραχή της συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών*. Μπορεί να παρατηρηθεί υποκαλιαιμία (απώλειες με έμετο, διάρροια, διούρηση). Σε τέτοια περίπτωση, πρέπει να χορηγηθεί κάλιο με ρυθμό που δε θα ξεπερνά τα  $0,5 \text{ mEq kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ .<sup>5,11</sup>

Η *διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος*. Οι παράγοντες πήξης (εκτός από τον VIII) παράγονται στο ήπαρ και, συνεπώς, σε ηπατοπαθή σκύλους και γάτες η σύνθεσή τους πιθανώς να είναι μειωμένη. Επιπλέον, οι παράγοντες πήξης II, VII, IX, X καθίστανται λειτουργικοί ύστερα από ενεργοποίησή τους στο ήπαρ με συμμετοχή της βιταμίνης Κ. Σε περίπτωση χολοστατικού νοσήματος, όμως, η απορρόφηση των λιποδιαλυτών

liver, loss due to coagulation disorders). It results in increased plasma levels of non-protein bound (therefore active) anaesthetic agent. This is particularly important for drugs with high plasma protein binding, such as barbiturates, diazepam, and opioids, and it can lead to side effects, if standard doses, intended for animals without liver disease, are used. If such agents are used, their dose must be reduced.

Any possible *fluid losses and electrolyte disorders* due to vomiting and/or diarrhoea should be managed prior to surgery by fluid administration. Often fluids may be required in order to increase blood volume during surgery. Because animals with liver disease are usually hypoalbuminemic, particular care should be given to the infusion of crystalloids, because large volumes may exacerbate hypoalbuminemia. When albumin concentration is reduced to values under  $1.5 \text{ g dl}^{-1}$ , the colloid osmotic pressure of plasma is expected to decrease as well. The use of colloids (blood, plasma, starch solutions, gelatin or dextran) ( $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) combined with crystalloids may be the indicated solution in such cases. Concerns expressed in the past regarding the increase of lactate after Lactated Ringer's infusion due to inability to metabolise lactate to bicarbonate in animals with liver disorders, seem not to have clinical substantiation.<sup>28</sup> Colloids increase plasma volume, support colloid osmotic pressure and make up for any deficiency in coagulation factors in cases where blood, fresh plasma or fresh-frozen plasma are used. In cases where blood transfusion is needed (e.g. due to anaemia), relatively fresh blood should be used (no more than one week old), because the levels of ammonia increase during storage in preserved blood.<sup>3,5,11,14</sup>

*Ascites*. If copious amounts of abdominal fluid are noted, it should be removed prior to surgery via abdominocentesis. Enough fluid should be drained to facilitate lung expansion and respiratory function.<sup>5,11</sup>

*Electrolyte disorders*. Hypokalaemia may be observed (losses with vomiting, diarrhoea, urination). In such cases, potassium should be infused at a rate no higher than  $0.5 \text{ mEq kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ .<sup>5,11</sup>

*Coagulation disorders*. Coagulation factors (other than VIII) are produced in the liver, therefore in dogs and cats with liver disease, it is likely that coagulation factor synthesis is reduced. Moreover, coagulation factors II, VII, IX, X become functional after activation in the liver with the contribution of vitamin K. In cases of cholestatic liver disease, however, the absorption of fat-soluble vitamins, such as vitamin K may be inadequate. For this reason, prothrombin time should be evaluated prior to surgery. Some clinicians choose to inject vitamin K for 24-48 hours. In case

βιταμινών, όπως η βιταμίνη Κ μπορεί να είναι ελλειπής. Για αυτό, πρέπει να ελέγχεται ο χρόνος προθρομβίνης προεγχειρητικά. Κάποιοι κτηνίατροι επιλέγουν τη χορήγηση βιταμίνης Κ παρεντερικά για 24-48 ώρες. Αν η χειρουργική επέμβαση είναι επείγουσα, μπορεί να χορηγηθεί πλάσμα ή φρεσκο-κατεψυγμένο πλάσμα που αναπληρώνει τους περισσότερους παράγοντες πήξης.<sup>3,5,15</sup>

Σε ό,τι αφορά το αναισθητικό πρωτόκολλο που θα χρησιμοποιηθεί σε ένα σκύλο ή γάτα με ηπατική δυσλειτουργία, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να αποφεύγονται φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός και η απέκκριση βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ηπατική λειτουργία. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, η δοσολογία πρέπει να τροποποιείται κατάλληλα, καθώς, τα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην περι-αναισθητική περίοδο έχουν αυξημένη δράση, όταν χορηγούνται σε ηπατοπαθή ζώα. Αυτό οφείλεται στην υπαλβουμιναιμία, τη μείωση της αιματικής ροής στο ήπαρ και το μειωμένο μεταβολισμό των φαρμάκων στο ήπαρ, αλλά και στην αύξηση του αριθμού των κεντρικών GABA-υποδοχέων.

Η υπαλβουμιναιμία επηρεάζει τη σύνδεση των περισσότερων αναισθητικών φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με συνέπεια να αυξάνεται η ποσότητα του ελεύθερου ή ενεργού φαρμάκου (σχετική υπερδοσία). Η αιματική ροή στο ήπαρ είναι συχνά μειωμένη σε ηπατοπαθή ζώα, λόγω π.χ. πυλαίας υπέρτασης ή αναστόμωσης της πυλαίας φλέβας, και αυτό αναπόφευκτα οδηγεί σε μειωμένη δέσμευση φαρμάκων από το ήπαρ. Όμως, εκτός από τη δέσμευση των φαρμάκων από το ήπαρ που μπορεί να είναι μειωμένη, είναι πιθανώς μειωμένη και η ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει και να απενεργοποιεί τα χορηγούμενα φάρμακα που τελικά φτάνουν σε αυτό. Τέλος, σε ζώα με ηπατικά νοσήματα έχει διαπιστωθεί αύξηση του αριθμού των κεντρικών GABA-υποδοχέων, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία σε φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, τα οποία δρουν στους υποδοχείς αυτούς.<sup>3,5,15</sup>

Η επιλογή των φαρμάκων που θα περιληφθούν στο αναισθητικό πρωτόκολλο πρέπει να είναι προσεκτική και να γίνεται με βάση τις φαρμακολογικές ιδιότητες, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη φαρμακοκινητική τους. Συγκεκριμένα, προτιμούνται φάρμακα που έχουν σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής, των οποίων ο τερματισμός της αναισθητικής δράσης βασίζεται σε μηχανισμό άλλον από εκείνον του ηπατικού μεταβολισμού και τα οποία είναι αναστρέψιμα με χρήση ανταγωνιστών.<sup>37</sup>

Πιο συγκεκριμένα, οι *φαινοθειαζίνες* προκαλούν υπόταση, έχουν μεγάλη διάρκεια δράσης και η δράση τους αναμένεται να είναι ακόμα πιο παρατεταμένη σε ηπατοπαθείς σκύλους και γάτες. Προτείνεται να αποφεύγονται.<sup>28,37</sup> Επίσης, δεν προτείνεται η χρήση  $\alpha_2$ -αγωνιστών, λόγω της έντονης καταστολής του κυκλοφορικού συστήματος που προκαλούν και της πιθανής διακύβευσης της αιματικής ροής και της παροχής οξυγόνου σε διάφορα όργανα.<sup>37</sup> Αν χρησιμοποιηθούν, πρέπει να χορηγηθούν σε μικρές δόσεις ενώ στην περίπτωση εκδήλωσης σοβαρών παρενεργειών από το κυκλοφορικό, η δράση τους μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση ατιπαμεζόλης.<sup>28</sup> Σε ό,τι αφορά τις *βενζοδιαζεπίνες*, επειδή έχει φανεί ότι ενδογενείς ουσίες με

of emergency surgery, plasma or fresh-frozen plasma can be infused, because these supplement most of the coagulation factors.<sup>3,5,15</sup>

Regarding the selected anaesthetic protocol for dogs or cats with hepatic dysfunction, every effort must be made to avoid drugs mostly dependent on hepatic metabolism and elimination. If this is not possible, then the dose must be properly modified, because CNS depressants that are used in the peri-anaesthetic setting have an exaggerated effect when administered to animals with hepatic dysfunction. The latter occurs due to hypoalbuminemia, reduced hepatic perfusion and reduced hepatic metabolism of the anaesthetic agent, as well as the increased number of central GABA-receptors.

Hypoalbuminaemia affects plasma protein binding of most anaesthetic agents, resulting in increasing amounts of free or active drug (relative overdose). Hepatic perfusion is usually reduced in animals with liver disease due to e.g. portal vein hypertension or portosystemic shunt, and this inevitably results in reduced drug absorption by the liver. However, other than reduced drug retention, hepatic metabolism and elimination of drugs that manage to reach the organ can also be reduced. Finally, in animals with liver disease an increase in central GABA-receptors has been observed, resulting in exaggerated sensitivity to agents like benzodiazepines and barbiturates, which potentiate such receptors.<sup>3,5,15</sup>

The selection of agents to be included in the anaesthetic protocol should be meticulous and based on their pharmacological properties, side effects and pharmacokinetics. In particular, the preferred drugs should have a short half-life, the termination of their anaesthetic effect should rely on a mechanism other than hepatic metabolism, and they should be reversible by antagonist drugs.<sup>37</sup>

More specifically, *phenothiazines* can result in hypotension, have a prolonged duration of action and their effect is expected to be even more prolonged in dogs and cats with liver disease. It is best to avoid these agents entirely.<sup>28,37</sup> Also, the use of  $\alpha_2$ -agonists is not recommended due to severe circulatory depression and likely compromise of blood flow and oxygen provision in various organs.<sup>37</sup> If they need to be used, small doses are preferred; in case of severe circulatory side effects, their effect can be reversed with atipamezole.<sup>28</sup> Regarding *benzodiazepines*, because substances with an effect similar to benzodiazepines have been implicated in the aetiopathogenesis of HE, most authors consider that they can exacerbate HE and therefore they do not recommend benzodiazepine use.<sup>2,3,15,28,37</sup>

δράση παρόμοια με αυτή των βενζοδιαζεπινών εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της ΗΕ, οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι η χρήση τους μπορεί να επιδεινώσει την ΗΕ και δε συνιστούν τη χορήγησή τους.<sup>2,3,15,28,37</sup>

Τα *οπιοειδή*, παρά το ότι μεταβολίζονται στο ήπαρ, θεωρούνται καλή επιλογή για ασθενείς με ηπατικό νόσημα, καθώς φαίνεται να έχουν ελάχιστες ή καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με το ήπαρ. Η δράση τους μπορεί να είναι αυξημένη και παρατεταμένη σε ηπατοπαθή ζώα, όμως, αποτελεί πλεονέκτημα η δυνατότητα αναστροφής της δράσης τους με χρήση ναλοξόνης (0,04 mg kg<sup>-1</sup>) αν αυτό κρίνεται σκόπιμο. Οι επιπτώσεις τους στο κυκλοφορικό σύστημα είναι ελάχιστες και η βραδυκαρδία που μπορεί να παρατηρηθεί αντιμετωπίζεται εύκολα με τη χορήγηση αντιχολινεργικών. Οι αγωνιστές/ανταγωνιστές, όπως η βουτορφανόλη (0,2 mg kg<sup>-1</sup>) φαίνεται να προκαλούν μικρότερου βαθμού καταστολή του αναπνευστικού, σε σχέση με τους αμιγείς μ-αγωνιστές. Καλές επιλογές, πάντως, αποτελούν και η μορφίνη (0,1-0,2 mg kg<sup>-1</sup>), αλλά και η πεθιδίνη (3-4 mg kg<sup>-1</sup>). Η ασφάλεια που παρέχουν τα φάρμακα αυτά, η δυνατότητα χορήγησης ανταγωνιστών, η ήπια ηρέμηση και η ισχυρή αναλγησία που προκαλούν τα καθιστούν πολύ χρήσιμα σε ζώα με ηπατική νόσο.<sup>3,5,11,15,28,37</sup>

Ιδιαίτερα πρέπει να σημειωθεί η επιλογή της *ρεμφεντανίλης* για διεγχειρητική (και μετεγχειρητική) συνεχή στάγδην χορήγηση.<sup>28</sup> Πρόκειται για ένα πολύ σύντομης διάρκειας δράσης ισχυρό οπιοειδές, του οποίου ο τερματισμός δράσης δεν εξαρτάται καθόλου από την ηπατική λειτουργία, αλλά επέρχεται λόγω μεταβολισμού από εστεράσες του αίματος και των ιστών.<sup>19</sup> Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε βαριά ηπατοπαθείς ανθρώπους (π.χ. για μεταμόσχευση ήπατος)<sup>23</sup> και έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς προβλήματα και σε ηπατοπαθείς σκύλους.<sup>1</sup>

Η χρήση *θειοβαρβιτουρικών* για την αναισθησία ζώων με ηπατικά νοσήματα θα πρέπει να αποφεύγεται. Παρόλα αυτά, η χορήγηση μίας μόνο δόσης θειοπεντόνης για την επίτευξη διασωλήνωσης δεν αντενδείκνυται απόλυτα, γιατί η ανακατανομή του φαρμάκου από τον εγκέφαλο στους ιστούς με μικρότερη αιμάτωση τερματίζει την αναισθητική δράση της. Σε καμία περίπτωση, όμως, δε θα πρέπει να επιχειρηθεί διατήρηση της αναισθησίας με επαναλαμβανόμενες δόσεις θειοβαρβιτουρικών, καθώς η ηπατική νόσος επηρεάζει το βάθος και τη διάρκεια της αναισθησίας με θειοβαρβιτουρικά, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του Κ.Ν.Σ. και της μειωμένης σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (υπολευκωματιναίμια).<sup>3,5,11,15,37</sup> Η χορήγηση θειοπεντόνης ακόμα και για εγκατάσταση και μόνο της αναισθησίας μπορεί να αποφευχθεί σήμερα, καθώς υπάρχουν στα χέρια του κτηνιάτρου πιο ασφαλείς επιλογές για την εγκατάσταση της αναισθησίας σε ηπατοπαθή ασθενείς, όπως η προποφόλη και το ισοφλουράνιο.

Βασικό πλεονέκτημα της *προποφόλης* είναι ο ταχύτατος μεταβολισμός της στο ήπαρ, ο οποίος βασίζεται στη σύνδεσή της με γλυκουρονικό (βιομετασχηματισμός). Αυτός ο μηχανισμός φαίνεται πως δεν επηρεάζεται σημαντικά (συγκριτικά με άλλες μεταβολικές διαδικασίες) σε ηπατοπαθή σκύλους και παραμένει

Even though *opioids* undergo hepatic metabolism, they are considered a good choice for animal patients with liver disease, because they seem to have minimal or no side effects to the liver. Their effect can be exaggerated or prolonged in animals with liver disease, however the option of reversing their effect with naloxone (0.04 mg kg<sup>-1</sup>), if deemed necessary, is an advantage. The circulatory sequelae are minimal and potential bradycardia can be easily managed with anticholinergic drugs. Agonist/antagonists such as butorphanol (0.2 mg kg<sup>-1</sup>) apparently cause less severe respiratory depression than pure μ-agonists. Satisfactory options, though, also include morphine (0.1-0.2 mg kg<sup>-1</sup>), and pethidine (3-4 mg kg<sup>-1</sup>). The safety of these drugs, the availability of antagonists, the mild sedation and powerful analgesia render them very useful in animals with hepatic disease.<sup>3,5,11,15,28,37</sup>

*Remifentanyl* is a noteworthy option for perioperative (and postoperative) constant rate infusion.<sup>28</sup> This is a potent short-acting opioid which does not depend on hepatic function for the termination of its effect, as it is metabolised by esterase enzymes in the blood and tissues.<sup>19</sup> This agent can be used in patients with end-stage liver disease (e.g. for liver transplantation)<sup>23</sup> and it has been used without problems in dogs with liver disease as well.<sup>1</sup>

The use of *thiobarbiturates* in order to anaesthetise animals with liver disorders should be avoided. Nevertheless, a single bolus of thiopentone for intubation is not absolutely contraindicated, because the redistribution of the agent from the brain to less perfused tissues terminates its anaesthetic effect. However, repeated doses of thiobarbiturates should not be used for the maintenance of anaesthesia, under any circumstances, considering that liver disease affects the depth and duration of anaesthesia with thiobarbiturates due to increased sensitivity of the CNS and reduced plasma protein binding (hypoalbuminemia) in such cases.<sup>3,5,11,15,37</sup> The use of thiopentone, even for induction purposes only, can be avoided nowadays, because there are safer options available for anaesthetic induction in patients with liver disease, such as propofol and isoflurane.

The main advantage of propofol is its swift hepatic metabolism, which is based on conjugation to glucuronic acid (biotransformation). This pathway seems not to be severely affected (compared to other metabolic processes) in dogs with liver disease and it remains functional until end-stage liver disease. Therefore, it is likely that agents with metabolism dependent on this pathway, such as propofol, are safer.<sup>15</sup> Furthermore, there may be extrahepatic sites for propofol elimination (lung, kidney),<sup>10,28</sup> because it

λειτουργικός μέχρι τα τελευταία στάδια της ηπατικής νόσου. Έτσι, φάρμακα όπως η προποφόλη των οποίων ο μεταβολισμός βασίζεται σε αυτή τη μεταβολική διαδικασία, πιθανώς είναι πιο ασφαλή.<sup>15</sup> Επίσης, υποστηρίζεται ότι μπορεί να υπάρχουν και εξωηπατικές θέσεις μεταβολισμού της προποφόλης (πνεύμονες, νεφροί),<sup>10,28</sup> καθώς έχει δείχθει ότι η κάθαρση της από το πλάσμα είναι μεγαλύτερη της αιματικής ροής στο ήπαρ. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ηπατοπαθείς γάτες, όμως, καθώς ο μηχανισμός απομάκρυνσης της προποφόλης είναι πιο αργός λόγω έλλειψης ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη γλυκουρονιδίωση της προποφόλης στη γάτα. Αν κριθεί ότι είναι αναγκαία η χορήγηση ενέσιμων αναισθητικών για την εγκατάσταση της αναισθησίας, η προποφόλη είναι μια λογική επιλογή.<sup>3,5,11,15</sup>

Η χρήση *ετομιδάτης* για εγκατάσταση της αναισθησίας εξασφαλίζει αξιοσημείωτη σταθερότητα των αιμοδυναμικών παραμέτρων με βάση τις οποίες συνήθως εκτιμάται η λειτουργία του κυκλοφορικού, με συνέπεια να μην προκαλείται μείωση της αιμάτωσης του ήπατος. Οι παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν από τη χορήγησή της (καταστολή της έκκρισης κορτικοστεροειδών, αιμόλυση λόγω του εκδόχου προπυλενική γλυκόλη), δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία όταν αυτή χρησιμοποιείται μόνο για εγκατάσταση της αναισθησίας. Η ετομιδάτη προτείνεται ως μια επιλογή για την εγκατάσταση της αναισθησίας σε ζώα με ηπατική νόσο.<sup>3,5,11,15,37</sup>

Η χορήγηση *κεταμίνης* πρέπει να αποφεύγεται, γιατί, ειδικά σε ασθενείς με HE, μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Συχνά συνδυάζεται με βενζοδιαζεπίνες, ώστε να αποφευχθούν πιθανές παρενέργειες, όμως και η χρήση αυτών των φαρμάκων σε ηπατοπαθείς γάτες μπορεί να εγκυμονεί κινδύνους. Η κεταμίνη, όπως και όλα τα άλλα ενέσιμα αναισθητικά, μεταβολίζεται στο ήπαρ και έτσι δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για διατήρηση της αναισθησίας. Αν χορηγηθεί για εγκατάσταση της αναισθησίας, προτιμάται η ενδοφλέβια οδός, έτσι ώστε να χορηγηθεί η ελάχιστη δυνατή δόση.<sup>3,5,11,15</sup>

Μια άλλη επιλογή για την εγκατάσταση της αναισθησίας αποτελεί και η *αλφαζαλόνη*. Η χρήση προποφόλης, όμως, φαίνεται να αποτελεί καλύτερη εναλλακτική, λόγω του πλεονεκτήματος που προσφέρει η γλυκουρονιδίωση ως μεταβολική οδός βιομετασχηματισμού της προποφόλης, αλλά και λόγω του πιθανού εξωηπατικού μεταβολισμού της.<sup>28</sup>

Σε ό,τι αφορά την **επίδραση των εισπνευστικών αναισθητικών στην ηπατική λειτουργία**, πρέπει να αναφερθεί ότι η αιματική ροή προς το ήπαρ προέρχεται από την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα. Η ηπατική αρτηρία παρέχει το 25% και η πυλαία φλέβα το 75% της ηπατικής αιματικής ροής, όμως η παροχή οξυγόνου επιτυγχάνεται κατά 45-50% μέσω του αίματος της ηπατικής αρτηρίας και κατά 50-55% μέσω εκείνου της πυλαίας φλέβας.<sup>15</sup> Η ρύθμιση της ροής του αίματος στην ηπατική αρτηρία γίνεται μέσω μηχανισμών που αντισταθμίζουν τις μεταβολές στη ροή του αίματος στην πυλαία φλέβα. Έτσι, η ολική αιματική ροή στο ήπαρ διατηρείται μέσα σε στενά όρια. Αυτός ο μηχανισμός ρύθμισης καταλύεται κατά τη βαθιά γενική αναισθησία. Όλα τα εισπνευστικά αναισθητικά, άλλα σε μικρότερο και άλλα σε

has been proven that propofol clearance from plasma exceeds hepatic perfusion. Special consideration should be given to cats with liver disease, however, due to slower propofol clearance in this species due to the relative lack of enzymes that are necessary for glucuronide conjugation. If intravenous anaesthetics are deemed necessary for the induction of anaesthesia, propofol is a reasonable option.<sup>3,5,11,15</sup>

The use of *etomidate* for induction ensures remarkable stability of standard haemodynamic monitoring parameters, consequently preserving hepatic perfusion. Potential side effects (suppression of corticosteroid release, haemolysis due to propylene glycol), do not seem to be of clinical significance when etomidate is used only for induction. Etomidate is suggested as an option for induction of anaesthesia in animals with liver disease.<sup>3,5,11,15,37</sup>

*Ketamine* should be avoided in patients with HE, because it can induce seizures. It is often combined with benzodiazepines in order to prevent the manifestation of side effects, however, use of these drugs also in cats with liver disease can be a considerable risk. Ketamine, like other injectable anaesthetics, is eliminated by the liver, therefore it should not be used for anaesthetic maintenance. If it is used during induction, the intravenous route is preferable, so that the minimal dose can be injected.<sup>3,5,11,15</sup>

Another option for induction of anaesthesia is *alphaxalone*. Propofol, however, seems to be a better alternative, due to the advantage of the biotransformation metabolic pathway of glucuronide conjugation and also due to its potential extrahepatic metabolism.<sup>28</sup>

Regarding the **effect of inhalational anaesthetics on hepatic function**, it should be noted that the hepatic blood supply stems from the hepatic artery and portal vein. The hepatic artery provides 25% and the portal vein 75% of hepatic blood flow, however, oxygen is supplied by 45-50% through the hepatic artery blood and by 50-55% through portal blood.<sup>15</sup> Control of blood flow through the hepatic artery is obtained through mechanisms that counteract changes in blood flow in the portal vein. Therefore, hepatic perfusion can be maintained with limited changes. This protective mechanism is suppressed during deep general anaesthesia. All of the inhalational anaesthetics may cause dose-dependent hypotension and reduced hepatic perfusion to varying extent. This may lead to a reduction in oxygen supply and hepatic cell necrosis. Any other factor that may result in a reduction in cardiac output or hypotension can also cause a reduction in hepatic perfusion, with the expected consequences. Among the inhalational anaesthetics, isoflurane (and the newer sevoflurane and desflurane) seems to least



μεγαλύτερο βαθμό, προκαλούν δόσο-εξαρτώμενη υπόταση και μείωση της ηπατικής αιματικής ροής. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της παροχής οξυγόνου και ηπατοκυτταρική βλάβη. Εξάλλου, και οποιοσδήποτε άλλος παράγοντας προκαλεί μείωση της καρδιακής παροχής ή υπόταση προκαλεί και μείωση της ροής αίματος στο ήπαρ, με τις ανάλογες συνέπειες. Από τα εισπνευστικά αναισθητικά, το ισοφλουράνιο (και τα νεότερα σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο) φαίνεται να επηρεάζουν λιγότερο την ηπατική αιματική ροή, ενώ το αλοθάνιο προκαλεί τη σημαντικότερη μείωση.<sup>3,5,7,9,11,15,16</sup>

Η χορήγηση αλοθανίου έχει συνδεθεί με πρόκληση ηπατοπάθειας (ηπατίτιδα από αλοθάνιο), λόγω διέγερσης ανοσολογικής αντίδρασης μετά τη σύνδεση του μεταβολίτη του αλοθανίου, τριφθοροξικό οξύ, με πρωτεΐνη του ήπατος. Στον άνθρωπο, η κατάσταση παρατηρείται σπάνια (1 σε κάθε 6000-10000 αναισθησίες). Στον σκύλο υπάρχουν αναφορές πρόκλησης ηπατίτιδας από αλοθάνιο.<sup>8</sup> Για τους λόγους αυτούς, είναι καλύτερο να αποφεύγεται η χορήγηση αλοθανίου σε ζώα με ηπατική νόσο και να προτιμάται το ισοφλουράνιο ή κάποιο από τα σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο.<sup>3,5,11,15</sup>

Όλα σχεδόν τα ενέσιμα αναισθητικά υφίστανται ηπατικό μεταβολισμό ή/και απέκκριση. Αντίθετα, τα εισπνευστικά αναισθητικά δε μεταβολίζονται σε σημαντικό βαθμό στο ήπαρ, με εξαίρεση το αλοθάνιο και το μεθοξυφλουράνιο. Η ελαχιστοποίηση της χρήσης ενέσιμων αναισθητικών φαρμάκων και η χορήγηση εισπνευστικών αναισθητικών για την εγκατάσταση και τη διατήρηση της αναισθησίας πρέπει να αποτελεί τον στόχο του κτηνιάτρου όταν καλείται να χορηγήσει αναισθησία σε ηπατοπαθή ζώα υψηλού κινδύνου.<sup>25</sup>

Η εξασφάλιση περιεγχειρητικής **αναλγησίας** σε ηπατοπαθείς σκύλους και γάτες μπορεί να γίνει με χορήγηση οπιοειδών (τα οποία μπορεί να έχουν περιληφθεί στην προαναισθητική φαρμακευτική αγωγή) ή με επισκληρίδια χορήγηση τοπικών αναισθητικών ή μορφίνης (χωρίς έκδοχα-συντηρητικά). Επισκληρίδια έγχυση πρέπει να επιχειρηθεί μόνο στην περίπτωση που έχουν αποκλειστεί ή διορθωθεί ενδεχόμενες διαταραχές του μηχανισμού πύξης. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική προσπέλαση του ήπατος γίνεται μετά από προομφαλική λαπαροτομή, η χρήση επισκληρίδιας αναισθησίας φαίνεται ότι παρέχει ικανοποιητικού βαθμού ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο. Εξάλλου, στο σκύλο έχει δείχθει ότι η επισκληρίδια έγχυση μορφίνης παρέχει αναλγησία και για επεμβάσεις ή επώδυνες καταστάσεις των πρόσθιων άκρων ή του θώρακα. Στην περίπτωση που ένα ζώο με ηπατική νόσο, πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση που δεν έχει σχέση με την ηπατοπάθεια, αν είναι δυνατό αυτή εκτελείται υπό τοπική αναισθησία. Για το σκοπό αυτό συνήθως απαιτείται η χορήγηση ηρεμιστικών. Ωστόσο, τα ζώα με ηπατική νόσο είναι πιθανό να έχουν μειωμένο επίπεδο συνείδησης κι έτσι να μην απαιτούνται μεγάλες δόσεις ηρεμιστικών.<sup>3,11,15</sup>

Σε περίπτωση που απαιτείται μυοχάλαση, πρέπει να επιλεγεί το *ατρακούριο* ή το *cis-ατρακούριο*, καθώς τα φάρμακα αυτά δε μεταβολίζονται στο ήπαρ, αλλά αποδομούνται στο πλάσμα με βάση τον *Hofmann elimination*, ο οποίος εξαρτάται μόνο από το pH και τη θερμοκρασία του πλάσματος. Μεταξύ των δύο, η

affect hepatic perfusion, whereas halothane results in the most severe reduction.<sup>3,5,7,9,11,15,16</sup>

Halothane has been implicated in hepatopathy (halothane-induced hepatitis), due to an immune-mediated response after the halothane metabolite, trifluoroacetylchloride, binds with hepatic proteins. In humans, this condition is rare (1 in every 6000-10000 anaesthesia cases). In dogs there have been reports of halothane-induced hepatitis.<sup>8</sup> For that reason, it is preferable to avoid halothane in animals with hepatic disorders, replacing it with isoflurane, sevoflurane or desflurane.<sup>3,5,11,15</sup>

Almost every injectable anaesthetic undergoes hepatic metabolism and/or elimination. In contrast, inhalational anaesthetics do not depend on the liver for elimination for the most part, except for halothane and methoxyflurane. When general anaesthesia is necessary in high risk animals with liver disease, the clinician's goal should be to avoid injectable anaesthetics and use inhalational agents for induction and maintenance of anaesthesia.<sup>25</sup>

Perioperative **analgesia** in dogs and cats with liver disease can be attained with opioids (which can be included in the preanaesthetic medication) or with the epidural injection of local anaesthetics or morphine (preservative-free). An epidural injection should be attempted only in cases in which coagulation disorders have been excluded or treated. Even though the surgical approach to the liver is via upper midline laparotomy, epidural anaesthesia may provide sufficient pain relief. It has been proven that epidural injection of morphine in dogs provides analgesia also for surgery or painful conditions in the front limbs or thorax. In cases of animals with liver disease in which surgery is necessary but unrelated to the liver disease, if possible the procedure should be performed under local anaesthesia. Sedatives are usually required for this purpose. However, animals with hepatic disorders may have a reduced level of consciousness therefore high doses of sedatives are usually not required.<sup>3,11,15</sup>

In cases in which muscular relaxation is needed, *atracurium* or *cis-atracurium* are preferable, considering that these drugs do not undergo hepatic metabolism. Instead, they are broken down in plasma based on *Hofmann elimination*, which depends only on plasma pH and temperature. Between the two, *cis-atracurium* is preferable because of the production of smaller amounts of the metabolite laudanosine, which is considered to be epileptogenic.<sup>28</sup>

The **monitoring of vital signs** of an animal with liver disease under general anaesthesia should be particularly meticulous. Ideally, it should be performed with the use of electronic multimodal monitoring equipment. The following factors should be moni-

χρήση του cis-ατρακούριου πλεονεκτεί καθώς συνεπάγεται την παραγωγή μικρότερων ποσοτήτων του μεταβολίτη λαβδανοσίνη που θεωρείται επιληπτογόνος.<sup>28</sup>

Ο έλεγχος των ζωτικών λειτουργιών (**monitoring**) ενός ηπατοπαθούς ζώου υπό γενική αναισθησία πρέπει να είναι ιδιαίτερα λεπτομερής και προσεκτικός. Ιδανικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικές πολυπαραγοντικές συσκευές παρακολούθησης των ζωτικών λειτουργιών και να παρακολουθούνται: το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η παλμική οξυμετρία, το καπνογράφημα, η κεντρική φλεβική πίεση, η αρτηριακή πίεση (άμεση ή έμμεση), η θερμοκρασία, τα αέρια αίματος, η παραγωγή ούρου, ο αιματοκρίτης, οι ολικές πρωτεΐνες, η γλυκόζη αίματος, η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών.<sup>3,15</sup> Παρόλα αυτά, και ο κλινικός έλεγχος των παραμέτρων που συνήθως εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας μπορεί να μειώσει σημαντικά την εμφάνιση επιπλοκών ή να προλάβει διάφορες αρνητικές επιπτώσεις. Επιπλέον, ιδιαίτερα χρήσιμα κρίνονται τα παρακάτω:

Η *αρτηριακή πίεση του αίματος* είναι σημαντικό να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, καθώς τα εισπνευστικά αναισθητικά, αλλά και άλλα αναισθητικά, προκαλούν μείωση της καρδιακής παροχής και, συνεπώς, της αιματικής ροής στο ήπαρ. Η μέση αρτηριακή πίεση του αίματος πρέπει να διατηρείται πάνω από 60 mmHg, με κατάλληλη προσαρμογή του βάθους της αναισθησίας και με χορήγηση κρυσταλλοειδών ή/και κολλοειδών διαλυμάτων (5-10 ml kg h<sup>-1</sup> ενδοφλεβίως).<sup>3,11</sup>

Η ομοιοστασία της *γλυκόζης* μπορεί να μην επηρεαστεί ακόμα και μετά από απώλεια του 80% της λειτουργικής μάζας του ήπατος, και επομένως η συγκέντρωση της γλυκόζης να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα. Παρόλα αυτά, ηπατοπαθείς ασθενείς που υποβάλλονται στο στρες της αναισθησίας και της επέμβασης μπορεί να εκδηλώσουν υπογλυκαιμία. Τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται μετά την εγκατάσταση της αναισθησίας και σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, αυτή πρέπει να αντιμετωπίζεται με άπαξ χορηγήσεις δεξτρόζης 35% ή με συνεχή στάγδην έγχυση διαλύματος δεξτρόζης 5%.<sup>3,11</sup>

Η *απώλεια αίματος* είναι πιο εκτεταμένη στην περίπτωση επεμβάσεων για τη διόρθωση ενδοηπατικών αναστομών της πυλαίας φλέβας. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αίμα για μετάγγιση από κατάλληλο δότη.<sup>3</sup>

Πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να αποφευχθεί ή να καταπολεμηθεί η *υποθερμία* με τη χρήση κατάλληλων θερμαντικών μέσων, καθώς έχει ως συνέπεια, εκτός άλλων, και τη μείωση του μεταβολισμού των φαρμάκων.<sup>5</sup>

Σχετικά με την υποστήριξη της *αναπνευστικής λειτουργίας*, δεν πρέπει να επιτραπεί ο υπεραερισμός και η υποκαπνία (ιδανική μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα PaCO<sub>2</sub> 40-42 mmHg). Αν εφαρμοστεί τεχνητός αερισμός, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση είναι πιθανό να μειώσει την επιστροφή αίματος στην καρδιά, την καρδιακή παροχή και τελικά την αιματική ροή στο ήπαρ. Επίσης, η υποκαπνία προκαλεί μείωση της ροής αίματος στην πυλαία φλέβα, ενώ η υποκαπνία και η συνεπακόλουθη αλκάλω-

τοred: electrocardiogram, pulse oximetry, capnogram, central venous pressure, arterial pressure (direct or indirect), temperature, blood gas analysis, urine production, haematocrit, total protein, blood glucose, and electrolyte levels.<sup>3,15</sup> Nevertheless, the standard monitoring of vital signs performed by a clinician during general anaesthesia can severely reduce the complication rate and prevent negative sequelae. Furthermore, the following are considered to be particularly useful:

It is important to monitor *arterial blood pressure* during general anaesthesia, because inhalational anaesthetics, as well as other anaesthetic agents, cause a reduction in cardiac output, and therefore a reduction in hepatic perfusion. Mean arterial pressure should be maintained above 60 mmHg, with appropriate titration of anaesthetic depth and infusion of crystalloids and/or colloid solutions [5-10 ml kg h<sup>-1</sup>, intravenously (IV)].<sup>3,11</sup>

*Glucose homeostasis* may not be affected even after 80% loss of hepatic function; therefore, glucose concentration could be maintained within normal levels even in such cases. Nevertheless, animals with liver disease which undergo the stress of anaesthesia and surgery may manifest hypoglycaemia. The levels of blood glucose should be monitored after the induction of anaesthesia and in case of hypoglycaemia, the latter should be managed with bolus infusions of dextrose 35% or with constant rate infusion of dextrose 5%.<sup>3,11</sup>

*Blood loss* is more extensive in cases of surgery intended to correct intrahepatic portal vein shunts. In such cases, blood obtained from an appropriate donor should be available for transfusion.<sup>3</sup>

Care should be given to avoid or manage *hypothermia* by use of proper heat-providing means, due to consequent reduced anaesthetic agent metabolism, among other issues.<sup>5</sup>

Regarding support of the *respiratory function*, hyperventilation and hypocapnia must be avoided (ideal partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaCO<sub>2</sub> should be 40-42 mmHg). If artificial ventilation is necessary, the fact that the increased intrathoracic pressure is likely to reduce venous return, cardiac preload, cardiac output and, finally, hepatic perfusion, should be taken into consideration. Furthermore, hypercapnia results in reduced blood flow in the portal vein, whereas hypocapnia and consequent alkalosis favour the conversion of nitrate into ammonia, which is aggravating for animals with hepatic encephalopathy.<sup>5,15</sup>

ση ευνοούν τη μετατροπή του αμμωνίου σε αμμωνία, κάτι που θεωρείται επιβαρυντικό για ζώα με ηπατική εγκεφαλοπάθεια.<sup>5,15</sup>

## Προτεινόμενο αναισθητικό πρωτόκολλο για ζώα με ηπατική νόσο

- Προαναισθητική αγωγή με οπιοειδή (μορφίνη 0,1-0,2 mg kg<sup>-1</sup> ενδομυϊκώς, πεθιδίνη 2-3 mg kg<sup>-1</sup> ενδομυϊκώς, βουτορφανόλη 0,1-0,2 mg kg<sup>-1</sup> ενδομυϊκώς, μεθαδόνη 0,2- 0,5 mg kg<sup>-1</sup> ενδομυϊκώς σε ήπιες ηπατοπάθειες) ή καθόλου προαναισθητική αγωγή. Αποφεύγονται οι βενζοδιαζεπίνες, οι φαινοθειαζίνες και οι α<sub>2</sub>-αγωνιστές.
- Χορήγηση Lactated Ringer's ή 0,9% NaCl ενδοφλεβίως με ρυθμό 5-10 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.
- Προ-οξυγόνωση με 100% οξυγόνο επί 5 λεπτά μέσω μάσκας και εγκατάσταση με μάσκα με χορήγηση ισοφλουρανίου (4-5%) σε οξυγόνο με ή χωρίς μικρές δόσεις προποφόλης.
- Αναλγησία με επισκληρίδια χορήγηση μορφίνης ή/και τοπικού αναισθητικού (αν έχουν αποκλειστεί ή διορθωθεί ενδεχόμενες διαταραχές του μηχανισμού πήξης).
- Διατήρηση με ισοφλουράνιο (1,5-2%) σε οξυγόνο.
- Προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών.
- Αποφυγή παραγόντων που έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην αιμάτωση του ήπατος: αποφυγή υπογκαιμίας και υπότασης με χορήγηση υγρών και κατάλληλη ρύθμιση του βάρους της αναισθησίας και αποφυγή υπεραερισμού.<sup>3,15,25</sup>

Η ενδελχής παρακολούθηση του ζώου με ηπατική νόσο που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να συνεχίζεται και κατά τον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο. Το βασικό μέλημα είναι ότι ο μειωμένος μεταβολισμός των φαρμάκων που υπόκεινται σε ηπατικό μεταβολισμό πιθανώς θα παρατείνει την ανάνηψη. Παρά το ότι αυτή η παράταση συχνά είναι αναπόφευκτη, τα ζώα θα πρέπει να υποστηρίζονται (οξυγόνο, υγρά iv, θέρμανση) μέχρι την πλήρη ανάνησή τους. Κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, είναι πιθανό να χρειαστεί η χορήγηση γλυκόζης.<sup>5</sup>

## Ιδιαιτερότητες που αφορούν ζώα με αναστόμωση της πυλαίας φλέβας

Πρόκειται συνήθως για σκύλους νεαρής ηλικίας (συγγενής αναστόμωση) με υποπλασμένο ήπαρ. Στα ζώα αυτά συχνά παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αμμωνίας, μειωμένη βιοσύνθεση πρωτεϊνών, διαταραχές του μηχανισμού πήξης, της οξεοβασικής ισορροπίας και της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος. Ασθενείς με τέτοιες διαταραχές πρέπει να θεωρούνται περιστατικά υψηλού κινδύνου.<sup>15,25,26</sup> Σε σκύλους με πύλαιο-συστηματική αναστόμωση έχει μεγάλη σημασία να εφαρμοστεί η κατάλληλη προαναισθητική προετοιμασία (αντιμετώπιση HE, διαταραχών πήξης, ασκίτη). Όλα όσα έχουν προαναφερθεί για τα ζώα με σοβαρή ηπατική νόσο ισχύουν και στην περίπτωση αυτή. Επιπλέον, πρέπει να χορηγείται φαρμακευτική αγωγή

## Suggested anaesthetic protocol for animals with liver disease

- Preanaesthetic medication: opioids (morphine 0.1-0.2 mg kg<sup>-1</sup>, intramuscularly (IM), pethidine 2-3 mg kg<sup>-1</sup> IM, butorphanol 0.1-0.2 mg kg<sup>-1</sup> IM, methadone 0.2-0.5 mg kg<sup>-1</sup> IM in mild hepatopathies) or no premedication. Benzodiazepines, phenothiazines and α<sub>2</sub>-agonists are best avoided.
- Lactated Ringer's or 0.9% NaCl IV are infused at a rate of 5-10 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>.
- Pre-oxygenation with 100% oxygen for 5 minutes via face mask and induction of anaesthesia with isoflurane via face mask (4-5%) in oxygen with or without small doses of propofol.
- Analgesia with epidural injection of morphine and/or local anaesthetic (provided that coagulation disorders have been excluded or treated).
- Maintenance of anaesthesia with isoflurane (1.5-2%) with oxygen.
- Meticulous monitoring of vital signs.
- Factors with negative effects on liver perfusion should be avoided: hypovolaemia and hypotension should be managed with fluids, anaesthetic depth should be properly adjusted and hyperventilation should be avoided.<sup>3,15,25</sup>

Extensive monitoring of the animal with hepatic disease that undergoes surgery should continue during the immediate postoperative period. The risk is that reduced liver metabolism of agents that require liver metabolism will probably prolong the recovery period. Even though this prolongation is often unavoidable, the patient should be supported (oxygen, IV fluids, warming) until recovery is complete. During the recovery period, administration of glucose may be necessary.<sup>5</sup>

## Specific aspects of anaesthesia in dogs with portosystemic shunts

The patients are usually young dogs (congenital shunt) with hepatic hypoplasia. In such dogs increased ammonia levels are usually observed, as well as reduced protein synthesis, coagulation disorders, acid-base disorders, and blood glucose level abnormalities. Cases with such disorders should be classified as high risk patients.<sup>15,25,26</sup> In dogs with portosystemic shunts the proper preanaesthetic preparation is of utmost importance (management of HE, coagulation disorders, ascites). Everything that has been already discussed for dogs with severe liver disease also applies in such cases. Furthermore, medical treatment including a diet with reduced protein content should be administered

η οποία περιλαμβάνει δίαιτα με μειωμένη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, λακτουλόζη, κλύσματα, αντιβιοτικά (για μείωση της παραγωγής  $\text{NH}_3$  και άλλων τοξινών), πιθανώς και λεβητιρακετάμη για να εμποδίσει ενδεχόμενη επιληπτική δραστηριότητα. Η φαρμακευτική και η διατροφική αγωγή που εφαρμόζονται σε αυτά τα ζώα προεγχειρητικά πρέπει να συνεχίσει να εφαρμόζεται και μετεγχειρητικά. Ειδικά αν υπάρχει ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση λεβητιρακετάμης ( $20 \text{ mg kg}^{-1}$  από το στόμα κάθε 8h, από 24h πριν την επέμβαση) με συνέχιση της χορήγησης και μετεγχειρητικά, έχει ως αποτέλεσμα τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, αλλά και τη μείωση της θνησιμότητας.<sup>8</sup>

Επειδή οι αιμορραγίες είναι συχνές στην περίπτωση της απολίνωσης ενδο-ηπατικών αναστομώνσεων, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αίμα, όχι παλαιότερο της μίας εβδομάδας.<sup>3</sup>

Στον άμεσο μετεγχειρητικό χρόνο μετά από επέμβαση για την απολίνωση πυλαίο-συστηματικής αναστόμωσης μπορεί να προκληθεί πυλαία υπέρταση η οποία εκδηλώνεται με δυσφορία του ζώου εντοπισμένη στην κοιλιακή κοιλότητα, ασκίτη, έμετο, διάρροια. Στον σκύλο, η φυσιολογική πίεση στην πυλαία φλέβα είναι  $8-13 \text{ cmH}_2\text{O}$ , ενώ σε ζώα με πυλαίο-συστηματική αναστόμωση συνήθως είναι χαμηλότερη. Μετά από χειρουργική διόρθωση της αναστόμωσης, η πυλαία πίεση δεν πρέπει να αυξάνεται κατά περισσότερο από  $9-10 \text{ cmH}_2\text{O}$  σε σχέση με τη μέτρηση πριν την απολίνωση και όχι πάνω από  $20-23 \text{ cmH}_2\text{O}$  ως απόλυτη τιμή. Η διεγχειρητική μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης μπορεί να βοηθήσει να προβλεφθεί η μετεγχειρητική πυλαία υπέρταση. Συγκεκριμένα, η κεντρική φλεβική πίεση που μετράτε 3 λεπτά μετά την απολίνωση δεν πρέπει να είναι μειωμένη κατά περισσότερο από  $1 \text{ cmH}_2\text{O}$  σε σχέση με τη μέτρηση πριν την απολίνωση προκειμένου να αποφευχθεί η πυλαία υπέρταση.<sup>35,36</sup>

## Βιοψία ήπατος

Για την εκτέλεση διαδερμικής βιοψίας ήπατος μπορούν να χρησιμοποιηθούν φάρμακα με σύντομη διάρκεια δράσης που εξασφαλίζουν αναλγησία και αναισθησία για να πραγματοποιηθεί απρόσκοπτα η διαδικασία. Ένας συνδυασμός που χρησιμοποιείται συχνά για το σκοπό αυτό είναι η φεντανύλη ( $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  ενδοφλεβίως) μαζί με προποφόλη ( $1-2 \text{ mg kg}^{-1}$  ενδοφλεβίως). Σε σταθεροποιημένους ασθενείς μπορεί ακόμα να χρησιμοποιηθεί η δεξμεδετομιδίνη ( $2-3 \mu\text{g kg}^{-1}$  ενδοφλεβίως) ακολουθούμενη από χορήγηση προποφόλης. Η δράση της δεξμεδετομιδίνης αναστρέφεται μετά το τέλος της διαδικασίας με χορήγηση ατιπαμεζόλης. Τα ζώα πρέπει μετεγχειρητικά να παρακολουθούνται για ενδεχόμενη αιμορραγία στην κοιλιακή κοιλότητα.<sup>28</sup>

Αν η βιοψία εκτελείται στα πλαίσια χειρουργικής επέμβασης λαπαροτομής, χρησιμοποιείται κατάλληλο, τροποποιημένο αναισθητικό πρωτόκολλο σύμφωνα με όσα ήδη αναφέρθηκαν παραπάνω για ηπατοπαθή ζώα.

with lactulose, enemas, and antibiotics (in order to reduce the production of  $\text{NH}_3$  and other toxins), and possibly levetiracetam in order to prevent any epileptic activity. Medical and dietary treatment administered to these animals prior to surgery should be continued post-operatively. Specifically, if there is a history of seizures, it has been shown that levetiracetam ( $20 \text{ mg kg}^{-1}$  per os q8h beginning 24 h prior to surgery) continued post-operatively, results in control of the epileptic activity and reduced mortality.<sup>8</sup>

Because abdominal bleeding is common in cases of ligation of intrahepatic shunts, blood for transfusion should be available (obtained no longer than one week prior to surgery).<sup>3</sup>

In the immediate postoperative period following portosystemic shunt ligation, portal hypertension may ensue, which manifests with abdominal pain, ascites, vomiting and diarrhoea. In dogs, the normal portal vein pressure is  $8-13 \text{ cmH}_2\text{O}$ , whereas in animals with portosystemic shunts it is usually lower. After surgical ligation of the shunt, portal pressure should not increase by more than  $9-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ , compared to the pressure measured prior to ligation and it should not be above  $20-23 \text{ cmH}_2\text{O}$  as an absolute number. Perioperative measurement of central venous pressure may assist in predicting postoperative portal hypertension. More specifically, central venous pressure measured 3 minutes post ligation should not be lower by more than  $1 \text{ cmH}_2\text{O}$  compared to its value prior to ligation in order to avoid portal hypertension.<sup>35,36</sup>

## Liver biopsy

In order to perform an ultrasound-guided liver biopsy, short-acting drugs which ensure analgesia and anaesthesia can be used, so that the procedure can be completed unimpeded. A combination often used for this purpose is fentanyl ( $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV) with propofol ( $1-2 \text{ mg kg}^{-1}$  IV). In stabilised cases even dexmedetomidine can be used ( $2-3 \mu\text{g kg}^{-1}$  IV), followed by the administration of propofol. The effect of dexmedetomidine is reversed at the end of the procedure by administration of atipamezole. The animals should be monitored postoperatively for bleeding in the abdominal cavity.<sup>28</sup>

If liver biopsy is performed via laparotomy, the appropriately modified anaesthetic protocol is selected according to what has already been previously discussed for animals with liver disease.

## Ηπατική λιποείδωση της γάτας

Σε γάτες με ηπατική λιποείδωση μπορεί να απαιτηθεί αναισθησία για την εισαγωγή καθετήρα διατροφής (π.χ. οισοφαγοστομία). Σε τέτοιες περιπτώσεις, επιλέγονται φάρμακα σύντομης διάρκειας δράσης (π.χ. προποφόλη), αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και εγκατάσταση της αναισθησίας με εισπνευστικό αναισθητικό (ισοφλουράνιο) σε κλωβό εγκατάστασης της αναισθησίας. Η διατήρηση της αναισθησίας γίνεται με ισοφλουράνιο χορηγούμενο μέσω τραχειοσωλήνα. Οι ανησυχία που έχει εκφραστεί για τα λιπίδια που περιέχονται στο σκεύασμα προποφόλης είναι μόνο θεωρητικές και δε φαίνονται να υπάρχουν πραγματικές επιπτώσεις στην κλινική πράξη.<sup>28</sup>

## Νόσοι χοληφόρου οδού

Στον άνθρωπο, η φεντανύλη, η ρεμφεντανίλη, αλλά και η μορφίνη αυξάνουν τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αυξημένη πίεση στη χοληφόρο οδό. Αντίθετα, η τραμαδόλη και η βουπρενορφίνη θεωρείται ότι έχουν ελάχιστη επίδραση. Η συχνότητα, όμως, με την οποία παρατηρούνται προβλήματα από αυξημένη πίεση στη χοληφόρο οδό ακόμα και τη χρήση μ-αγωνιστών όπως η φεντανύλη είναι πολύ χαμηλή. Στον σκύλο, ο σφιγκτήρας του παγκρεατικού πόρου και του χοληφόρου πόρου λειτουργούν ανεξάρτητα. Σήμερα, αν και υπάρχουν τέτοιες προτροπές, θεωρείται λάθος να αποφεύγεται η χορήγηση μ-αγωνιστών υπό το φόβο αυξημένου κινδύνου χολαγγειίτιδας ή παγκρεατίτιδας.<sup>28</sup>

Συμπερασματικά, ο κτηνίατρος σήμερα μπορεί να υποβάλει ηπατοπαθή ζώα σε γενική αναισθησία με σχετική ασφάλεια και χωρίς ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά επιπλοκών, αν ληφθούν υπόψη οι επιπτώσεις τις υποκείμενης νόσου, επιλεγούν τα κατάλληλα αναισθητικά φάρμακα που εξαρτώνται όσο το δυνατό λιγότερο από τον ηπατικό μεταβολισμό για τον τερματισμό της αναισθητικής τους δράσης και αν εφαρμοστεί στενή παρακολούθηση και κατάλληλη υποστήριξη κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

## Feline hepatic lipidosis

In cats with hepatic lipidosis anaesthesia may be required to insert a feeding tube (e.g. oesophagostomy). In such cases, short-acting drugs are selected (e.g. propofol), but induction of anaesthesia can also be accomplished via inhalational anaesthetic (isoflurane) in an induction chamber/oxygen cage. Anaesthesia is maintained by isoflurane administration via an endotracheal tube. The concern that has been raised over the lipids contained in the propofol solution seems to be only theoretical in nature and no sequelae have been observed in the clinical setting.<sup>28</sup>

## Biliary tract disease

In people, fentanyl, remifentanyl, and also morphine increases the tone of the sphincter of Oddi, resulting in increased pressure in the biliary tract. In contrast, tramadol and buprenorphine are considered to have a minimal effect on the latter. The frequency, however, of problems being observed due to increased pressure in the biliary tract is very low, even when μ-agonists such as fentanyl are used. In dogs, the pancreatic duct and the biliary duct sphincters function independently. Even though it was suggested in the past, nowadays it is not considered good practice to withhold administration of μ-agonists for the risk of precipitating cholangitis or pancreatitis.<sup>28</sup>

In conclusion, animals with hepatic disorders may be submitted to general anaesthesia relatively safely nowadays and without increased complication rates, if the sequelae of the underlying liver disease are taken into consideration, and the proper anaesthetic drugs are selected, which depend as little as possible on hepatic metabolism for the termination of their anaesthetic effect, and if close monitoring and proper support are offered during the postoperative period.

## Βιβλιογραφία / References

1. Anagnostou TL, Kazakos GM, Savvas I, Papazoglou LG, Rallis TS, Raptopoulos D. Remifentanyl/isoflurane anesthesia in five dogs with liver disease undergoing liver biopsy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011, 47:103-109.
2. Aronson LR, Gacad RC, Kaminsky-Russ K, Gregory CR, Mullen KD. Endogenous Benzodiazepine Activity in the Peripheral and Portal Blood of Dogs with Congenital Portosystemic Shunts. *Vet Surg* 1997, 26:189-194.
3. Bennett RC and Pascoe PJ. Gastrointestinal and Hepatic Disease. In: *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. Seymour C, Gleed R (eds). BSAVA: Cheltenham, 1999, pp.197-209.
4. Benson GJ and Thurmon JC (1987) Special Anesthetic Considerations for Caesarean Section. In: *Principles & Practice of Veterinary Anesthesia*. Short CE (ed). Williams & Wilkins: Baltimore, 1987, pp.337-348.
5. Dodman NH and Engelking LR. Pathophysiological changes of the hepatic system. In: *Principles & Practice of Veterinary Anesthesia*. Short CE (ed). Williams & Wilkins: Baltimore, 1987, pp.221-237.
6. Downing JW, Buley RJR, Brock-Utne JG, Houlton PC. Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1979, 51:135-140.

7. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The Effects of Sevoflurane, Halothane, Enflurane, and Isoflurane on Hepatic Blood Flow and Oxygenation in Chronically Instrumented Greyhound Dogs. *Anesthesiology* 1992, 76:85-90.
8. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, Thompson JA, Cohen ND. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med* 2011, 25:1379-1384.
9. Gaunt PS, Meuten DJ, Pecquet-Goad ME. Hepatic necrosis associated with use of halothane in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984, 184:478-480.
10. Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver Circulation and Function during Isoflurane and Halothane Anesthesia. *Anesthesiology* 1984, 61:726-730.
11. Greene SA. Gastrointestinal Disease. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd edn. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, pp.798-803.
12. Greene SA. Hepatic Disease. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd edn. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, pp.791-797.
13. Greene SA and Benson GJ. Pregnancy. In: Veterinary anesthesia and pain management secrets. Greene SA (eds). Hanley & Belfus: Philadelphia, 2002, pp.229-231.
14. Hall LW, Clarke KW, Trim CM, Veterinary Anaesthesia. 10th edn. W.B. Saunders: London, 2001.
15. Hedlund J. Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In: Small Animal Surgery. Fossum TW (ed). Mosby-Year Book: St. Louis, Missouri. 1997.
16. Jones JL. Perioperative management of patients with liver disease. In: Veterinary anesthesia and pain management secrets. Greene SA (ed). Hanley & Belfus: Philadelphia, 2002, pp.179-185.
17. Merin RG, Bernard J, Doursout M, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the Effects of Isoflurane and Desflurane on Cardiovascular Dynamics and Regional Blood Flow in the Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology* 1991, 74:568-574.
18. Meyer HP, Legemate DA, Van den Brom W, Rothuizen J. Improvement of Chronic Hepatic Encephalopathy in Dogs by the Benzodiazepine-Receptor Partial Inverse Agonist Sarmazenil, but Not by the Antagonist Flumazenil. *Met Brain Dis* 1998, 13(3):241-251.
19. Michelsen LG1, Salmenperä M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology* 1996, 84:865-72.
20. Muir WW. Acid-Base and electrolyte disturbances in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 1982, 181:229-231.
21. Muir WW. Gastric dilatation-volvulus in the dog, with emphasis on cardiac arrhythmias. *J Am Vet Med Assoc* 1982, 180:739-742.
22. Muir WW and Mason DE. Side effects of etomidate in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989, 194:1430-1434.
23. Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N, Park GR. Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *Br J Anaesth* 1998, 81:881-886.
24. Paddleford RR. Anesthesia for Cesarean Section in the Dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, 22:481-484.
25. Rallis T. Canine and Feline Gastroenterology. 2nd edn. University Studio Press: Thessaloniki, 2000.
26. Raffe MR. Anesthesia for Severe Liver Dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, 22:478-480.
27. Rahimzadeh P, Safari S, Hamid Reza Faiz S, Moayed Alavian S. Anesthesia for Patients With Liver Disease. *Hepat Mon* 2014, 14:e19881.
28. Self I. Gastrointestinal, laparoscopic and liver procedures, BSAVA Manual of canine and feline Anesthesia and analgesia. 3rd edn. 2017, 24:342-355.
29. Seymour C. Caesarian Section. In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia. Seymour C, Gleed R (eds). BSAVA: Cheltenham, 1999, pp.217-222.
30. Swalec KM, Smeak DD. Partial versus complete attenuation of single portosystemic shunts. *Vet Surg* 1990, 19:406-411.
31. Swalec KM, Smeak DD, Brown J. Effects of mechanical and pharmacologic manipulations on portal pressure, central venous pressure, and heart rate in dogs. *Am J Vet Res* 1991, 52:1327-1335.
32. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Cesarean Section Patients. In: Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd edn. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, pp.818-828.
33. Tranquilli WJ. Anesthesia for Cesarean Section in the Cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, 22:484-486.
34. Trim CM. Anesthetic Considerations of the Gastrointestinal Tract. In: Principles & Practice of Veterinary Anesthesia. Short CE (ed). Williams & Wilkins: Baltimore, 1987, pp.261-270.
35. Waterman-Pearson AE. Περιεγχειρητική θεραπεία με υγρά και ηλεκτρολύτες. Πρακτικά ημερίδας αναισθησιολογίας και εντατικής θεραπείας μικρών ζώων, Χαλκιδική, 1997, σελ.31-45.
36. Waterman-Pearson AE. Urogenital Disease. In: Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia. Seymour C, Gleed R (eds). BSAVA: Cheltenham, 1999, pp.211-215.
37. Weil AB. Anesthesia for Patients with Renal-Hepatic Disease, *Top Companion Anim Med* 2010, 2:87-91.
38. Wong PL. Anesthesia for Gastric Dilatation/Volvulus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, 22:471-478.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:**

Αναγνώστου Τηλέμαχος  
Κλινική Ζώων Συντροφιάς  
Τμήμα Κτηνιατρικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ.  
Σταύρου Βουτυρά 11, 546 27 Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310 994420  
email: tanagnos@vet.auth.gr

**Corresponding author:**

Anagnostou Tilemachos  
Companion Animal Clinic  
School of Veterinary Medicine, A.U.Th.  
11 Stavrou Voutyra str., 546 27 Thessaloniki  
Tel: +30 2310 994420  
e-mail: tanagnos@vet.auth.gr