

Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ρεμιφεντανύλης μειώνει τις απαιτήσεις σε προποφόλη και ισοφλουράνιο σε σκύλους με αυτόματη αναπνοή που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις

Ιωάννης Σάββας κτηνίατρος, PhD, Γεώργιος Καζάκος κτηνίατρος, PhD, Τηλέμαχος Αναγνώστου κτηνίατρος, PhD, Νικήτας Πράσιнос κτηνίατρος, PhD

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

SHORT COMMUNICATION – PEER REVIEWED

Remifentanil constant rate infusion reduces propofol and isoflurane requirements in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery

Ioannis Savvas DVM, PhD, George Kazakos DVM, PhD, Tilemahos Anagnostou DVM, PhD, Nikitas Prassinos DVM, PhD

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Τα οπιοειδή χορηγούνται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις στον άνθρωπο για την αναλγητική τους δράση. Η χορήγηση της ρεμιφεντανίλης δεν είναι ευρέως διαδεδομένη στο σκύλο. Στόχοι της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης ρεμιφεντανίλης στη μείωση των δόσεων της προποφόλης και του ισοφλουρανίου σε σκύλους με αυτόματη αναπνοή.

Πένηντα τέσσερις ιδιόκτητοι σκύλοι, στους οποίους προγραμματίστηκε η διενέργεια ορθοπεδικής επέμβασης, έλαβαν προαναισθητική αγωγή με ακετυλοπρωμαζίνη ($0,05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$), πεθιδίνη ($3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$) και καρπροφένη ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$). Κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: στην Ομάδα R ($n=37$), η οποία έλαβε ενδοφλέβια άπαξ δόση ρεμιφεντανίλης (3 μg kg^{-1}), ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανίλης ($0,4 \text{ μg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Στην Ομάδα P ($n=17$) χορηγήθηκε ίδιος όγκος φυσιολογικού ορού. Πέντε λεπτά μετά την άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανύλης, χορηγήθηκε $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ προποφόλη, σε αυξανόμενες δόσεις, για την εγκατάσταση της αναισθησίας και ακολούθησε διασωλήνωση της τραχείας. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγήθηκε ισοφλουράνιο σε 100% οξυγόνο. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης καταγράφονταν ανά 5 λεπτά η αρ-

Abstract

Opioids are used in orthopaedic surgery in humans for their antinociceptive effects. Remifentanil has not been used in dogs extensively. The objectives of this study were to evaluate the sparing effects of remifentanil constant rate infusion on propofol and isoflurane, in spontaneously breathing dogs.

Fifty-four client-owned dogs, scheduled for orthopaedic surgery were premedicated with acepromazine ($0.05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$), pethidine ($3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$), and carprofen ($4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IM}$). They were randomly allocated into two groups: Group R ($n=37$) received a bolus of remifentanil (3 μg kg^{-1}) followed by a constant rate infusion ($0.4 \text{ μg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Group P ($n=17$) received normal saline at the same volume rates. Five minutes after the bolus administration of remifentanil, 0.5 mg kg^{-1} propofol was administered, at incremental doses, to induce anaesthesia and the trachea was intubated. Isoflurane in 100% oxygen was used to maintain anaesthesia. During surgery, arterial blood pressure, heart rate, arterial saturation of haemoglobin, inspired and end-tidal carbon dioxide (CO_2), isoflurane and oxygen (O_2) concentrations, and respiratory rate were recorded every 5 min. For each dog, the area under the curve was calculated and standardized by the duration of anaesthesia for the end-tidal isoflurane concentrations

τηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα, οι εισπνεόμενες και τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις διοξειδίου του άνθρακα (CO₂), ισοφλουρανίου και οξυγόνου (O₂) και η αναπνευστική συχνότητα. Για κάθε σκύλο, η περιοχή κάτω από την καμπύλη υπολογίστηκε και τυποποιήθηκε με βάση τη διάρκεια της αναισθησίας για την τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου και το τελοεκπνευστικό CO₂.

Η συνολική δόση προποφόλης για την εγκατάσταση της αναισθησίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,0005$) [0,71 (0-1,5) mg kg⁻¹] στην ομάδα R συγκριτικά με την ομάδα P [3 (0,5-8,7) mg kg⁻¹]. Η ομάδα R χρειάστηκε σημαντικά ($p < 0,0005$) μικρότερη δόση ισοφλουρανίου για την διατήρηση της αναισθησίας [ETiso 0,7% (0,3-1,1%)] συγκριτικά με την ομάδα P [1,3% (1,2-1,6%)].

Η χορήγηση της ρεμιφεντανίλης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη και στην αναισθησία με ισοφλουράνιο, προσφέροντας αναλγησία και μείωση των δόσεων αυτών των αναισθητικών φαρμάκων.

and the end-tidal CO₂.

The total propofol dose for induction was significantly ($p < 0.0005$) lower [0.71 (0-1.5) mg kg⁻¹] in group R compared to group P [3 (0.5-8.7) mg kg⁻¹]. Group R required significantly ($p < 0.0005$) less isoflurane for maintenance of anaesthesia [ETiso 0.7% (0.3-1.1%)] compared to group P [1.3% (1.2-1.6%)].

Remifentanil administration may be a useful adjunct to propofol induction and isoflurane inhalant anaesthesia, providing analgesia and reduction of doses of these anaesthetics.

MeSH keywords: dogs, isoflurane, propofol, remifentanil

Εισαγωγή

Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται συχνά για αναλγησία κατά τη διενέργεια ορθοπεδικών επεμβάσεων στον άνθρωπο, αλλά και στο σκύλο, διότι η προ- και διεγχειρητική χορήγηση των οπιοειδών προλαμβάνει την υπερευαίσθητοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, μειώνει τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις σε αναλγητικά φάρμακα και βελτιώνει τη συνολική ανάρρωση από τις χειρουργικές επεμβάσεις (Woolf & Chong 1993, KuKanich & Wiese 2015). Η ρεμιφεντανίλη είναι ένας υπερβραχείας δράσης αμιγής αγωνιστής των μ υποδοχέων των οπιοειδών, με χρόνο τελικής ζωής 6 λεπτά στο σκύλο (Hoke et al. 1997). Σε αντίθεση με άλλα οπιοειδή, η ρεμιφεντανίλη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό από μη ειδικές εστεράσες του αίματος και των ιστών και σχεδόν 90% των μεταβολιτών απεκκρίνεται στο ούρο (Feldman et al. 1991, Egan 1998). Έχει αποδειχτεί ότι από όλους τους ιστούς που εξετάστηκαν στο σκύλο, οι μύες, το έντερο και ο εγκέφαλος εμφάνιζαν τα μεγαλύτερα ποσοστά δέσμευσης (Chism & Rickert 1996, Hoke et al. 1997). Έτσι, σε αντίθεση με άλλα παράγωγα της φενυλπiperιδίνης, όπως η φεντανύλη, η ρεμιφεντανίλη έχει βραχύτερη διάρκεια δράσης και δεν συσσωρεύεται κατόπιν πολλών ωρών ενδοφλέβιας έγχυσης. Ωστόσο, η ρεμιφεντανίλη δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από πρωτεΐνες, έχει χαμηλό pKa, και έτσι το διαλυτό (αδέσμευτο, μη ιονισμένο) κλάσμα είναι υψηλό. Το γεγονός αυτό μαζί

Introduction

Opioids are commonly used for analgesia during orthopaedic surgery in human patients, as well as in dogs, because pre- and intra-operative use of opioids prevents central nervous system hypersensitization, reduces postoperative requirements for analgesics and improves overall recovery from surgical procedures (Woolf & Chong 1993, KuKanich & Wiese 2015). Remifentanil is an ultra-short-acting pure μ opioid receptor agonist, with a terminal half-life of 6 minutes in dogs (Hoke et al. 1997). Unlike other opioids, remifentanil undergoes widespread metabolism by blood and tissue non-specific esterases and almost 90% of the metabolites is excreted in the urine (Feldman et al. 1991, Egan 1998). It has been shown that amongst all tissues examined in dogs, the muscles, intestines, and brain exhibited the highest extraction ratios (Chism & Rickert 1996, Hoke et al. 1997). As a result, compared with other phenylpiperidine derivatives, such as fentanyl, remifentanil has a shorter duration of action and does not accumulate after several hours of intravenous infusion. Although, remifentanil is extensively protein bound, it has a low pKa, and thus the diffusible (unbound, unionized)

με τη μέτρια λιποδιαλυτότητά της, κατατάσσουν τη ρεμιφεντανίλη στα οπιοειδή ταχείας έναρξης δράσης (Egan 1998, Egan 2000).

Η ρεμιφεντανίλη μπορεί να χορηγηθεί όταν είναι επιθυμητή η ταχεία ανάνηψη του ασθενούς, όπως σε περιπτώσεις νευροαναισθησίας ή σε σύντομης διάρκειας επεμβάσεις χωρίς νοσηλεία, στον άνθρωπο (Vuyk et al. 1997, Egan 1998, Lee et al. 2010). Ασθενείς που λαμβάνουν ρεμιφεντανίλη κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας για τη δράση της ως οπιοειδούς μπορούν να ανακτήσουν αυτόματη αναπνοή λίγα μόλις λεπτά μετά την διακοπή της έγχυσης (π.χ. καρδιακές επεμβάσεις), και αυτό συμβαίνει εξαιτίας του φαρμακοκινητικού προφίλ του φαρμάκου. Το χαρακτηριστικό αυτό επιτρέπει ακόμα και ψηλότερους ρυθμούς έγχυσης του οπιοειδούς αυτού διεγχειρητικά με πρώιμη διακοπή του μηχανικού αερισμού (Vuyk et al. 1997). Εξαιτίας της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς βραχείας διάρκειας, η ρεμιφεντανίλη και άλλα ηρεμιστικά και αναλγητικά φάρμακα έχουν βοηθήσει στην αναβάθμιση της αναισθησίας, όταν χορηγηθούν ως μέρος ισορροπημένου αναισθητικού πρωτοκόλλου κατά τη διάρκεια επώδυνων χειρουργικών επεμβάσεων, σε συνδυασμό με αμιγώς αναισθητικά φάρμακα (Michelsen & Hug 1996).

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της ρεμιφεντανίλης στη δόση της προποφόλης για εγκατάσταση της αναισθησίας, καθώς και των διεγχειρητικών απαιτήσεων σε ισοφλουράνιο σε σκύλους που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις. Η υπόθεση ήταν ότι η ρεμιφεντανίλη θα μείωνε αυτές τις απαιτήσεις.

Υλικά και μέθοδοι

Πρόκειται για προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη με ομάδα εικονικού φαρμάκου (placebo), που εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Τμήματός μας. Σε όλα τα περιστατικά λήφθηκε συγκατάθεση από τους ιδιοκτήτες, ύστερα από ενημέρωσή τους. Πενήντα τέσσερις σκύλοι εντάχθηκαν στη μελέτη, 31 αρσενικοί και 23 θηλυκοί, 2 (0,6-12) ετών [διάμεσος (ελάχιστο-μέγιστο)], σωματικού βάρους 13 (5-30) kg, που προγραμματίστηκαν για ορθοπεδική επέμβαση (κατηγορία ASA 2-3). Όλοι οι σκύλοι υποβλήθηκαν σε νηστεία πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας, για περίπου 6 ώρες αν το τελευταίο γεύμα ήταν κονσερβοποιημένη τροφή, ή ολονύχτια, αν ήταν ξηρά τροφή. Είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό μέχρι και 2 ώρες πριν την εγκατάσταση της αναισθησίας.

Όλοι οι σκύλοι έλαβαν προαναισθητική αγωγή με ακετυλοπρομαζίνη (Acepromazine, Alfasan, Netherlands) (0,05 mg kg⁻¹ ενδομυϊκά-IM), πεθιδίνη (Pethidine hydrochloride, Κρατικό Μονοπώλιο, Ελλάδα) (3 mg kg⁻¹ IM), και καρπροφένη (Rimadyl, Pfizer, Scotland, UK) (4 mg kg⁻¹ υποδορίως). Μετά από 30 λεπτά, τοποθετήθηκε ενδοφλέβιος καθετήρας στην κεφαλική φλέβα και ξεκίνησε χορήγηση 10 mL kg⁻¹ h⁻¹ διαλύματος Lactated Ringer's, που συνεχίστηκε μέχρι

fraction is high. This together with its moderate lipid solubility, make remifentanil a rapid-onset opioid (Egan 1998, Egan 2000).

Remifentanil can be used when rapid patient recovery is desirable, like in cases of neuroanesthesia or outpatient procedures, in humans (Vuyk et al. 1997, Egan 1998, Lee et al. 2010). Patients that receive remifentanil during anaesthesia for its opioid effect are able to regain their spontaneous ventilation only a few minutes after cessation of the infusion (i.e. cardiac surgery), and this is due to the drugs pharmacokinetic profile. This characteristic of the drug permits even high infusion rates of opioid administration intra-operatively with early discontinuation of mechanical ventilation (Vuyk et al. 1997). Due to their short acting pharmacokinetic behaviour, remifentanil and other sedatives and analgesic drugs, have facilitated improvements in anaesthesia, when used as part of a balanced anaesthetic protocol during noxious surgical procedures in combination with major anaesthetic agents (Michelsen & Hug 1996).

The purpose of this study was to evaluate the effect of remifentanil on the induction dose of propofol, as well as the intra-operative requirements of isoflurane in dogs undergoing orthopaedic surgery. The hypothesis was that remifentanil would reduce these requirements.

Materials and methods

This was a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study, approved by the Ethical Committee of our Institution. In all cases informed consent was obtained from the owners. Fifty-four dogs, 31 males and 23 females, 2 (0.6-12) years old [median (minimum-maximum)], weighing 13 (5-30) kg, scheduled for elective orthopaedic surgery (status-ASA 2-3) were used. All dogs were fasted before induction of anaesthesia for approximately 6 hours if the last meal was canned food, or overnight, if this consisted of dry food. They had free access to water up to 2 hours before induction of anaesthesia.

All dogs were premedicated with acepromazine (Acepromazine, Alfasan, Netherlands) (0.05 mg kg⁻¹ intramuscularly-IM), pethidine (Pethidine hydrochloride, State Formulary of Greece, Greece) (3 mg kg⁻¹ IM), and carprofen (Rimadyl, Pfizer, Scotland, UK) (4 mg kg⁻¹ subcutaneously). After 30 minutes, an indwelling catheter was placed in the cephalic vein, and the administration of 10 mL kg⁻¹ h⁻¹ of Lactated Ringer's solution

το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Οι σκύλοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, σε αναλογία 2:1. Οι σκύλοι της πρώτης ομάδας (Ομάδα R, n=37) έλαβαν άπαξ δόση ρεμιφεντανίλης (Ultiva, GlaxoSmithKline, Greece) ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$ ενδοφλεβίως-IV) που συνεχίστηκε με συνεχή έγχυση του ίδιου φαρμάκου (CRI, $0,4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ IV). Οι σκύλοι της άλλης ομάδας (Ομάδα P, n=17) έλαβαν φυσιολογικό ορό στους ίδιους όγκους και ρυθμό χορήγησης IV. Η CRI και στις δύο ομάδες συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και διακόπηκε περίπου 10-15 λεπτά πριν από το τέλος της επέμβασης. Ο αναισθησιολόγος που παρακολουθούσε τους σκύλους διεγχειρητικά δεν γνώριζε την ομάδα. Πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση της ρεμιφεντανίλης, χορηγήθηκε προποφόλη (Propofol, Fresenius Kabi, Greece) σε επαναλαμβανόμενες δόσεις $0,5 \text{mg kg}^{-1}$ IV (υπό την σύριγγα) για την εγκατάσταση της αναισθησίας, μέχρι να καταστεί δυνατή η διασωλήνωση της τραχείας (με βάση την απουσία των αντανακλαστικών του λάρυγγα) και κατόπιν ακολουθούσε η διασωλήνωση της τραχείας. Η εγκατάσταση της αναισθησίας με προποφόλη και η διασωλήνωση της τραχείας γινόταν πάντοτε από τον ίδιο αναισθησιολόγο (ΙΣ), ο οποίος δε γνώριζε την ομάδα κάθε σκύλου (ρεμιφεντανίλη ή φυσιολογικός ορός). Για τη διατήρηση της αναισθησίας χρησιμοποιήθηκε ισοφλουράνιο (Isoflurane, Merial, Italy) σε οξυγόνο. Ο διακόπτης του εξαμιστήρα αρχικά ρυθμιζόταν να χορηγεί 2% ισοφλουράνιο και σε λίγα λεπτά τροποποιούνταν ώστε να επιτευχθεί επαρκές βάθος χειρουργικής αναισθησίας, με βάση τη θέση του οφθαλμού, το βλεφαρικό και το ποδικό αντανακλαστικό, καθώς και τον τόνο της κάτω γνάθου, και με βάση τις τυπικές παραμέτρους ελέγχου των ζωτικών λειτουργιών του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος. Στη συνέχεια, ακολουθούσε αντισηψία του χειρουργικού πεδίου και ο σκύλος μεταφερόταν στο χειρουργείο. Όλες οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα.

Αμέσως μετά την εγκατάσταση της αναισθησίας και κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ελέγχονταν συνεχώς και καταγράφονταν ανά 5 λεπτά η συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση (έμμεση, ταλαντοσιμετρική μέθοδος), το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ο SpO_2 (PC Scout, SpaceLabs Medical Inc., USA), το εισπνεόμενο και τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (CO_2 - πλάγια ροή), οι συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου και οξυγόνου (O_2) και η αναπνευστική συχνότητα (Capnomac Ultima, Datex-Engstrom, Finland). Ως ανεπαρκές βάθος αναισθησίας ορίστηκε η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή/και της μέσης αρτηριακής πίεσης ή/και της αναπνευστικής συχνότητας πάνω από 10% των αντίστοιχων αρχικών τιμών (δηλ. 5 λεπτά πριν το χειρουργικό ερέθισμα), που συσχετίστηκε με το χειρουργικό ερέθισμα. Το ανεπαρκές βάθος αναισθησίας αντιμετωπιζόταν με αύξηση στην τελοεκπνευστική συγκέντρωση ισοφλουρανίου κατά 0,1%-0,3%. Αν αυτός ο χειρισμός δεν είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής

commenced, which lasted until the end of surgery.

The dogs were randomly allocated into two groups, in a 2:1 ratio. Dogs of the first group (group R, n=37) received a bolus of remifentanyl (Ultiva, GlaxoSmithKline, Greece) ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$ intravenously-IV) followed immediately by a constant rate infusion (CRI, $0,4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ IV). Dogs of the other group (group P, n=17) received normal saline at the same volume rates IV. The CRI in both groups was continued throughout surgery and was ceased about 10-15 minutes before the end of the procedure. The anaesthetist monitoring the dogs intraoperatively was blinded as to the treatments. Five minutes after the administration of remifentanyl, propofol (Propofol, Fresenius Kabi, Greece) was administered at incremental doses of $0,5 \text{mg kg}^{-1}$ IV (hand injection) for induction of anaesthesia until intubation of the trachea was possible (based on the lack of laryngeal reflexes) and the trachea was then intubated. Propofol induction and intubation of the trachea was always carried out by the same anaesthetist (IS) who was blinded to the treatment (remifentanyl or saline). Isoflurane (Isoflurane, Merial, Italy) in oxygen was used for maintenance of anaesthesia. The dial of the vaporizer was originally set to deliver 2% isoflurane, and within a few minutes it was adjusted to achieve an appropriate depth of surgical anaesthesia, based on assessment of eye globe position, palpebral and limb withdrawal reflex, as well jaw muscles tone, and standard anaesthetic monitoring of the cardiovascular and respiratory systems. Then, the surgical site was aseptically prepared, and the dog was moved to the operating theatre. The same team of surgeons performed all operations.

Just after induction of anaesthesia and throughout surgery, systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure (indirectly, oscillometric method), electrocardiogram, SpO_2 (PC Scout, SpaceLabs Medical Inc., USA), inspired and end-tidal carbon dioxide (CO_2 - side stream), isoflurane and oxygen (O_2) concentrations, and respiratory rate (Capnomac Ultima, Datex-Engstrom, Finland) were constantly monitored and recorded every 5 min. Inadequate depth of anaesthesia was defined as an increase of heart rate and/or mean arterial blood pressure and/or respiratory rate of more than 10% from baseline values (i.e. 5 minutes before surgical stimulation), which was associated with surgical stimulation. This was treated with an increase in the end-tidal isoflurane concentration of about 0.1%-0.3%. If this proved to be ineffective in reducing the heart

συχνότητας ή/και της μέσης αρτηριακής πίεσης ή/και της αναπνευστικής συχνότητας εντός 2-3 λεπτών, ακολουθούσε χορήγηση φεντανύλης (Fentanyl, Janssen, Belgium) IV (σωστική αναλγησία) σε δόση 2-3 $\mu\text{g kg}^{-1}$, και το ζώο αποκλείεται από τη μελέτη. Κατά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης, η χορήγηση ισοφλουρανίου και η έγχυση ρεμιφεντανίλης ή φυσιολογικού ορού διακοπτόταν.

Καταγράφηκαν η συνολική δόση προποφόλης ανά κιλό σωματικού βάρους που χρειαζόταν για την εγκατάσταση της αναισθησίας και η τελοεκπνευστική συγκέντρωση του ισοφλουρανίου που χρειαζόταν για τη διατήρηση της αναισθησίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ως χρόνος ανάνηψης καταγράφηκε ο χρόνος μεταξύ της διακοπής της χορήγησης αναισθητικών φαρμάκων και της αποσωλήνωσης. Πρόσθετη αναλγησία χορηγήθηκε 10-15 λεπτά πριν το τέλος του χειρουργείου με τη χορήγηση μορφίνης (0,2 mg kg^{-1} , IM) (Morphine hydrochloride, Κρατικό Μονοπώλιο, Ελλάδα) ή πεθιδίνης (3 mg kg^{-1} , IM) ή φεντανύλης σε CRI. Η επιλογή του αναλγητικού φαρμάκου βασίστηκε στο είδος της χειρουργικής επέμβασης και τη βαρύτητα του μετεγχειρητικού άλγους. Με στόχο να μειωθεί η διακύμανση μεταξύ των παρατηρητών, ο ίδιος αναισθησιολόγος (IS) χορήγησε γενική αναισθησία σε όλα τα ζώα της μελέτης.

Στατιστική ανάλυση

Για κάθε σκύλο, υπολογίστηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και τυποποιήθηκε, δηλαδή διαιρέθηκε με τη διάρκεια της αναισθησίας (AUCst) για τη μέση αρτηριακή πίεση, την τελοεκπνευστική συγκέντρωση του ισοφλουρανίου, (ETiso) και το τελοεκπνευστικό CO_2 (ETCO₂) (Matthews et al. 1990). Για τον έλεγχο κανονικότητας χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Shapiro-Wilk. Ο έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν η ηλικία, το σωματικό βάρος, η διάρκεια της αναισθησίας, ο χρόνος ανάνηψης, η συνολική δόση προποφόλης ανά κιλό σωματικού βάρους, η μέση αρτηριακή πίεση, και τα ETisoAUCst και ETCO₂AUCst, μεταξύ των δύο ομάδων. Ο έλεγχος χ^2 χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν κατηγορικές μεταβλητές (ομάδα, είδος χειρουργικής επέμβασης). Τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική. Για όλους τους στατιστικούς ελέγχους χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS Statistics για Mac, V.24.0 (IBM Corp., Armonk, USA). Ο a priori υπολογισμός του μεγέθους δείγματος έδειξε ότι για μέγεθος αποτελέσματος περίπου 0,75, μέγεθος δείγματος 48 (για μείωση της δόσης της προποφόλης) και 53 (για μείωση της συγκέντρωσης του ισοφλουρανίου) θα ήταν απαραίτητος προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική ισχύ 0,8.

Αποτελέσματα

Η διάρκεια της αναισθησίας ήταν 110 (55-210) [διάμεσος (ελάχιστο-μέγιστο)] λεπτά στην ομάδα R και 135 (45-165)

rate and/or mean arterial blood pressure and/or respiratory rate within 2-3 minutes, fentanyl (Fentanyl, Janssen, Belgium) was administered intravenously (rescue analgesia) at a dose rate of 2-3 $\mu\text{g kg}^{-1}$, and the animal was excluded from the study. Upon completion of surgery, the administration of isoflurane and the infusion of remifentanyl or control solution ceased.

The total dose of propofol per kg of body weight required for induction and the end-tidal concentration of isoflurane required to maintain anaesthesia throughout surgery were recorded. The time between cessation of the administration of anaesthetics and extubation was recorded as the recovery time. Additional analgesia was provided 10-15 min before the end of surgery by administration of morphine (0.2 mg kg^{-1} , IM) (Morphine hydrochloride, State Formulary of Greece, Greece) or pethidine (3 mg kg^{-1} , IM) or fentanyl CRI. The selection of the analgesic drug was based on the type of surgery and severity of the anticipated pain. To reduce inter-observer variability, the same anaesthetist (IS) anaesthetized all animals.

Statistical analysis

For each dog, the area under the curve (AUC) was calculated and standardized, i.e. divided by the duration of anaesthesia (AUCst) for the mean arterial blood pressure, the end-tidal isoflurane concentrations (ETiso) and the end-tidal CO_2 (ETCO₂) (Matthews et al. 1990). For the evaluation of normality, the Shapiro-Wilk test of normality was used. The Mann-Whitney test was used to statistically compare age, weight, duration of anaesthesia, recovery time, total propofol dose per kg, mean arterial blood pressure, ETisoAUCst, and ETCO₂AUCst between the two groups. The chi-square test was used to compare categorical variables (groups assignment, type of surgery). A p value less than 0.05 was considered significant. For all statistical tests the IBM SPSS Statistics for Mac, V.24.0 (IBM Corp., Armonk, USA) computer software was used. An a priori sample size calculation revealed that anticipating an effect size of about 0.75 a sample size of 48 (for propofol dose reduction) and 53 (for isoflurane concentration reduction) would be needed in order to achieve a 0.8 statistical power.

Results

Anaesthesia lasted for 110 (55-210) [median (min-

λεπτά στην ομάδα P. Ο χρόνος ανάνηψης ήταν 5 (1-10) και 10 (1-20) λεπτά στην ομάδα R και P, αντίστοιχα. Οι δύο ομάδες δεν εμφάνιζαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην ηλικία (p=0,42), το σωματικό βάρος (p=0,22), τη διάρκεια της αναισθησίας (p=0,24), το χρόνο ανάνηψης (p=0,24) και το είδος της ορθοπεδικής επέμβασης (p=0,17). Η συνολική δόση της προποφόλης για την εγκατάσταση της αναισθησίας ήταν σημαντικά (p<0.0005) χαμηλότερη [0,5 (0-1,5) mg kg⁻¹] στην ομάδα R συγκριτικά με την ομάδα P [3 (0,5-8,5) mg kg⁻¹]. Στην ομάδα R, τρεις σκύλοι διασωληνώθηκαν χωρίς τη χορήγηση προποφόλης. Οι σκύλοι της ομάδας R χρειάστηκαν σημαντικά (p<0.0005) χαμηλότερη συγκέντρωση ισοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας [AUCstETiso 0,7% (0,3-1,1%)] συγκριτικά με τους σκύλους της ομάδας P [1,3% (1,2-1,6%)]. Τα ζώα της ομάδας R είχαν σημαντικά (p<0.0005) υψηλότερα επίπεδα AUCstETCO₂ [6,4 (2,36-7,57) kPa, 48 (17,7-56,8) mmHg] συγκριτικά με τα ζώα της ομάδας P [4,79 (3,57-6,49) kPa, 35,9 (26,8-48,7) mmHg]. Η μέση αρτηριακή πίεση διέφερε στατιστικώς μη σημαντικά (p=0,12) μεταξύ της ομάδας R [84,3 (69-101) mmHg] και της ομάδας P [76,8 (62-82) mmHg] (Πίνακας 1). Σε ένα σκύλο στην ομάδα P, η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε από 90 σε 112 αμέσως μετά το αρχικό χειρουργικό ερέθισμα. Αύξηση του διακόπτη του εξαμιστήρα ισοφλουρανίου από 2% σε 2,2% είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής συχνότητας κάτω από 100, κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Δεν χρειάστηκε να χορηγηθεί σωστική αναλγησία διεγχειρητικά σε κανένα ζώο σε καμία από τις δύο ομάδες.

max)] min in group R and 135 (45-165) min in group P. Recovery time was 5 (1-10) and 10 (1-20) min in group R and group P, respectively. The two groups did not differ significantly with regard to age (p=0.42), weight (p=0.22), duration of anaesthesia (p=0.24), recovery time (p=0.24), and type of orthopaedic surgery (p=0.17). The total propofol dose for induction was significantly (p<0.0005) lower [0.5 (0-1.5) mg kg⁻¹] in group R compared to group P [3 (0.5-8.5) mg kg⁻¹]. In group R, three dogs were tracheally intubated without any use of propofol. Group R dogs required significantly (p<0.0005) less isoflurane to maintain anaesthesia [AUCstETiso 0.7% (0.3-1.1%)] than group P [1.3% (1.2-1.6%)] dogs. Group R animals had significantly (p<0.0005) higher AUCstETCO₂ levels [6.4 (2.36-7.57) kPa, 48 (17.7-56.8) mmHg] compared to group P [4.79 (3.57-6.49) kPa, 35.9 (26.8-48.7) mmHg] animals. Mean arterial blood pressure differed statistically non-significantly (p=0.12) between group R [84.3 (69-101) mmHg] and group P [76.8 (62-82) mmHg] (Table 1). In one dog in group P, heart rate increased from 90 to 112 just after the initial surgical stimulation. An increase of the isoflurane vaporiser dial from 2% to 2.2% resulted in the reduction of the heart rate below 100, throughout surgery. No rescue analgesia was administered to any animal in either group, intraoperatively.

Πίνακας 1. Διάμεσες (ελάχιστη-μέγιστη) τιμές της συνολικής δόσης της προποφόλης για εγκατάσταση της αναισθησίας, της τυποποιημένης περιοχής κάτω από την καμπύλη του τελοεκπνευστικού ισοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας, της τυποποιημένης περιοχής κάτω από την καμπύλη του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, και της μέσης αρτηριακής πίεσης, στις ομάδες της ρεμιφεντανίλης (ομάδα R) και του placebo (ομάδα P).

	ομάδα R	ομάδα P	τιμή p
προποφόλη (mg kg ⁻¹)	0,5 (0-1,5)	3 (0,5-8,5)	<0,0005
AUCstETiso (%)	0,7 (0,3-1,1)	1,3 (1,2-1,6)	<0,0005
AUCstETCO ₂ (kPa / mmHg)	6,4 (2,36-7,57) / 48 (17,7-56,8)	4,79 (3,57-6,49) / 35,9 (26,8-48,7)	<0,0005
μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	84,3 (69-101)	76,8 (62-82)	0,12

Table 1. Median (minimum-maximum) values of the total propofol dose for induction, standardised area under the curve of end-tidal isoflurane for maintenance, standardised area under the curve of end-tidal carbon dioxide, and mean arterial blood pressure, in the remifentanyl (group R) and the placebo (group P) groups.

	group R	group P	p-value
propofol (mg kg ⁻¹)	0.5 (0-1.5)	3 (0.5-8.5)	<0.0005
AUCstETiso (%)	0.7 (0.3-1.1)	1.3 (1.2-1.6)	<0.0005
AUCstETCO ₂ (kPa / mmHg)	6.4 (2.36-7.57) / 48 (17.7-56.8)	4.79 (3.57-6.49) / 35.9 (26.8-48.7)	<0.0005
MAP (mmHg)	84.3 (69-101)	76.8 (62-82)	0.12

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία, η επίδραση της ρεμιφεντανίλης στη μείωση της δόσης της προποφόλης για την εγκατάσταση της αναισθησίας ήταν δραματική (περίπου 86% μείωση της δόσης). Οι σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκε ρεμιφεντανίλη χρειάστηκαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες δόσεις προποφόλης από την ομάδα των μαρτύρων για την εγκατάσταση της αναισθησίας, και τρεις σκύλοι διασωλήνωθηκαν χωρίς να χρειαστεί να χορηγηθεί προποφόλη. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα μιας παρόμοιας μελέτης στον άνθρωπο, σε μια μονάδα εντατικής θεραπείας, στην οποία μόνο το 54% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ρεμιφεντανίλη για ηρέμηση με χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης χρειάστηκε να προστεθεί προποφόλη (Muellejans et al. 2006).

Επίσης, μειώθηκαν οι απαιτούμενες δόσεις ισοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας (περίπου 47%). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα μιας άλλης εργασίας σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις, στους οποίους η έγχυση ρεμιφεντανίλης μείωσε τις απαιτούμενες δόσεις σε ισοφλουράνιο για τη χειρουργική αναισθησία κατά τη διάρκεια ορθοπεδικών επεμβάσεων (Allweiler et al. 2007). Στη μελέτη αυτή, η ρεμιφεντανίλη σε υψηλούς ρυθμούς χορήγησης ($0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) μείωσε τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις ισοφλουρανίου μέχρι και 50%, δηλαδή από $1,28\% \pm 0,13$ σε $0,65\% \pm 0,16$. Το εύρημα αυτό επίσης συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας μελέτης στον άνθρωπο, στην οποία η διατήρηση της αναισθησίας γινόταν με σεβοφλουράνιο και χορηγήθηκαν δύο διαφορετικές δόσεις ρεμιφεντανίλης σε CRI (Florkiewicz et al. 2015). Οι απαιτούμενες δόσεις του εισπνευστικού αναισθητικού ήταν ελάχιστα χαμηλότερες στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ο υψηλότερος ρυθμός έγχυσης ρεμιφεντανίλης συγκριτικά με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ο χαμηλότερος ρυθμός. Τα ευρήματά μας επίσης συμφωνούν με τα αποτελέσματα μιας μελέτης στην οποία η ρεμιφεντανίλη είχε ικανοποιητική επίδραση στη μείωση της τιμής MAC του ενφλουρανίου κατά την εισπνευστική αναισθησία στο σκύλο (Michelsen et al. 1996). Μια μελέτη σε γάτες αποκάλυψε ότι συνδυασμός κεταμίνης-ρεμιφεντανίλης CRI μπορεί να χορηγηθεί για να μειώσει τις απαιτήσεις σε ισοφλουράνιο (Steagall et al. 2015). Χορήγηση μόνο CRI ρεμιφεντανίλης μείωσε τις απαιτήσεις σε ισοφλουράνιο, αλλά η μείωση ήταν πιο μικρή (περίπου 16%). Αυτό πιθανόν αποδίδεται στο φαινόμενο οροφής (ceiling effect) της ρεμιφεντανίλης στις γάτες, που περιορίζει τη μείωση της τιμής MAC του ισοφλουρανίου (Ferreira et al. 2009). Στη δική μας ερευνητική μελέτη, παρόλο που η μέση αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη στην ομάδα R, αυτό δεν ήταν στατιστικώς σημαντικό, πιθανόν εξαιτίας του μικρού μεγέθους του δείγματος. Έτσι, η μείωση των απαιτήσεων σε ισοφλουράνιο εξαιτίας της χορήγησης ρεμιφεντανίλης δεν συνδέθηκε με αύξηση στη μέση αρτηριακή πίεση.

Discussion

In the present study, the remifentanil sparing effect on propofol requirements for induction was dramatic (about 86% reduction). Dogs that received remifentanil needed significantly lower doses of propofol for induction of anaesthesia than the placebo group and three dogs were intubated without any need for use of propofol. These findings are in agreement with the results of a similar study in humans, in which only 54% of the patients receiving low infusion rates of remifentanil for sedation were supplemented with propofol, in an intensive care unit (Muellejans et al. 2006).

The isoflurane requirements for maintenance of anaesthesia were also reduced (about 47%). This finding comes in agreement with the findings of another study in dogs that underwent orthopaedic surgery, in which remifentanil infusion reduced isoflurane requirements for surgical anaesthesia during orthopaedic surgery (Allweiler et al. 2007). In that study, remifentanil at the high infusion rates ($0.25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) reduced the concentration of isoflurane by up to 50%, i.e. from $1.28\% \pm 0.13$ to $0.65\% \pm 0.16$. This finding also is in accordance with the results of a study in humans, in which anaesthesia was maintained with sevoflurane and two different CRI doses of remifentanil were used (Florkiewicz et al. 2015). Inhalational agent requirements were slightly lower in the high remifentanil infusion rate group compared to the lower rate group. Our findings also agree with the results of a study in which remifentanil had satisfactory sparing effects on the MAC of enflurane inhalant anaesthesia in dogs (Michelsen et al. 1996). A study in cats found that a combination of ketamine-remifentanil CRI can be administered to reduce isoflurane requirements (Steagall et al. 2015). A CRI of remifentanil alone reduced isoflurane requirements, but the reduction was smaller (about 16%). This is probably attributed to the ceiling effect of remifentanil in cats, which limits the reduction in the MAC of isoflurane (Ferreira et al. 2009). In our study, although the mean arterial blood pressure was higher in group R, this was statistically non-significant, probably because of the small sample size. Thus, the remifentanil associated reduction of the isoflurane requirements was not accompanied by an increase of the mean arterial blood pressure.

It is noteworthy that the dogs that received remifentanil in the present study had significantly elevated end-tidal CO_2 values. This is probably a direct effect of remifentanil depressing respiratory

Είναι αξιοσημείωτο ότι σκύλοι που έλαβαν ρεμιφεντανίλη στην παρούσα ερευνητική μελέτη είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες τιμές τελοεκπνευστικού CO₂. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην άμεση επίδραση της ρεμιφεντανίλης στην καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας (Allweiler et al. 2007). Παρόλο που ένας σκύλος εκδήλωσε υπερκαπνία (μέχρι και 7,57 kPa-56,9 mmHg), δεν χορηγήθηκε τεχνητός αερισμός, καθώς η διάρκεια της υπερκαπνίας δεν ξεπέρασε τα 10 λεπτά. Επιπλέον, μια μικρή αύξηση της ETCO₂ μπορεί να είναι ευεργετική (επιτρεπτή υπερκαπνία) (McDonnell & Kerr 2015).

Σε αυτή τη μελέτη, έγινε άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιφεντανίλης πριν την έναρξη της CRI. Επειδή ο χρόνος ημίσειας ζωής της ρεμιφεντανίλης είναι ιδιαίτερα σύντομος, αυτή η πρακτική φαίνεται λογική προκειμένου να επιτύχουμε θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα, πολύ πριν από την έναρξη του χειρουργικού ερεθίσματος. Στην περίπτωση μας, δεν χρειάστηκε να χορηγηθεί σωστική αναλγησία, και έτσι μπορούμε να υποθέσουμε ότι η τεχνική αυτή θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη.

Η ρεμιφεντανίλη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μείωσε με επιτυχία τις δόσεις της προποφόλης και του ισοφλουρανίου για την εγκατάσταση και τη διατήρηση της αναισθησίας, αντίστοιχα, σε σκύλους με αυτόματη αναπνοή, που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις. Η ρεμιφεντανίλη μπορεί να συμβάλλει σε ένα ισορροπημένο αναισθητικό πρωτόκολλο και να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας της χορήγησης αναισθητικών φαρμάκων σε υψηλές δόσεις. Ωστόσο, αυτή η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να αξιολογηθεί στην κλινική πράξη με κατάλληλες κλινικές δοκιμές.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

function (Allweiler et al. 2007). Although one dog developed hypercapnia (up to 7.57 kPa-56.9 mmHg), no mechanical ventilation was applied, since hypercapnia lasted for only 10 minutes. Furthermore, a slight increase in ETCO₂ may be considered to be beneficial (permissive hypercapnia) (McDonnell & Kerr 2015).

In this study, remifentanyl bolus was administered before the commencement of the CRI. As long as the elimination half-life of remifentanyl is very short, this practice seems reasonable in order to achieve a therapeutic blood plasma level of the drug, well before the beginning of the surgical stimulation. In our case, no rescue analgesia was used, thus it can be assumed that this technique could be applied in a clinical setting.

Remifentanyl constant rate infusion successfully reduced propofol and isoflurane requirements for induction and maintenance of anaesthesia, respectively, in spontaneously breathing dogs undergoing orthopaedic surgery. Remifentanyl may contribute to a balanced anaesthetic protocol and reduce unwanted effects of high-dose anaesthetic drugs administration. However, this reduction of the unwanted effects has to be evaluated in practice with appropriate clinical trials.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Allweiler S, Brodbelt DC, Borer K et al. (2007) The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl in dogs. *Vet Anaesth Analg* 34, 388–393.
- Chism JP, Rickert DE (1996) The pharmacokinetics and extrahepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions. *Drug Metab Dispos* 24, 34–40.
- Egan TD (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol* 13, 449–455.
- Egan TD (1998) The clinical pharmacology of remifentanyl: a brief review. *J Anesth* 12, 195–204.
- Feldman PL, James MK, Brackeen MF (1991) Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort-to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 34, 2202–2208.
- Ferreira TH, Aguiar AJA, Valverde A et al. (2009) Effect of remifentanyl hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 70, 581–588.
- Florkiewicz P, Musialowicz T, Pitkänen O et al. (2015) The effect of two different doses of remifentanyl on postoperative pain and opioid consumption after cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 59, 999–1008.
- Hoke JF, Cunningham F, James MK et al. (1997) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its

- principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 281, 226–232.
- KuKanich B, Wiese AJ (2015) Opioids. In: K. A. Grimm et al., eds. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5th ed. John Wiley & Sons, Ames, pp. 207–226.
 - Lee J-J, Hwang SM, Jang JS et al. (2010) Remifentanil-Propofol Sedation as an Ambulatory Anesthesia for Carpal Tunnel Release. *J Korean Neurosurg Soc* 48, 425–429.
 - Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ et al. (1990) Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J* 300, 230–235.
 - McDonnell WN, Kerr CL (2015) Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Respiratory Disease BT - *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. In: K. A. Grimm et al., eds. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. John Wiley & Sons, Ames, pp. 513–555.
 - Michelsen LG, Hug CC (1996) The pharmacokinetics of remifentanil. *J Clin Anesth* 8, 679–682.
 - Michelsen LG, Salmenperä M, Hug CC et al. (1996) Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 84, 865–872.
 - Muellejans B, Matthey T, Scholpp J et al. (2006) Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: A randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 10, R91.
 - Steagall PVM, Aucoin M, Monteiro BP et al. (2015) Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc* 246, 976–981.
 - Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E et al. (1997) Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 87, 1549–1562.
 - Woolf CJ, Chong MS (1993) Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77, 362–379.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ιωάννης Σάββας
isavas@vet.auth.gr

Corresponding author

Ioannis Savvas
isavas@vet.auth.gr