

Συστηματική ανασκόπηση των καρδιοαναπνευστικών επιπτώσεων της αλφαξαλόνης όταν χρησιμοποιείται ως κύριο φάρμακο για την εισαγωγή ή/και την διατήρηση της γενικής αναισθησίας στους σκύλους

Μαρία Ζιώγα κτηνίατρος, Συμεών Παπαδόπουλος κτηνίατρος, Αικατερίνη Παυλίδου κτηνίατρος, Κυριακή Παυλίδου κτηνίατρος, PhD
 Ιωάννης Σάββας κτηνίατρος, PhD

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

SYSTEMATIC REVIEW/PEER REVIEWED

A systematic review of the cardiopulmonary effects of alfaxalone when used as a main agent for induction and/or maintenance of anaesthesia in dogs

Maria Zioga DVM, Symeon Papadopoulos DVM, Aikaterini Pavlidou DVM, Kyriaki Pavlidou DVM, PhD, Ioannis Savvas DVM, PhD

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

Περίληψη

Η αλφαξαλόνη είναι ένα συνθετικό νευροδραστικό στεροειδές το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ως αναισθητικό φάρμακο στον άνθρωπο, το σκύλο, τη γάτα και σε άλλα είδη στην κτηνιατρική πράξη, καθώς παρέχει ήπια εισαγωγή στην αναισθησία, επαρκή μυοχάλαση και δοσοεξαρτώμενες επιπτώσεις στη διάρκεια της αναισθησίας και το καρδιοαναπνευστικό σύστημα. Προκειμένου να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο η αλφαξαλόνη επηρεάζει τόσο το καρδιαγγειακό όσο και το αναπνευστικό σύστημα των σκύλων, οι συγγραφείς διερεύνησαν τις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Scopus για άρθρα που να αφορούν στη χρήση της αλφαξαλόνης κατά την εισαγωγή ή/και διατήρηση της αναισθησίας. Κατόπιν της αξιολόγησης είκοσι οκτώ δημοσιεύσεων, είκοσι από αυτές αποκλείστηκαν από τη μελέτη καθώς ήταν μελέτες που είτε βασίστηκαν στην ενδομυϊκή χορήγηση, ή σε συνδυασμούς αλφαξαλόνης με άλλα αναισθητικά φάρμακα, είτε θεωρήθηκε ότι υπήρχε μεροληψία, είτε χρησιμοποιήθηκαν ανεπαρκείς μετρήσεις ή/και μέγεθος δείγματος, είτε χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες, είτε εστίαζαν στις επιδράσεις της προνάρκωσης. Οκτώ μελέτες βρέθηκαν να πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια και τα αποτελέσματά τους παρουσιάζονται αναλυτικά. Η πρόκληση άπνοιας φαίνεται να είναι ο κυριότερος περιορισμός όσον αφορά τη χορήγηση αλφαξαλόνης ως κύριου αναισθητικού για την εισαγωγή

Abstract

Alfaxalone is a synthetic neuroactive steroid that has been used as an anaesthetic agent in humans, dogs, cats and other veterinary species, as it provides smooth anaesthesia induction, adequate muscle relaxation and dose-dependent effects on the anaesthetic duration as well as the cardiopulmonary system. In order to comprehend the way alfaxalone affects both the cardiovascular and respiratory system of canine patients, the authors searched in PubMed, Google Scholar and Scopus for literature in which alfaxalone was used for induction and/or maintenance of anaesthesia. After the assessment of twenty-eight publications, twenty of them were excluded as they were studies that were either based on intramuscular administration, or combined alfaxalone with other anaesthetic agents, or were considered biased, or used inadequate measurements and/or sample size, or used higher doses than those recommended, or they were focusing on the effects of premedication. Eight were found to meet the criteria set and their results are thoroughly presented. The occurrence of apnoea seems to be the prime restriction in the use of alfaxalone as the main agent for induction and/or maintenance

ή/και τη διατήρηση της αναισθησίας, καθώς οι υπόλοιπες καρδιοαναπνευστικές παράμετροι επηρεάζονται μόνο σε ήπιο έως μέτριο βαθμό, με την πιθανότητα να προκύψει αναπνευστική οξέωση, ήπια πτώση της αρτηριακής πίεσης και, τέλος, αύξηση στην καρδιακή συχνότητα.

of anaesthesia, since the rest of the cardiopulmonary parameters are only slightly to moderately affected with a possibility of respiratory acidosis, a minor drop in arterial pressure and, last but not least, an increase in heart rate.

MeSH keywords: alfaxalone, anaesthesia, dog

Εισαγωγή

Η αλφαξαλόνη (3α-υδροξυ-5α-πρεγναν-11, 20-διόνη) είναι ένα μη υδατοδιαλυτό, συνθετικό νευροδραστικό στεροειδές (Ferré et al. 2006), που μπορεί να χορηγηθεί για την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας στα ζώα συντροφιάς (Capik et al. 2019) και παρέχει μυοχάλαση μέσω της αύξησης της αναστολής των τύπου A υποδοχέων του γάμμα-αμινοβουτυρικού οξέος (GABAA), μέσω της ενίσχυσης της ανασταλτικής δράσης του GABA (Bilgen Şen & Kiliç 2018). Παρά την παρόμοια μοριακή δομή με την προγεστερόνη, η αλφαξαλόνη, με βάση ό,τι είναι γνωστό μέχρι σήμερα, δεν εμφανίζει καθόλου ορμονική δραστηριότητα. Ο βαθμός δέσμευσής της από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ασήμαντος και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, μέσω της γλυκουρονίδωσης, με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 30 λεπτά στο σκύλο (Duke-Novakovski et al. 2016).

Η αλφαξαλόνη έχει χορηγηθεί ως αναισθητικό στον άνθρωπο (Althesin, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) καθώς και στους σκύλους, τις γάτες και άλλα ζωικά είδη στην κτηνιατρική πράξη (Saffan, Schering Plough Animal Health, Union, NJ, USA). Επειδή συνδυαζόταν με την αλφαδολόνη σε διάλυμα με καστορέλαιο συγκέντρωσης 20%, είχαν αναφερθεί παρενέργειες εξαιτίας της ελευθέρωσης ισταμίνης εξαιτίας του διαλύτη, όπως υπεραιμία των πτερυγίων των ώτων ή των πελματικών φυμάτων των πρόσθιων άκρων στις γάτες και αναφυλακτοειδής αντίδραση στους σκύλους εξαιτίας της ισταμίνης (Tamura et al. 2015), με συνέπεια την απόσυρση και των δύο αυτών φαρμάκων. Το 2000, ένα νέο σκεύασμα αλφαξαλόνης αναπτύχθηκε για χορήγηση στα ζώα συντροφιάς, με τη διάλυση της αλφαξαλόνης σε 2-υδροξυπροπυλο-βήτα κυκλοδεξτρίνη (Alfaxan-CD RTU, Jurox Pty. Ltd, Rutherford, Australia), η οποία ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες εξαιτίας της ελευθέρωσης ισταμίνης.

Η αλφαξαλόνη προκαλεί ήπια και γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία (εντός 30-60 δευτερολέπτων μετά την ενδοφλέβια έγχυση), με εξαιρετική μυοχάλαση και δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στις καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παραμέτρους, καθώς και στη διάρκεια της αναισθησίας στο σκύλο. Όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως,

Introduction

Alfaxalone (3α-hydroxy-5α-pregnane-11, 20-dione) is a water-insoluble, synthetic neuroactive steroid (Ferré et al. 2006), that may be used for the induction and maintenance of anaesthesia in small animals (Capik et al. 2019) and provides muscle relaxation by increasing the inhibition of gamma-amino-butyric acid type A-receptors (GABAA), through the enhance of the inhibitory effect of GABA (Bilgen Şen & Kiliç 2018). Despite the similar molecular structure with progesterone, alfaxalone is not known to have any hormonal activity. Its plasma protein binding is non-significant, and it is mainly metabolised in the liver, mostly through glucuronidation, with a half-life of approximately 30 minutes in dogs (Duke-Novakovski et al. 2016).

Alfaxalone has been used as an anaesthetic agent in humans (Althesin, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) as well as in dogs, cats and other various veterinary species (Saffan, Schering Plough Animal Health, Union, NJ, USA). As it was combined with alfadolone and solubilized with 20% castor oil, histamine-caused side-effects that were associated with the solubilizing agent were reported, such as hyperaemia of the ear pinnae or forepaw in cats and histamine-induced anaphylactoid reaction in dogs (Tamura et al. 2015), resulting in the withdrawal of both these drugs. In 2000, a new formulation of alfaxalone was developed for use in small animals, by solubilizing alfaxalone in 2-hydroxypropyl-beta cyclodextrin (Alfaxan-CD RTU, Jurox Pty. Ltd, Rutherford, Australia), which minimizes histamine release effects.

Alfaxalone produces smooth and rapid anaesthesia induction (within 30-60 seconds after intravenous injection), with excellent muscle relaxation, and dose-dependent changes in cardiovascular and respiratory variables as well as in

μία εφάπαξ δόση 2 mg kg⁻¹ παρέχει μια μέση διάρκεια αναισθησίας 6 λεπτών, με ικανοποιητικό βάθος (Duke-Novakovski et al. 2016), η οποία επαρκεί για να επιτρέψει τη διασωλήνωση της τραχείας μέσα σε 1 λεπτό (Ferré et al. 2006). Στη συνιστώμενη δόση των 2 mg kg⁻¹, οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης είναι ελάχιστες και είναι αναμενόμενη μια αντισταθμιστική σύντομη αύξηση των καρδιακών παλμών. Η άπνοια μετά την εισαγωγή στην αναισθησία ανήκει στις πιθανές παρενέργειες, ωστόσο η χορήγηση με αργό ρυθμό μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα εμφάνισής της (Bigby et al. 2017). Οι καρδιοαναπνευστικές παράμετροι επιστρέφουν στις αρχικές τιμές εντός 15 λεπτών μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης εισαγωγής στην αναισθησία (Duke-Novakovski et al. 2016).

Σχετικά με τη χορήγηση της αλφαξαλόνης κατά τη διατήρηση της αναισθησίας, ο ταχύς μεταβολισμός της, και κατά συνέπεια η κάθαρση του φαρμάκου, οδηγεί σε μικρή τάση συσσώρευσης στους ιστούς μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις (Ferré et al. 2006, Muir et al. 2008), γεγονός που την καθιστά κατάλληλο φάρμακο για χορήγηση σε πρωτόκολλα TIVA (ολική ενέσιμη αναισθησία) (Ambros et al. 2008). Η δόση συντήρησης είναι περίπου στα 0,1 mg kg⁻¹ min⁻¹ σε σκύλους και γάτες που έχουν λάβει προνάρκωση, παρόλο που η ατομική ανταπόκριση μπορεί να ποικίλλει. Ο τεχνητός αερισμός συστήνεται σε πρωτόκολλα TIVA. Ως αναλγητικό φάρμακο η δράση του είναι ανεπαρκής, συνεπώς για επώδυνες επεμβάσεις είναι απαραίτητη η χορήγηση κατάλληλης αναλγησίας. Η φάση ανάνηψης μετά τη χορήγηση αλφαξαλόνης μπορεί να χαρακτηρίζεται από υπερδιέγερση, η οποία αποφεύγεται με τη χρήση ηρεμιστικών φαρμάκων κατά την προνάρκωση και με την ανάνηψη του ζώου σε ήσυχο περιβάλλον (Duke-Novakovski et al. 2016).

Η ενδομυϊκή (IM) χορήγηση αλφαξαλόνης είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με άλλα ηρεμιστικά ή αναλγητικά φάρμακα έχει χρησιμοποιηθεί για ηρέμηση ή/και γενική αναισθησία σε διάφορα είδη ζώων στην κτηνιατρική πράξη, συμπεριλαμβανομένου του σκύλου. Παρόλο που το Alfaxan-CD δεν έχει εγκριθεί για χορήγηση μέσω αυτής της οδού, υπάρχουν μελέτες σχετικά με την IM χορήγηση στο σκύλο οι οποίες αναφέρουν άλγος που σχετίζεται με τον μεγάλο όγκο έγχυσης, μυϊκό τρόμο, έντονη έκταση των άκρων, ποδηλατικές κινήσεις και κραυγές κατά τη διάρκεια της ανάνηψης (Tamura et al. 2015).

Οι καρδιοαναπνευστικές παράμετροι ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας προκειμένου να εκτιμηθεί η σταθερότητα του ασθενή και να ληφθούν αποφάσεις για τη μετέπειτα πορεία του. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρουσιάσει τον τρόπο που η αλφαξαλόνη επηρεάζει τόσο το καρδιαγγειακό όσο και το αναπνευστικό σύστημα, όταν χρησιμοποιείται για την εισαγωγή ή/και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας, να βοηθήσει τους αναγνώστες να κατανοήσουν

the anaesthetic duration in dogs. When administered intravenously, a bolus dose of 2 mg kg⁻¹ provides an average duration of a 6-minute-long anaesthesia of adequate depth (Duke-Novakovski et al. 2016), which is sufficient to allow endotracheal intubation within 1 minute (Ferré et al. 2006). At the recommended dose of 2 mg kg⁻¹, blood pressure changes are minor, and a countervailing brief increase of the heart rate is to be expected. Post induction apnoea is a possible side effect; however, a slow rate of administration will lower this risk significantly (Bigby et al. 2017). Cardiorespiratory parameters return to baseline within 15 minutes after the administration of the recommended induction dose (Duke-Novakovski et al. 2016).

Regarding the use of alfaxalone in maintaining anaesthesia, its rapid metabolism, and therefore clearance, results in a low tendency to accumulate in the tissues after repeated doses (Ferré et al. 2006, Muir et al. 2008), which makes it a suitable agent to be used in TIVA (total intravenous anaesthesia) protocols (Ambros et al. 2008). The maintenance dose is approximately 0.1 mg kg⁻¹ min⁻¹ in premedicated dogs and cats, although individual responses may vary. Mechanical ventilation is recommended in TIVA protocols. Therefore, as it is inadequate as an analgesic agent in painful procedures, appropriate analgesic administration is necessary. The recovery phase after alfaxalone administration can be associated with excitatory events, which are attenuated by the use of sedative pre-anaesthetic medication and by recovering the animal in a quiet room (Duke-Novakovski et al. 2016).

Intramuscular (IM) administration of alfaxalone alone or with other sedatives or analgesic agents has been used to produce sedation or general anaesthesia in various veterinary species, including dogs. Despite Alfaxan-CD not being approved for administration via this route, there are studies regarding IM administration in dogs which report discomfort associated with large injection volumes, in addition to muscle tremors, pronounced limb extension, paddling and vocalization during recovery (Tamura et al. 2015).

Cardiopulmonary parameters are closely monitored during anaesthesia in order to assess the patient's stability and decide the course of action. This systematic review aims to present the way alfaxalone affects both the cardiovascular and respiratory system, when used for induction and/or maintenance of anaesthesia, to help readers comprehend the extent in which those

το βαθμό που καταστέλλονται αυτά τα συστήματα και, κατά συνέπεια, να αποφασίσουν αν θα συμπεριλάβουν την αλφαξαλόνη στα αναισθητικά τους πρωτόκολλα, ανάλογα με το ασθενές ζώο και τις εκάστοτε συνθήκες.

Το φάρμακο αυτό δεν είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα προς το παρόν.

Μέθοδοι

Η αναζήτηση των βιβλιογραφικών αναφορών συμπεριλάμβανε τις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Scopus από τις 1 Ιανουαρίου 2000 έως τις 28 Φεβρουαρίου 2021 για επιστημονικές δημοσιεύσεις πλήρους κειμένου στην αγγλική γλώσσα. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν και στις τρεις μηχανές αναζήτησης ήταν: alfaxalone, dog, anaesthesia, cardiopulmonary effects, cardiorespiratory effects, cardiovascular effects και respiratory effects. Τα άρθρα προς αξιολόγηση περιορίστηκαν αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα.

Τα κριτήρια ένταξης των άρθρων περιλάμβαναν την ενδοφλέβια έγχυση της αλφαξαλόνης ως κύριο φάρμακο για την εισαγωγή ή/και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας στο σκύλο και τις αναφορές στις επιδράσεις της στο καρδιοαναπνευστικό σύστημα. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν περιλάμβαναν την καρδιακή συχνότητα (HR), τη συστολική αρτηριακή πίεση (SAP), τη διαστολική αρτηριακή πίεση (DAP), τη μέση αρτηριακή πίεση (MAP), την καρδιακή παροχή, τη μερική πίεση του αρτηριακού CO₂ (P_aCO₂), τη μερική πίεση του αρτηριακού O₂ (P_aO₂), τον κορεσμό της αρτηριακής αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (S_aO₂), τη μερική πίεση του τελοεκπνευστικού CO₂ (P_ECO₂) και τον κορεσμό σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης των περιφερικών αγγείων (S_pO₂). Αξιολογήθηκε επίσης η πρόκληση άπνοιας. Είκοσι οκτώ δημοσιεύσεις αξιολογήθηκαν από τρεις εξεταστές ανεξάρτητα για να εκτιμηθεί αν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μελέτες αποκλείστηκαν εξαιτίας των ακόλουθων αιτιών: η αλφαξαλόνη χορηγήθηκε ενδομυϊκά, ή σε συνδυασμό με άλλα αναισθητικά φάρμακα, ή σε υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες από τον κατασκευαστή, ή όταν τα αποτελέσματα της προνάρκωσης ήταν το κύριο θέμα της μελέτης, ή θεωρήθηκε ότι υπήρξε μεροληψία και τέλος όταν υπήρξαν ανεπαρκείς μετρήσεις ή/και μέγεθος του δείγματος.

Αποτελέσματα

Συνολικά οκτώ δημοσιεύσεις από τις είκοσι οκτώ θεωρήθηκε ότι συμφωνούσαν με τα κριτήρια ένταξης (Εικόνα 1). Αποκλείστηκαν οι μελέτες που βασίστηκαν σε ενδομυϊκή χορήγηση αλφαξαλόνης (n=4), συνδυασμούς αλφαξαλόνης με άλλα αναισθητικά φάρμακα (n=7), οι μελέτες που είτε θεωρήθηκε ότι υπήρχε μεροληψία (n=1), είτε είχαν ανεπαρκείς μετρήσεις ή/και μέγεθος δείγματος (n=5), οι μελέτες που χρησιμοποίησαν υψηλότερες δόσεις από

systems are being suppressed and, therefore, decide whether to include alfaxalone in their anaesthetic protocol, depending on the patient and the given circumstances.

The drug is not currently available in Greece.

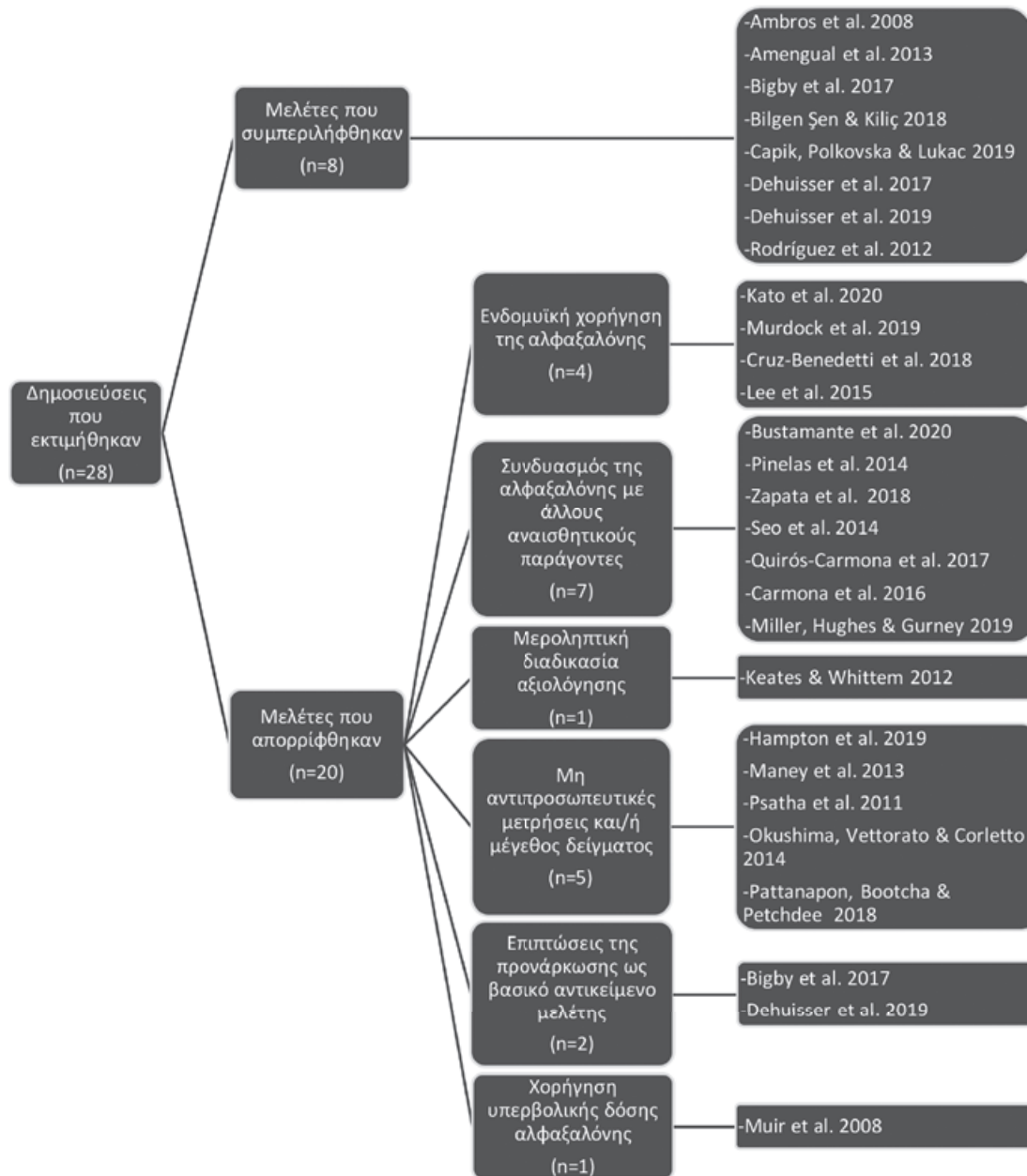
Methods

The literature search included PubMed, Google Scholar and Scopus from 1 January 2000 to 28 February 2021 in English full-text scientific publications. The search terms used in all three search engines were: alfaxalone, dog, anaesthesia, cardiopulmonary effects, cardiorespiratory effects, cardiovascular effects and respiratory effects. Articles under evaluation were limited to English language only.

The criteria set for the selection were the intravenous administration of alfaxalone as a main agent for induction and/or maintenance of anaesthesia in dogs and report on its cardiorespiratory effects. The parameters examined include heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), cardiac output, arterial CO₂ partial pressure (P_aCO₂), arterial O₂ partial pressure (P_aO₂), arterial haemoglobin oxygen saturation (S_aO₂), end-tidal CO₂ partial pressure (P_ECO₂) and peripheral capillary haemoglobin oxygen saturation (S_pO₂). The occurrence of apnoea was also assessed. Twenty-eight publications were examined by three reviewers independently to evaluate if the criteria mentioned were met. Studies were excluded due to the following reasons: alfaxalone being administered intramuscularly, being combined with other anaesthetic agents, being used in higher doses than those recommended by the manufacturer, when the effects of premedication were the main focus, when they were considered biased and lastly when inadequate measurements and/or sample size were used.

Results

A total of eight publications out of twenty-eight were considered to be in agreement with the criteria set (Figure 1). Studies that were based on intramuscular administration of alfaxalone (n=4), combination of alfaxalone with other anaesthetic agents (n=7), studies that were either considered biased (n=1) or used inadequate measurements and/or sample size (n=5), studies that used higher doses than those recommended for clinical rea-



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής των άρθρων που αποκλείστηκαν και αυτών που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη.

τις συστηνόμενες για την κλινική πράξη (n=1) και οι μελέτες που εστίαζαν περισσότερο στα αποτελέσματα της προνάρκωσης (n=2). Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες των Kato et al. (2020), Murdock et al. (2019), Cruz-Benedetti et al. (2018) και Lee et al. (2015) η αλφαξαλόνη χορηγήθηκε αποκλειστικά ενδομυϊκά. Οι μελέτες των Bustamante et al. (2020), Pinelas et al. (2014), Zapata et al. (2018), Seo et al. (2014), Quirós-Carmora et al. (2017), Carmona et al. (2016) και Miller, Hughes & Gurney (2019) χρησιμοποίησαν και άλλα αναισθητικά φάρμακα. Επιπρόσθετα, στη μελέτη των Keates & Whitem (2012) βρέθηκε ότι υπήρξε μεροληψία. Οι μελέτες των Hampton et al. (2019), Maney

sons (n=1) and studies that focused mainly on the effects of premedication (n=2) were excluded. In particular, in the studies Kato et al. (2020), Murdock et al. (2019), Cruz-Benedetti et al. (2018) and Lee et al. (2015) alfaxalone was administered solely intramuscularly. The studies Bustamante et al. (2020), Pinelas et al. (2014), Zapata et al. (2018), Seo et al. (2014), Quirós-Carmora et al. (2017), Carmona et al. (2016) and Miller, Hughes & Gurney (2019) were using additional anaesthetic agents. Furthermore, the study Keates & Whitem (2012) was found biased. The studies Hampton

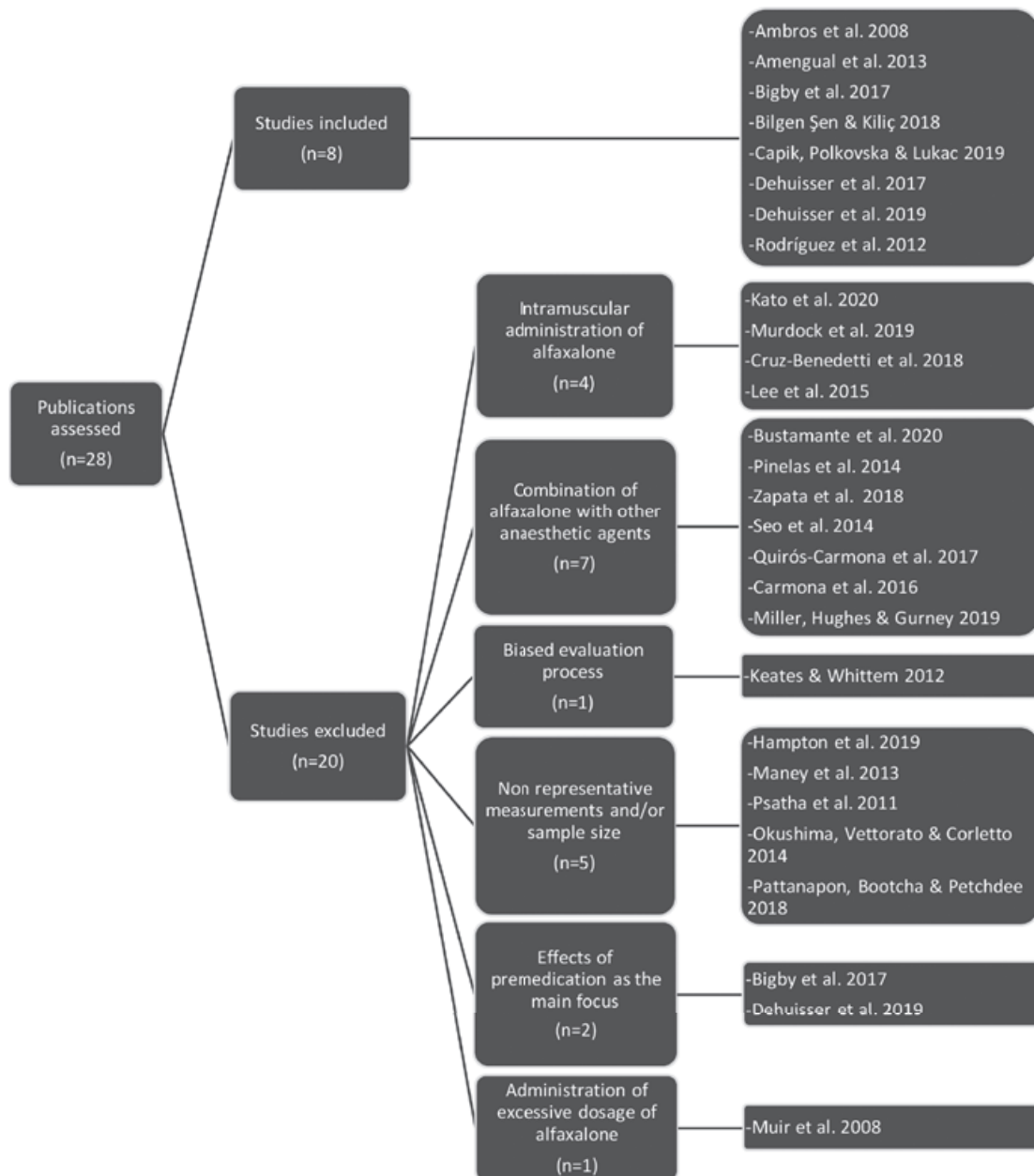


Figure 1. Flow diagram of excluded and included studies.

et al. (2013), Psatha et al. (2011), Okushima, Vettorato & Corletto (2014) και Pattanapon, Bootcha & Petchdee (2018) είχαν ανεπαρκές μέγεθος δείγματος ή μετρήσεις των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων, με αποτέλεσμα τα τελικά αποτελέσματα να μη μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα. Η μελέτη των Muir et al. (2008) αποκλείστηκε εξαιτίας της χορήγησης μεγαλύτερων δόσεων από τις συνιστώμενες για την κλινική πράξη. Τέλος, οι Bigby et al. (2017) και Dehuisser et al. (2019) απορρίφθηκαν διότι είχαν εστιάσει κυρίως στην προνάρκωση που χορηγήθηκε.

Οι ακόλουθες οχτώ δημοσιεύσεις ήταν κατάλληλες και περιλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση:

et al. (2019), Maney et al. (2013), Psatha et al. (2011), Okushima, Vettorato & Corletto (2014) and Pattanapon, Bootcha & Petchdee (2018) had inadequate sample size or measurements of the cardiopulmonary parameters, therefore the final results could not be considered credible. Muir et al. (2008) was excluded due to the use of higher doses than those recommended for clinical reasons. Lastly, Bigby et al. (2017) and Dehuisser et al. (2019) were rejected because they were mainly focused on the premedication that has been used.

The following eight publications were found

Rodríguez et al. (2012), Amengual et al. (2012), Bilgen Şen & Kiliç (2018), Bigby et al. (2017), Dehuisse et al. (2019), Ambros et al. (2008), Dehuisse et al. (2017) και Capik, Polkowska & Lukac (2019).

Στη μελέτη «Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs» (Rodríguez et al. 2012), περιλήφθηκαν οχτώ ενήλικοι σκύλοι. Σε όλα τα ζώα χορηγήθηκε αλφαξαλόνη ή ετομιδάτη για να εισάγει στην αναισθησία με περίοδο έκπλυσης 24 ωρών και δεν υποβλήθηκαν σε επώδυνα ερεθίσματα. Οι σκύλοι ανατέθηκαν τυχαία για εισαγωγή στην αναισθησία IV με αλφαξαλόνη (6 mg kg^{-1} IV) (θεραπεία A) ή ετομιδάτη (4 mg kg^{-1} IV) μέχρι επιθυμητού αποτελέσματος (θεραπεία E). Έγινε ενδοφλέβια έγχυση του κάθε φαρμάκου σε ρυθμό 10% του συνολικού όγκου ανά 6 δευτερόλεπτα. Τα ζώα ανέπνεαν ατμοσφαιρικό αέρα αυτόματα. Οι HR, SAP, DAP, MAP, η καρδιακή παροχή και η αναπνευστική συχνότητα (f_R) μετρήθηκαν πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (αρχικές τιμές), 30 δευτερόλεπτα μετά την εισαγωγή (I_{30}), 60 δευτερόλεπτα μετά την εισαγωγή (I_{60}), άμεσα μετά τη διασωλήνωση της τραχείας (It), ένα λεπτό μετά τη διασωλήνωση (T_1) και στη συνέχεια κάθε 5 λεπτά. Η $P_E\text{CO}_2$ μετρήθηκε στις χρονικές στιγμές It, T1 και στη συνέχεια ανά 5 λεπτά μέχρι την απομάκρυνση του τραχειοσωλήνα. Δείγματα αρτηριακού και φλεβικού αίματος λήφθηκαν πριν την εισαγωγή στην αναισθησία, μετά την διασωλήνωση της τραχείας και στη συνέχεια κάθε 10 λεπτά μέχρι την απομάκρυνση του τραχειοσωλήνα, ώστε να μετρηθούν το pH, η $P_a\text{CO}_2$, η $P_a\text{O}_2$, η $S_a\text{O}_2$ και η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος. Οι δόσεις εισαγωγής που απαιτήθηκαν ήταν $2,91 \pm 0,41 \text{ mg kg}^{-1}$ και $4,15 \pm 0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ για τη θεραπεία E και A, αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων βρέθηκαν στους ΚΠ στις χρονικές στιγμές I_{30} , I_{60} , It, T_1 , T_5 , T_{10} , T_{15} και T_{20} , με τις τιμές να είναι υψηλότερες για την θεραπεία A. Κατόπιν εισαγωγής στην αναισθησία, οι ΚΠ μειώθηκαν στη θεραπεία E χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό, ενώ οι ΚΠ αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά στη θεραπεία A για να φτάσουν τη μέγιστη διαφορά στις χρονικές στιγμές It ($183 \pm 16 \text{ bpm}$ συγκριτικά με $127 \pm 16 \text{ bpm}$ στις αρχικές τιμές). Η καρδιακή παροχή ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στη θεραπεία E συγκριτικά με τη θεραπεία A από τη χρονική στιγμή I_{30} έως την T_{20} . Η εισαγωγή στην αναισθησία με αλφαξαλόνη μείωσε την MAP από τις αρχικές τιμές ($126 \pm 8 \text{ mmHg}$) στις χρονικές στιγμές T_5 ($103 \pm 6 \text{ mmHg}$), T_{10} ($103 \pm 9 \text{ mmHg}$), T_{15} ($102 \pm 8 \text{ mmHg}$) και T_{20} ($104 \pm 8 \text{ mmHg}$), ωστόσο οι τιμές παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε με την SAP. Hf_R δεν εμφάνισε διαφορά μεταξύ των αναισθητικών φαρμάκων, ωστόσο, μειώθηκε στατιστικά σημαντικά από τη χρονική στιγμή I_{30} έως την T_5 κατά τη θεραπεία A. Στη χρονική στιγμή It, οι τιμές των $P_a\text{O}_2$ και $S_a\text{O}_2$ ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένες, υποδηλώνοντας τιμές υποξίας και στις δύο θεραπείες.

suitable and were included in this systematic review: Rodríguez et al. (2012), Amengual et al. (2012), Bilgen Şen & Kiliç (2018), Bigby et al. (2017), Dehuisse et al. (2019), Ambros et al. (2008), Dehuisse et al. (2017) and Capik, Polkowska & Lukac (2019).

In the study “Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs” (Rodríguez et al. 2012), eight adult dogs were used. All animals were given alfaxalone or etomidate to induce anaesthesia with a washout period of 24 hours and were not subjected to any painful stimuli. Dogs were assigned randomly for induction of anaesthesia IV with alfaxalone (6 mg kg^{-1} IV) (treatment A) or etomidate (4 mg kg^{-1} IV) to effect (treatment E). Each drug was injected intravenously at a rate of 10% of total volume given every 6 seconds. Animals were allowed to breathe room air spontaneously. HR, SAP, DAP, MAP, cardiac output and respiratory rate (f_R) were measured before induction (baseline), 30 seconds after induction (I_{30}), 60 seconds after induction (I_{60}), after intubation (It), one minute after intubation (T_1) and then every 5 minutes. $P_E\text{CO}_2$ was measured at the time points It, T_1 and then every 5 minutes until extubation. Arterial and venous blood samples were taken before anaesthetic induction, after endotracheal intubation and then every 10 minutes until the trachea was extubated, to measure pH, $P_a\text{CO}_2$, $P_a\text{O}_2$, $S_a\text{O}_2$ and lactate concentration. The induction doses required were $2.91 \pm 0.41 \text{ mg kg}^{-1}$ and $4.15 \pm 0.7 \text{ mg kg}^{-1}$ for treatment E and A, respectively. Significant differences between groups were found in HR at I_{30} , I_{60} , It, T_1 , T_5 , T_{10} , T_{15} and T_{20} , values being higher with treatment A. After induction, HR was non-significantly reduced in treatment E, whereas HR significantly increased in treatment A to reach a maximum difference at It ($183 \pm 16 \text{ bpm}$ from $127 \pm 16 \text{ bpm}$ at baseline). Cardiac output was significantly lower in treatment E compared to treatment A from I_{30} to T_{20} . Induction with alfaxalone reduced MAP from baseline ($126 \pm 8 \text{ mmHg}$) at T_5 ($103 \pm 6 \text{ mmHg}$), T_{10} ($103 \pm 9 \text{ mmHg}$), T_{15} ($102 \pm 8 \text{ mmHg}$) and T_{20} ($104 \pm 8 \text{ mmHg}$), but the values remained within physiological range. The same situation was observed with SAP. f_R did not differ between anaesthetics; however, it decreased significantly from I_{30} to T_5 in treatment A. At It, $P_a\text{O}_2$ and $S_a\text{O}_2$ values were significantly reduced, displaying hypoxemic values in both treatments.

In the study “An evaluation of anaesthetic

Στη μελέτη «An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone» (Amengual et al. 2012), περιλήφθηκαν εξήντα ιδιόκτητοι σκύλοι διάφορων φυλών ταξινομήσης I και II κατά τον Αμερικάνικο Σύλλογο Αναισθησιολόγων (ASA I και II) ηλικίας από 6 μηνών έως 8 ετών. Οι σκύλοι κατατάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα P είτε στην ομάδα A και τους χορηγήθηκε προποφόλη ή αλφαξαλόνη ως αναισθητικό φάρμακο αντίστοιχα. Το πρωτόκολλο ηρέμησης αποτελούνταν από ακεπρομαζίνη και μεπεριδίνη. Όλοι οι σκύλοι έλαβαν προοξυγόνωση για τουλάχιστον 3 λεπτά πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. Τα ζώα υποβλήθηκαν σε αναισθησία στην ομάδα P με 3 mg kg^{-1} IV προποφόλη και στην ομάδα A με $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ IV αλφαξαλόνη, με χορήγηση και των δύο σε διάστημα 5 δευτερολέπτων. Έγιναν προσπάθειες για διασωλήνωση της τραχείας το συντομότερο δυνατόν και χορηγήθηκε ισοφλουράνιο (2%) για τη διατήρηση της αναισθησίας. Η διασωλήνωση δεν ήταν δυνατή σε δύο σκύλους (έναν από την κάθε ομάδα) και επιπλέον αναισθητικά φάρμακα έπρεπε να χορηγηθούν για την εισαγωγή στην αναισθησία. Η HR και η f_R μετρήθηκαν πριν την προνάρκωση (αρχικές τιμές), αμέσως μετά την εισαγωγή και μετά τη διασωλήνωση και στα 3 και 5 λεπτά μετά τη διασωλήνωση. Οι SAP, DAP και MAP καταγράφηκαν πριν την εισαγωγή και στους χρόνους 0, 3 και 5 λεπτά μετά την εισαγωγή. Η $P_E\text{CO}_2$ και ο $S_p\text{O}_2$ μετρήθηκαν στα 0, 3 και 5 λεπτά μετά τη διασωλήνωση. Παρατηρήθηκε άπνοια (που ορίστηκε ως απουσία αυτόματης αναπνοής για 30 δευτερόλεπτα ή περισσότερο) σε 17 σκύλους στην ομάδα P και 14 σκύλους στην ομάδα A. Η HR μειώθηκε στην ομάδα P (-2 ± 28 bpm) ενώ αντίθετα αυξήθηκε στην ομάδα A (14 ± 33 bpm). Ωστόσο, είχε ήδη μεταβληθεί μετά την προνάρκωση με μείωσή της στην ομάδα P (-14 ± 24 bpm) και αύξησή της στην ομάδα A (3 ± 19 bpm). Οι SAP, DAP και MAP μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά με την πάροδο του χρόνου χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Πέντε σκύλοι στην ομάδα P και τρεις στην ομάδα A εμφάνισαν υπόταση ($\text{MAP} < 60 \text{ mmHg}$). Ο $S_a\text{O}_2$ διατηρήθηκε επαρκώς και η μέση τιμή ήταν 100%. Η f_R και η $P_E\text{CO}_2$ δεν ήταν δυνατό να καταγραφούν στους σκύλους που εμφάνισαν άπνοια, κατά συνέπεια η ανάλυση σε χωριστές χρονικές στιγμές θεωρήθηκε ότι δεν ήταν κατάλληλο να γίνει.

Στη μελέτη «General Anaesthesia in Geriatric Dogs with Propofol-Isoflurane, Propofol-Sevoflurane, Alphaxalone-Isoflurane, Alphaxalone-Sevoflurane and Their Comparison of Biochemical, Hemodynamic and Cardiopulmonary Effects» (Bilgen Şen & Kiliç 2018), σαράντα υπερήλικοι σκύλοι μέσης ηλικίας 10,83 ετών εντάχθηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη (6 mg kg^{-1} IV), ακολούθησε διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο στην ομάδα 1 και σεβοφλουράνιο στην ομάδα 2. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με αλφαξαλόνη (3 mg kg^{-1} IV) εντός λίγων δευτερολέπτων,

induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone” (Amengual et al. 2012), were included sixty client-owned dogs of various breeds American Society of Anaesthesiologists class I and II (ASA I and II) aged from 6 months to 8 years. Dogs were randomly allocated to either group P or group A and were given propofol or alfaxalone as an anaesthetic agent respectively. Sedation protocol comprised of acepromazine and meperidine. All dogs were pre-oxygenated for at least 3 minutes before the induction. Anaesthesia was induced in group P with 3 mg kg^{-1} IV propofol and in group A with 1.5 mg kg^{-1} IV alfaxalone, both administered over 5 seconds. Endotracheal intubation was attempted as soon as possible, and isoflurane (2%) was used to maintain anaesthesia. Intubation was not possible in two dogs (one of each group) and additional induction agents had to be administered. HR and f_R were measured before premedication (baseline), immediately before induction and post-intubation and at 3- and 5- minutes post-intubation. SAP, DAP and MAP were recorded before induction and at times 0-, 3- and 5- minutes post-intubation. $P_E\text{CO}_2$ and $S_p\text{O}_2$ were measured at 0-, 3- and 5-minutes post-intubation. Apnoea (defined as a lack of spontaneous breathing for 30 seconds or more) was observed in 17 dogs in group P and 14 dogs in group A. HR decreased in group P (-2 ± 28 bpm) but increased in group A (14 ± 33 bpm). However, it had already changed following pre-medication decreasing in group P (-14 ± 24 bpm) and increasing in group A (3 ± 19 bpm). SAP, DAP and MAP all decreased significantly over time with no significant difference between the two groups. Five dogs in group P and three in group A presented hypotension ($\text{MAP} < 60 \text{ mmHg}$). $S_a\text{O}_2$ was well maintained and the mean value was 100%. f_R and $P_E\text{CO}_2$ could not be recorded for apnoeic dogs and therefore analysis at individual time points was not considered appropriate.

In the study “General Anaesthesia in Geriatric Dogs with Propofol-Isoflurane, Propofol-Sevoflurane, Alphaxalone-Isoflurane, Alphaxalone-Sevoflurane and Their Comparison of Biochemical, Hemodynamic and Cardiopulmonary Effects” (Bilgen Şen & Kiliç 2018), forty geriatric dogs with an average age of 10.83 years were randomly assigned in four groups. After induction with propofol (6 mg kg^{-1} IV) anaesthesia was maintained with isoflurane in group 1 and sevoflurane in group 2. After induction with alfaxalone (3 mg kg^{-1} IV) in a few seconds, anaesthesia was main-

ακολούθησε διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο στην ομάδα 3 και σεβοφλουράνιο στην ομάδα 4. Οι καρδιοαναπνευστικές παράμετροι (f_R , HR, S_pO_2) αξιολογήθηκαν πριν την αναισθησία και καταγράφηκαν. Ένας σκύλος στην ομάδα 3 πέθανε στα 60 λεπτά αναισθησίας εξαιτίας καταστολής του αναπνευστικού. Η διαφορά στην HR μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στις ομάδες που έλαβαν αλφαξαλόνη παρατηρήθηκε αύξηση της HR με μέγιστη τιμή στα 5 λεπτά ($142,6 \pm 9,15$ bpm από $101 \pm 8,48$ bpm στις αρχικές τιμές στην ομάδα 3, $130,2 \pm 7,12$ bpm από $92 \pm 6,56$ bpm στις αρχικές τιμές στην ομάδα 4). Εντοπίστηκαν αρρυθμίες σε δύο ασθενείς σκύλους στα 60 λεπτά μετά την ανάνηψη από την αναισθησία στην ομάδα 3, που και οι δύο υποβλήθηκαν σε επέμβαση καταρράκτη. Η f_R εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση στα 5 λεπτά στις ομάδες 3 και 4, ωστόσο μόνο ένας ασθενής εμφάνισε άπνοια μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με αλφαξαλόνη. Ο S_pO_2 έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση σε όλα τα αναισθητικά πρωτόκολλα στα 5 λεπτά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Στη μελέτη «Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnoea in dogs» (Bigby et al. 2017), συμμετείχαν τριανταδύο υγιείς ιδιόκτητοι σκύλοι (ASA I), ηλικίας μεταξύ 5 και 54 μηνών. Οι σκύλοι εντάχθηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες, και η κάθε ομάδα έλαβε διαφορετικό συνδυασμό φαρμάκων και ρυθμό χορήγησης (A-Slow, A-Fast, P-Slow, P-Fast). Στην ομάδα που έλαβε Αλφαξαλόνη Αργά (A-Slow) χορηγήθηκε αλφαξαλόνη IV με ρυθμό $0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, στην ομάδα Αλφαξαλόνη Γρήγορα (A-Fast) χορηγήθηκε αλφαξαλόνη IV με ρυθμό $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, στην ομάδα Προποφόλη Αργά (P-Slow) χορηγήθηκε προποφόλη IV με ρυθμό $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ και στην ομάδα Προποφόλη Γρήγορα (P-Fast) χορηγήθηκε προποφόλη IV με ρυθμό $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Όλοι οι σκύλοι έλαβαν προνάρκωση με μεθαδόνη και δεξμεδετομιδίνη και, μετά την ολοκλήρωση της ηρέμησης, έλαβαν προ-οξυγόνωση για 5 λεπτά. Η f_R και η HR αξιολογήθηκαν για 30 λεπτά μετά την προνάρκωση και κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Η δόση εισαγωγής στην αναισθησία ήταν για την ομάδα A-Slow $0,9 \pm 0,3 \text{ mg kg}^{-1}$, για την ομάδα A-Fast $2,2 \pm 0,5 \text{ mg kg}^{-1}$, για την ομάδα P-Slow $1,8 \pm 0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ και για την ομάδα P-Fast $4,1 \pm 0,7 \text{ mg kg}^{-1}$. Τρία λεπτά μετά την διασωλήνωση της τραχείας μετρήθηκαν η f_R , η HR, ο S_pO_2 και η P_ECO_2 και κατόπιν ελέγχονταν ανά 5 λεπτά. Η άπνοια, που ορίστηκε ως παύση της αναπνοής για μια χρονική διάρκεια 30 δευτερολέπτων ή περισσότερο, προέκυψε στο 100% των σκύλων στην ομάδα A-Fast και P-Fast, με μέση διάρκεια 287 ± 125 δευτερόλεπτα και 247 ± 125 δευτερόλεπτα, αντίστοιχα, και στο 25% των σκύλων στην ομάδα A-Slow και P-Slow, με μέση διάρκεια 43 ± 80 δευτερόλεπτα και 10 ± 18 δευτερόλεπτα, αντίστοιχα.

Στη μελέτη «Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics» (Dehuisse et al. 2019), συμπεριλήφθηκαν

tained with isoflurane in group 3 and sevoflurane in group 4. Cardiopulmonary parameters (f_R , HR, S_pO_2) were evaluated before anaesthesia and recorded. One dog in group 3 died in the 60th minute of anaesthesia due to respiratory arrest. The difference in HR between the groups was not significant. In groups that were given alfaxalone an increase in HR was observed with a maximum value at 5 minutes (142.6 ± 9.15 bpm from 101 ± 8.48 bpm at baseline in group 3, 130.2 ± 7.12 bpm from 92 ± 6.56 bpm at baseline in group 4). Arrhythmia was detected in two patients at 60 minutes after recovery in group 3 anaesthesia, both undergoing cataract surgery. f_R showed a statistically significant decrease at the 5th minute in groups 3 and 4, but only one patient had apnoea after induction with alfaxalone. S_pO_2 in all anaesthetic protocols showed a statistically significant decrease in the 5th minute of anaesthesia.

In the study “Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnoea in dogs” (Bigby et al. 2017), participated thirty-two healthy client-owned dogs (ASA I), aged between 5 and 54 months. Dogs were randomly attributed to four groups, each group given a different combination of drug and administration rate (A-Slow, A-Fast, P-Slow, P-Fast). The Alfaxalone Slow (A-Slow) group was given alfaxalone IV at a rate of $0.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ the Alfaxalone Fast (A-Fast) group was given alfaxalone IV at a rate of $2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ the Propofol Slow (P-Slow) group was administered propofol IV at a rate of $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ and the Propofol Fast (P-Fast) group was administered propofol IV at a rate of $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. All dogs were premedicated with methadone and dexmedetomidine and, after the completion of sedation, they were pre-oxygenated for 5 minutes. f_R and HR were evaluated 30 minutes after premedication and throughout the induction of anaesthesia. The induction dose was for the A-Slow group $0.9 \pm 0.3 \text{ mg kg}^{-1}$, for the A-Fast group $2.2 \pm 0.5 \text{ mg kg}^{-1}$, for the P-Slow group $1.8 \pm 0.6 \text{ mg kg}^{-1}$, and for the P-Fast group $4.1 \pm 0.7 \text{ mg kg}^{-1}$. Three minutes after orotracheal intubation, f_R , HR, S_pO_2 , and P_ECO_2 were measured and thereafter were constantly monitored every 5 minutes. Apnoea, that was defined as cessation of breathing for a period of 30 seconds or longer, occurred in 100% of dogs in the A-Fast and P-Fast groups, with a mean duration of 287 ± 125 seconds and 247 ± 125 seconds, respectively, and in 25% of dogs in the A-Slow and P-Slow groups, with a mean duration of 43 ± 80 seconds and 10 ± 18 seconds, respectively.

έξι θηλυκοί ακέραιοι σκύλοι εργαστηρίου φυλής Beagle, ηλικίας $25,0 \pm 0,6$ μηνών. Την ημέρα της μελέτης δεν χορηγήθηκε προνάρκωση. Έγινε εισαγωγή στην αναισθησία με 3 mg kg^{-1} αλφαξαλόνη IV, που χορηγήθηκε εντός 1 λεπτού, και ακολούθησε διασωλήνωση της τραχείας. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση (CRI) αλφαξαλόνης χορηγήθηκε άμεσα με ρυθμό $0,15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (συνιστώμενος ρυθμός χορήγησης από τον κατασκευαστή για σκύλους που δεν έχουν λάβει προνάρκωση). Η CRI χορηγήθηκε άπαξ για 90 λεπτά (βραχείας διάρκειας CRI) και άπαξ για 180 λεπτά (μακράς διάρκειας CRI) με ενδιάμεσο χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων. Δεν ασκήθηκαν χειρουργικά ερεθίσματα. Οι HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 , P_ECO_2 και f_R μετρήθηκαν άμεσα μετά την εισαγωγή (T0) και κάθε 5 λεπτά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Διενεργήθηκε τεχνητός αερισμός σε ένα σκύλο κατά το πρωτόκολλο βραχείας διάρκειας CRI και σε τέσσερις σκύλους κατά το πρωτόκολλο μακράς διάρκειας CRI εξαιτίας του αυξημένου P_ECO_2 . Μια στατιστικά σημαντική μείωση της HR βρέθηκε στα 30 λεπτά (125 ± 18 bpm για βραχείας διάρκειας CRI, 114 ± 18 bpm για μακράς διάρκειας CRI) συγκριτικά με τις τιμές T0 (156 ± 24 bpm για τη βραχείας διάρκειας CRI, 162 ± 12 bpm για τη μακράς διάρκειας CRI). Η χαμηλότερη τιμή της SAP καταγράφηκε στα 60 λεπτά (126 ± 20 mmHg από 157 ± 22 mmHg στη χρονική στιγμή T0 για τη βραχείας διάρκειας CRI και 119 ± 10 mmHg από 150 ± 12 mmHg τη στιγμή T0 για τη μακράς διάρκειας CRI). Η χαμηλότερη τιμή της MAP παρατηρήθηκε στα 30 λεπτά για τη βραχείας διάρκειας CRI (83 ± 11 mmHg από 95 ± 15 mmHg τη στιγμή T0). Η MAP με το πρωτόκολλο μακράς διάρκειας CRI επίσης εμφάνισε μέγιστη μείωση στα 30 λεπτά (80 ± 6 mmHg από 94 ± 8 mmHg τη στιγμή T0) καθώς και στα 60 λεπτά.

Στη μελέτη «Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs» (Ambros et al. 2008), έξι υγιείς νεαροί ενήλικοι σκύλοι εργαστηρίου ακαθόριστης φυλής υποβλήθηκαν σε αναισθησία σε CRI τόσο με προποφόλη όσο και με αλφαξαλόνη, με περίοδο έκπλυσης έξι ημερών μεταξύ των δύο. Όλοι οι σκύλοι έλαβαν ηρέμηση με ακεπρομαζίνη και υδρομορφόνη και μετά από 30 λεπτά η εισαγωγή στη γενική αναισθησία ξεκίνησε με προποφόλη (4 mg kg^{-1} IV) ή αλφαξαλόνη (2 mg kg^{-1} IV) που χορηγήθηκαν εντός 60 δευτερολέπτων. Ακολούθησε διασωλήνωση της τραχείας και οι σκύλοι ανέπνεαν αυτόματα με τη χορήγηση οξυγόνου σε συγκέντρωση 100%. Επήλθε CRI αναισθησία διάρκειας 120 λεπτών με ρυθμό χορήγησης $0,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ για την προποφόλη και $0,07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ για την αλφαξαλόνη για τη διατήρηση ελαφριάς γενικής αναισθησίας. Δεν προκλήθηκαν επώδυνα ερεθίσματα. Έγινε παρακολούθηση των μετρήσεων των SAP, DAP, MAP, της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (MPAP), της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAWP), της πίεσης στο δεξιό κόλπο (RAP), της HR, της καρδια-

In the study “Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics” (Dehuisse et al. 2019), six intact female laboratory Beagles were included, aged 25.0 ± 0.6 months. On the study day no premedication was administered. Anaesthesia was induced with 3 mg kg^{-1} alfaxalone IV, administered manually over 1 minute, and endotracheal intubation was performed. The alfaxalone constant rate infusion (CRI) was immediately administered at the rate of $0.15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (manufacturer’s recommended infusion rate for unpremedicated dogs). The CRI was administered once for 90 minutes (short CRI) and once for 180 minutes (long CRI) with an interval period of 3 weeks. No surgical stimuli were performed. HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 , P_ECO_2 and f_R were measured immediately after induction (T0) and every 5 minutes throughout the anaesthesia. Mechanical ventilation was initiated in one dog during the protocol short CRI and in four dogs during protocol the long CRI due to high P_ECO_2 . A significant decrease in HR was found at 30 minutes (125 ± 18 bpm for short CRI, 114 ± 18 bpm for long CRI) compared with T0 (156 ± 24 bpm for short CRI, 162 ± 12 bpm for long CRI). The lowest SAP value was recorded at 60 minutes (126 ± 20 mmHg from 157 ± 22 mmHg at T0 for short CRI and 119 ± 10 mmHg from 150 ± 12 mmHg at T0 for long CRI). The lowest MAP value was observed at 30 minutes for short CRI (83 ± 11 mmHg from 95 ± 15 mmHg at T0). Long CRI protocol MAP also presented a maximum decrease at 30 minutes (80 ± 6 mmHg from 94 ± 8 mmHg at T0) as well as at 60 minutes.

In the study “Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs” (Ambros et al. 2008), six healthy crossbred laboratory young adult dogs, were all subjected to CRI anaesthesia both with propofol and alfaxalone with a washout period between the two of six days. All dogs were sedated with acepromazine and hydromorphone and after 30 minutes induction started with either propofol (4 mg kg^{-1} IV) or alfaxalone (2 mg kg^{-1} IV) administered over 60 seconds. Tracheal intubation was performed, and the dogs were allowed to spontaneously breathe 100% oxygen. CRI anaesthesia was then performed for 120 minutes with a rate of $0.25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ for propofol and $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ for alfaxalone to maintain a light plane of anaesthesia. No painful simulations were performed. Measurements of SAP, DAP,

κής παροχής, της f_R , και του αρτηριακού pH, P_aCO_2 και P_aO_2 . Οι HR, SAP, DAP, MAP και η καρδιακή παροχή δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των αναισθητικών φαρμάκων σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Για τους σκύλους στην ομάδα της αλφαξαλόνης βρέθηκε μικρή αύξηση της HR μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, καλή διατήρηση της καρδιακής παροχής, και η μειωμένη MAP, η οποία παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, ανατάχθηκε ταχύτερα. Η f_R , το αρτηριακό pH, το P_aO_2 και το P_aCO_2 δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Το αρτηριακό pH μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στα 5 λεπτά ($7,23 \pm 0,03$) μετά την εισαγωγή μέχρι τη λήξη της αναισθησίας, γεγονός που θεωρήθηκε ότι είναι ενδεικτικό αναπνευστικής οξέωσης. Η P_aCO_2 εμφάνιζε στατιστικά σημαντική αύξηση μόνο στα 5 λεπτά ($64,4 \pm 11,8$ mmHg συγκριτικά με τις αρχικές τιμές $45,7 \pm 6,1$ mmHg) μετά την εισαγωγή στη γενική αναισθησία με αλφαξαλόνη, γεγονός που είναι ενδεικτικό της καταστολής του αναπνευστικού συστήματος.

Στη μελέτη «Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs» (Dehuisse et al. 2017), συμπεριλήφθηκαν 12 θηλυκά ακέραια πειραματόζωα φυλής Beagle, ηλικίας 13 ± 1 μηνών με ταξινομήση κατά ASA I. Οι σκύλοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το ένα από δύο πρωτόκολλα TIVA: την ομάδα AF (αλφαξαλόνη-φεντανύλη) και την ομάδα AP (αλφαξαλόνη). Η προνάρκωση συμπεριλάμβανε δεξμεδετομιδίνη και μεθαδόνη. Μετά από 20 λεπτά, η ομάδα AF έλαβε ταυτόχρονα φεντανύλη ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$ IV) για την εισαγωγή στην αναισθησία, με άμεση στη συνέχεια χορήγηση αλφαξαλόνης (2 mg kg^{-1} IV) εντός 1 λεπτού. Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας, η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με αλφαξαλόνη σε μη σταθερό ρυθμό συνεχούς έγχυσης (variable rate infusion, VRI) σε συνδυασμό με φεντανύλη CRI με χρήση δύο αντλιών με σύριγγα. Η VRI της αλφαξαλόνης άρχισε σε ρυθμό $0,15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ και η φεντανύλη CRI ορίστηκε σε ρυθμό $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Στην ομάδα AP χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός, $0,04 \text{ ml kg}^{-1}$ και στη συνέχεια αλφαξαλόνη 2 mg kg^{-1} επί 1 λεπτό και μετά την διασωλήνωση, η αναισθησία διατηρήθηκε με αλφαξαλόνη VRI, με αρχικό ρυθμό $0,15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ και φυσιολογικό ορό CRI. Διενεργήθηκε τεχνητός αερισμός κατά τη διάρκεια της επέμβασης ώστε να διατηρηθεί το P_ECO_2 σε συγκεκριμένα επίπεδα. Οι HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 , f_R και P_ECO_2 συμπεριλήφθηκαν στην διεγχειρητική παρακολούθηση. Η VRI είτε αυξανόταν είτε μειωνόταν κατά $0,01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ όταν ήταν απαραίτητο. Στην ομάδα AP, σε τρεις σκύλους χορηγήθηκε επιπλέον εφάπαξ δόση αλφαξαλόνης ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση του ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας. Ο ρυθμός χορήγησης που ήταν απαραίτητος για να διατηρηθεί χειρουργικό βάθος αναισθησίας διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($0,16 \pm 0,01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ στην ομάδα AP αντί $0,13 \pm 0,01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ στην ομάδα AF). Κατά συνέπεια, ο συνο-

MAP, mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary artery wedge pressure (PAWP), right atrial pressure (RAP), HR, cardiac output, f_R , arterial pH, P_aCO_2 and P_aO_2 were monitored. HR, SAP, DAP, MAP and cardiac output did not vary significantly between anaesthetics at any time. For the dogs in the alfaxalone group there was a slight increase in HR after induction, the cardiac output was well preserved and the decreased MAP, which was observed in both groups, was restored faster. f_R , arterial pH, P_aO_2 and P_aCO_2 did not change significantly at any time. Arterial pH was significantly decreased 5 minutes (7.23 ± 0.03) after induction until the end of anaesthesia, which was considered to indicate respiratory acidosis. P_aCO_2 was significantly higher only at 5 minutes (64.4 ± 11.8 mmHg from 45.7 ± 6.1 mmHg at baseline) after induction with alfaxalone which indicates a respiratory depression.

In the study «Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs» (Dehuisse et al. 2017), were included 12 intact female experimental Beagles, aged 13 ± 1 month and classified as ASA I. The dogs were randomly assigned to one of two TIVA protocols: group AF (alfaxalone-fentanyl) and group AP (alfaxalone). Premedication included dexmedetomidine and methadone. After 20 minutes, Group AF was co-induced with fentanyl ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$ IV), immediately followed by alfaxalone (2 mg kg^{-1} IV) administered manually over 1 minute. After endotracheal intubation, maintenance of anaesthesia was obtained by a variable rate infusion (VRI) of alfaxalone combined with a CRI of fentanyl using two syringe drivers. The alfaxalone VRI was started at a rate of $0.15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ and the fentanyl CRI was set at $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Group AP was administered saline, 0.04 ml kg^{-1} , followed by alfaxalone 2 mg kg^{-1} over 1 minute and following intubation, anaesthesia was maintained by an alfaxalone VRI, starting at 0.15 mg kg^{-1} , and a saline CRI. Mechanical ventilation was performed throughout the procedure to maintain P_ECO_2 at a specific level. HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 , f_R and P_ECO_2 were monitored. VRI was either increased or decreased by $0.01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ when necessary. In group AP, three dogs were administered an additional IV bolus of alfaxalone to treat insufficient depth of anaesthesia. The dose rate required to maintain an adequate surgical plane of anaesthesia differed significantly between both groups ($0.16 \pm 0.01 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in group AP versus $0.13 \pm 0.01 \text{ mg$

λικός όγκος αλφαξαλόνης που χρειάστηκε για 210 λεπτά αναισθησίας ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα AF συγκριτικά με την ομάδα AP. Συνολικά, οι HR, SAP, MAP και DAP ήταν χαμηλότερες στην ομάδα AF συγκριτικά με την ομάδα AP (HR: 72 ± 4 bpm συγκριτικά με 94 ± 13 bpm, SAP: 134 ± 11 mmHg αντί 144 ± 7 mmHg, MAP: 91 ± 11 mmHg αντί 105 ± 6 mmHg, DAP 76 ± 11 mmHg αντί 91 ± 7 mmHg, αντίστοιχα). Τη χρονική στιγμή της τομής, οι HR, DAP και MAP, εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα AP συγκριτικά με αυτές στην ομάδα AF. Στην ομάδα AP, η HR ήταν 91 ± 17 bpm, η DAP ήταν 105 ± 12 mmHg και η MAP ήταν 118 ± 16 mmHg συγκριτικά με 67 ± 4 bpm, 75 ± 6 mmHg και 91 ± 8 mmHg, αντίστοιχα, στην ομάδα AF, τιμές που παρέμειναν ωστόσο εντός των τιμών αναφοράς.

Στη μελέτη «A comparison of propofol and alfaxalone in a continuous rate infusion in dogs with mitral valve insufficiency» (Capik et al. 2019) συμμετείχαν επτά ιδιόκτητοι σκύλοι φυλής Chihuahua με καρδιακή ανεπάρκεια δευτέρου σταδίου (καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II κατά την ταξινόμηση από το Διεθνές Συμβούλιο Καρδιακής Υγείας των Ζώων Συντροφιάς), που υποβλήθηκαν σε τακτικές οδοντιατρικές επεμβάσεις, ηλικίας 9 με 14 ετών. Όλοι οι σκύλοι έλαβαν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και διουρητικά φάρμακα. Στους σκύλους χορηγήθηκε προποφόλη CRI για την επέμβαση και με μεσοδιάστημα ενός έτους χορηγήθηκε αλφαξαλόνη CRI για τον ίδιο σκοπό. Οι σκύλοι έλαβαν προνάρκωση και στις δύο περιπτώσεις με μιδαζολάμη, βουτορφανόλη και ξυλαζίνη. Μετά από τρία λεπτά, έγινε εισαγωγή στην αναισθησία με 2 mg kg^{-1} IV και διατηρήθηκε με CRI σε ρυθμό $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$ για την προποφόλη και 2 mg kg^{-1} IV και $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ για την αλφαξαλόνη. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ακολούθησε άμεση διασωλήνωση των σκύλων για να εξασφαλιστεί η διαβατότητα των αεραγωγών. Η αναισθησία με CRI διήρκησε μία ώρα. Οι HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 και f_R τέθηκαν υπό παρακολούθηση. Οι ασθενείς ελέγχονταν με ηλεκτροκαρδιογράφημα για πιθανή πρόκληση αρρυθμιών. Η μέση f_R ήταν ελάχιστα υψηλότερη στην ομάδα της αλφαξαλόνης χωρίς να είναι αυτό στατιστικά σημαντικό. Ο S_pO_2 κυμαινόταν από 96% έως 98% στην ομάδα της προποφόλης και από 97% έως 98% στην ομάδα της αλφαξαλόνης. Ο καρδιακός ρυθμός ήταν ισόχρονος χωρίς επεισοδιακές αρρυθμίες και στις δύο ομάδες. Ο μέσος όρος της HR ήταν υψηλότερος στην ομάδα της αλφαξαλόνης χωρίς να είναι αυτό στατιστικά σημαντικό. Ένας σκύλος στην ομάδα της αλφαξαλόνης παρέμεινε σε ταχυκαρδία παρά την προνάρκωση. Στην ομάδα της αλφαξαλόνης οι μέσες αρτηριακές πιέσεις ήταν χαμηλότερες από την ομάδα της προποφόλης ($67,85$ mmHg αντί $71,71$ mmHg στα 10 λεπτά, $62,57$ mmHg αντί 66 mmHg στα 30 λεπτά και $62,71$ mmHg αντί $66,42$ mmHg στα 60 λεπτά για την αλφαξαλόνη και την προποφόλη, αντίστοιχα).

$\text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ in group AF). Consequently, the total volume of alfaxalone needed for 210 minutes of anaesthesia was significantly lower in group AF than in group AP. Overall, HR, SAP, MAP and DAP were lower in group AF than in group AP (HR: 72 ± 4 bpm versus 94 ± 13 bpm, SAP: 134 ± 11 mmHg versus 144 ± 7 mmHg, MAP: 91 ± 11 mmHg versus 105 ± 6 mmHg, DAP 76 ± 11 mmHg versus 91 ± 7 mmHg, respectively). At the time of incision, HR, DAP and MAP were significantly increased in group AP compared with that in group AF. In group AP, HR was 91 ± 17 bpm, DAP was 105 ± 12 mmHg and MAP was 118 ± 16 mmHg compared with 67 ± 4 bpm, 75 ± 6 mmHg and 91 ± 8 mmHg, respectively, in group AF, remaining however within clinically acceptable limits.

In the study “A comparison of propofol and alfaxalone in a continuous rate infusion in dogs with mitral valve insufficiency” (Capik et al. 2019) seven client-owned Chihuahuas with second stage cardiac insufficiency (class II cardiac insufficiency according to the classification by the International Small Animal Cardiac Health Council), undergoing regular dental prophylaxis were included, aged from 9 to 14 years. All the dogs were treated with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics. Dogs were administered propofol CRI for the procedure and with an interval of one-year alfaxalone CRI was used for the same purpose. The dogs were premedicated in both cases using midazolam, butorphanol and xylazine. After three minutes, anaesthesia was induced with 2 mg kg^{-1} IV and maintained with a CRI of $0.25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ of propofol, and with 2 mg kg^{-1} IV and $0.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ of alfaxalone. Following the induction of anaesthesia, the dogs were immediately intubated to provide airway patency. CRI anaesthesia was conducted for one hour. HR, SAP, DAP, MAP, S_pO_2 and f_R were monitored. Patients were electrocardiographically monitored for potential arrhythmia occurrence. The mean f_R was insignificantly higher in the alfaxalone group. The S_pO_2 ranged from 96% to 98% in the propofol group and from 97% to 98% in the alfaxalone group. The heart rhythm was regular without episodes of arrhythmias in both groups. The mean HR was insignificantly higher in the alfaxalone group. One dog in the alfaxalone group remained tachycardic despite premedication. In the alfaxalone group the MAP was lower in comparison with the propofol anaesthesia (67.85 mmHg versus 71.71 mmHg at 10 minutes, 62.57 mmHg versus 66 mmHg at 30 minutes and 62.71 mmHg versus 66.42 mmHg at 60 minutes for alfaxalone and propofol, respectively).

Συζήτηση

To 2016, οι Chiu et al. δημοσίευσαν το άρθρο «The cardiopulmonary effects and quality of anaesthesia after induction with alfaxalone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in dogs and cats: a systematic review», στο οποίο μελετήθηκαν αναδρομικά οι καρδιοαναπνευστικές επιπτώσεις της αλφαξαλόνης ως φαρμάκου εισαγωγής στην αναισθησία, τόσο στο σκύλο όσο και στη γάτα, περιλαμβάνοντας 22 άρθρα από το 2001 έως τις 20 Μαΐου 2013. Οι βάσεις δεδομένων που διερευνήθηκαν για αυτή τη συστηματική ανασκόπηση περιλάμβαναν τις Discovery, PubMed, Science Direct και Wiley Interscience. Προκειμένου να συλλεχθούν δεδομένα, χρησιμοποιήθηκαν επίσης μελέτες που δεν εστίαζαν στις επιδράσεις στο καρδιοαναπνευστικό σύστημα. Με βάση όσα γνωρίζουν οι συγγραφείς, δεν υπάρχει άλλη συστηματική ανασκόπηση που να αξιολογεί τις καρδιοαναπνευστικές επιδράσεις της αλφαξαλόνης ως κύριου φαρμάκου για την εισαγωγή ή/και διατήρηση της αναισθησίας, εστιάζοντας μόνο σε σκύλους ασθενείς.

Όσον αφορά τα υλικά και τις μεθόδους, και οι οκτώ μελέτες που εμπεριέχονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βασίστηκαν σε σχεδιασμό μελέτης με τυχαίωση. Το μέγεθος του δείγματος και η σύνθεσή του, καθώς και οι επεμβάσεις στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς, εμφάνιζαν ποικιλομορφία μεταξύ των μελετών. Στα περισσότερα αναισθητικά πρωτόκολλα χορηγούνταν ηρέμηση στα ασθενή ζώα πριν την εισαγωγή στη γενική αναισθησία. Είναι σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι τόσο το είδος των ηρεμιστικών φαρμάκων, όσο και η δόση στην οποία χορηγήθηκαν, είχαν επίδραση τόσο στη δόση της αλφαξαλόνης που ήταν απαραίτητη για τη διατήρηση της αναισθησίας όσο και στην επίδραση της αλφαξαλόνης στις καταγραφόμενες παραμέτρους. Ωστόσο η διάρκεια της έγχυσης της αλφαξαλόνης, όταν χρησιμοποιήθηκε σε πρωτόκολλα με CRI, δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών στο καρδιοαναπνευστικό σύστημα (Dehuisse et al. 2019).

Οι μελέτες χρησιμοποίησαν μεγάλο εύρος δόσεων κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, ανάλογα με το ρυθμό χορήγησης και ανάλογα αν είχε χορηγηθεί προνάρκωση. Η χαμηλότερη δόση αλφαξαλόνης $0,9 \pm 0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ χορηγήθηκε αργά σε σκύλους που είχαν λάβει προνάρκωση (Bigby et al. 2017). Η υψηλότερη δόση $4,15 \pm 0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ χορηγήθηκε αργά σε σκύλους που δεν έλαβαν προνάρκωση (Rodríguez et al. 2012). Όταν χορηγήθηκε για τη διατήρηση της αναισθησίας, χορηγήθηκαν παρόμοιες δόσεις της τάξης των $0,1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ έως $0,16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Dehuisse et al. 2017, Dehuisse et al. 2019, Capik et al. 2019), με εξαίρεση τους Ambros et al. 2008, οι οποίοι χορήγησαν $0,07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ για τη διατήρηση ελαφριάς γενικής αναισθησίας, χωρίς να προκληθούν επώδυνα ερεθίσματα.

Η εμφάνιση άπνοιας, η οποία είναι μια σημαντική παρενέργεια όταν η αλφαξαλόνη χορηγείται κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, παρατηρήθηκε σε τρεις με-

Discussion

In 2016, Chiu et al. published “The cardiopulmonary effects and quality of anaesthesia after induction with alfaxalone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in dogs and cats: a systematic review”, where the cardiopulmonary effects of alfaxalone as an induction agent were reviewed in both dogs and cats, including 22 studies from 2001 until 20th May 2013. The database used for this systematic review consisted of Discovery, PubMed, Science Direct and Wiley Interscience. In order to collect data, there were also used studies that did not focus on the effects on the cardiopulmonary system. To the authors’ knowledge there is no other systematic review assessing the cardiopulmonary effects of alfaxalone as the main agent for induction and/or maintenance of anaesthesia, focusing only on canine patients.

Regarding materials and methods, all eight studies contained in this systematic review were based on randomised study design. Sample size and composition in addition to the procedures, to which the patients were subjected to, varied between the studies. In most anaesthetic protocols, patients were sedated before the induction of anaesthesia. It is important to highlight that the kind of sedative agents, as well as the dosage in which they were administered, has an effect both on the dosage of alfaxalone required to maintain anaesthesia and on alfaxalone’s effect on the recorded parameters. However, the duration of alfaxalone’s infusion, when used in CRI protocols, does not seem to significantly increase the risk of its side-effects on the cardiopulmonary system (Dehuisse et al. 2019).

Studies used considerably variable doses concerning the induction, depending on the administration rate and whether premedication was used. The lowest dose of $0.9 \pm 0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ of alfaxalone was used when administered slowly on premedicated dogs (Bigby et al. 2017). The highest dose of $4.15 \pm 0.7 \text{ mg kg}^{-1}$ was used when administered slowly on non-premedicated dogs (Rodríguez et al. 2012). When used to maintain anaesthesia, similar doses on a scale of $0.1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ to $0.16 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Dehuisse et al. 2017, Dehuisse et al. 2019, Capik et al. 2019) were used, excluding Ambros et al. 2008, in which $0.07 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ were used to maintain a light plane of anaesthesia, with no painful stimuli applied.

The occurrence of apnoea, which is a considerable side-effect when alfaxalone is administered as an induction agent, was noted in three studies (Amengual et al. 2012, Bigby et al. 2017,

λέτες (Amengual et al. 2012, Bigby et al. 2017, Bilgen Şen & Kiliç 2018,). Οι κύριοι παράγοντες που φαίνεται να συνεισφέρουν τόσο στην εμφάνιση επεισοδίων άπνοιας, όσο και στη διάρκειά τους, είναι ο ρυθμός χορήγησης και η δόση της αλφαξαλόνης. Αντίθετα, η μεγάλη ηλικία των ασθενών δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για την παρενέργεια αυτή. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι με τον αργό ρυθμό χορήγησης η συνολική δόση που απαιτείται για την επίτευξη της διασωλήνωσης ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που χρειάστηκε με ταχύ ρυθμό. Η f_R είχε στατιστικά σημαντική μείωση σε ορισμένες μελέτες, ωστόσο αυτή η μείωση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Όσον αφορά τα αέρια αίματος, οι μετρήσεις έγιναν σε δείγματα αρτηριακού αίματος σε δύο μελέτες και καταγράφηκαν μείωση στα S_aO_2 , P_aO_2 , και pH, και αύξηση στην P_aCO_2 , ενδεικτική υποξαιμίας, οξέωσης και υπερκαπνίας (Ambros et al. 2008 και Rodríguez et al. 2012). Όπου χρησιμοποιήθηκε καπνογράφος παρατηρήθηκε αύξηση στην P_ECO_2 . Ωστόσο, δύο από τις μελέτες δε μπόρεσαν να αξιολογήσουν τις μεταβολές στην P_ECO_2 εξαιτίας της εμφάνισης επεισοδίων άπνοιας (Amengual et al. 2012, Bigby et al. 2017) και σε μια μελέτη η P_ECO_2 διατηρήθηκε σταθερή με τεχνητό αερισμό (Dehuisse et al. 2017). Μείωση στον S_pO_2 παρατηρήθηκε σε δύο μελέτες (Bilgen Şen & Kiliç 2018, Dehuisse et al. 2019), ενώ σε μια μελέτη παρατηρήθηκε σταθερός S_pO_2 (Capik et al. 2019). Ως συνέπεια των προηγούμενων, θα πρέπει να γίνεται προοξυγόνωση ώστε να αποφεύγεται η πιθανότητα υποξίας μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με αλφαξαλόνη, ιδιαίτερα όσον αφορά αιμοδυναμικά μη σταθεροποιημένους σκύλους ή ασθενείς με χαμηλή P_aO_2 . Επιπλέον, η πρόληψη του υποαερισμού μέσω του τεχνητού αερισμού είναι εξίσου σημαντική, ώστε να εξαιρεθεί ο κίνδυνος της αναπνευστικής οξέωσης και της υπερκαπνίας (Ambros et al. 2008).

Όλες οι μελέτες κατέγραψαν αύξηση της HR μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, εκτός από μια μελέτη (Dehuisse et al. 2019), στην οποία σημαντική αύξηση της HR αναφέρθηκε 30 λεπτά μετά την εισαγωγή, αλλά ένας σημαντικός περιορισμός αυτής της μελέτης ήταν το ότι δεν καταγράφηκαν οι καρδιαγγειακές παράμετροι πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, και οι τρεις παράμετροι (SAP, DAP, MAP) εμφάνισαν ήπια μείωση. Συνεπώς, φαίνεται ότι η χορήγηση αλφαξαλόνης σχετίζεται με αύξηση της HR, παρά τη μείωση της MAP, υποδεικνύοντας ότι παραμένει κάποια δραστηριότητα των αντανακλαστικών των πιεσοϋποδοχέων μετά τη χορήγησή της (Amengual et al. 2012). Επιπλέον, η δοσοεξαρτώμενη επίδρασή της στην αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής, καθώς ο δείκτης συστηματικής αγγειακής αντίστασης (systemic vascular resistance index, SVRI) εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση σε δύο μελέτες (Ambros et al. 2008, Rodríguez et al. 2012). Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης της αλφαξαλόνης δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως.

Bilgen Şen & Kiliç 2018). The main factors that seem to contribute, not only to the appearance of apnoeic episodes, but also to their duration, are the rate of administration and the dosage of alfaxalone. On the contrary, the advanced age of the patients does not appear to increase the risk for this adverse reaction. In addition, it was observed that using a slow rate of administration the total dose required to facilitate intubation was significantly lower than that of the fast rate. The f_R showed a statistically significant decrease in some studies, but these declines were within physiological limits.

As far as blood gasses are concerned, measurements were made in arterial blood samples and a decrease in S_aO_2 , P_aO_2 , pH and an increase in P_aCO_2 , indicating hypoxemia, acidosis and hypercapnia were clearly recorded in two studies (Ambros et al. 2008, Rodríguez et al. 2012). Where capnography was used there was mentioned an increase in P_ECO_2 . Although, two of the studies could not assess the changes in P_ECO_2 because of apnoeic episodes (Amengual et al. 2012, Bigby et al. 2017), and in one study P_ECO_2 was maintained stable using mechanical ventilation (Dehuisse et al. 2017). A S_pO_2 decrease was observed in two studies (Bilgen Şen & Kiliç 2018, Dehuisse et al. 2019), whereas a well maintained S_pO_2 was recorded in one study (Capik et al. 2019). As a consequence of the above, preoxygenation should be performed in order to avoid the possibility of hypoxemia after the induction of anaesthesia with alfaxalone, especially when it comes to haemodynamically unstable dogs or patients with a low P_aO_2 . Furthermore, the prevention of hypoventilation is equally important via mechanical ventilation, so as to eliminate the risk of respiratory acidosis and hypercapnia (Ambros et al. 2008).

All studies recorded an increase in HR after induction, except for one study (Dehuisse et al. 2019), where a significant decrease in HR was mentioned at 30 minutes after induction, but an important limitation of this study is that cardiovascular variables were not recorded before induction of anaesthesia. Regarding arterial pressure, all three parameters (SAP, DAP, MAP) were slightly decreased. As a result, it seems that the use of alfaxalone is associated with an increase in HR, despite a decrease in MAP, suggesting that some baroreceptor reflex activity may be present after its administration (Amengual et al. 2012). Furthermore, the dose-dependent effect on blood pressure is presumed to be a result of vasodilation,

Αρρυθμίες εντοπίστηκαν σε δύο ασθενείς σε μια μελέτη (Bilgen Şen & Kiliç 2018), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία για επέμβαση καταρράκτη, και θεωρείται ότι προκλήθηκαν εξαιτίας της ηλικίας τους. Η καρδιακή παροχή ήταν σταθερή όταν ελέγχθηκε, γεγονός που θα μπορούσε να υπονοήσει ότι η αλφαξαλόνη έχει ελάχιστη ως καθόλου αρνητική επίδραση στη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου (Ambros et al. 2008, Rodríguez et al. 2012). Επιπλέον, η αλφαξαλόνη έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι χρήσιμη ως αναισθητικό φάρμακο σε σκύλους με καρδιακές παθήσεις (Rodríguez et al. 2012, Capik et al. 2019), αλλά η χρήση της μπορεί να αντενδείκνυται σε ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν εύκολα μια έντονη αύξηση της HR. Η χρήση προνάρκωσης, η εφαρμογή τεχνητού αερισμού και ο τύπος των χειρουργικών ερεθισμάτων σε κάθε περιστατικό μπορεί να επιδράσουν στην καρδιαγγειακή λειτουργία.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, ο αργός ρυθμός χορήγησης της αλφαξαλόνης μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση άπνοιας μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και μπορεί επιπλέον να συνεισφέρει στη μείωση της συνολικής δόσης που είναι απαραίτητη για την υποβολή σε γενική αναισθησία. Προκειμένου να αποφευχθεί η καταστολή του αναπνευστικού, συνιστάται ο τεχνητός αερισμός μετά την διασωλήνωση της τραχείας και η παροχή οξυγόνου στην αρμόζουσα συγκέντρωση κατά περίπτωση, εξαιτίας της πιθανότητας υποξίας. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παραμέτρους, είναι αναμενόμενη μια αύξηση της HR και μια ήπια μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Σε γενικές γραμμές, η αλφαξαλόνη θεωρείται ότι είναι ένα ασφαλές αναισθητικό φάρμακο στην κλινική πράξη εξαιτίας της ταχείας έναρξης της δράσης της και του αυξημένου ρυθμού κάθαρσης. Ωστόσο, η χορηγούμενη δόση για εισαγωγή ή/και διατήρηση της αναισθησίας θα πρέπει να εξατομικεύεται, με βάση το περιστατικό και τον κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, την ταξινόμηση κατά ASA και την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων. Συστήνεται να συνδυάζεται με κατάλληλο αναλγητικό πρωτόκολλο, εφόσον χορηγείται σε επώδυνες επεμβάσεις. Τέλος, κατάλληλη φροντίδα θα πρέπει να παρέχεται κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, διότι μπορεί να εκδηλωθούν περιστατικά υπερδιέγερσης.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

since systemic vascular resistance index (SVRI) was significantly lower in two studies (Ambros et al. 2008, Rodríguez et al. 2012). Nevertheless, the mechanism of this effect of alfaxalone has not been completely defined yet.

Arrhythmia was detected in two patients of one study (Bilgen Şen & Kiliç 2018), that were anesthetized for cataract surgery, and it is thought to be caused by their geriatric nature. Cardiac output was well preserved when monitored, which could indicate that alfaxalone has no or little negative effects on myocardial contractility (Ambros et al. 2008, Rodríguez et al. 2012). Moreover, alfaxalone has been found that might be useful as an anaesthetic agent in dogs with cardiological problems (Rodríguez et al. 2012, Capik et al. 2019), but its use might be contra-indicated in patients that cannot easily tolerate an excessive increase in heart rate. The use of premedication, the application of mechanical ventilation and the type of the surgical stimuli performed in each case may have an impact on the cardiovascular function.

Conclusions

In conclusion, a slow rate of administration of alfaxalone can prevent the occurrence of post-induction apnoea and can, additionally, contribute to a decrease of the total dose required to induce anaesthesia. In order to avoid respiratory depression, mechanical ventilation is suggested after endotracheal intubation and oxygen supplementation is advisable at the appropriate concentration per case, due to the possibility of hypoxemia. Concerning the cardiovascular parameters, an increase in HR and a slight decrease in arterial pressure is to be expected.

Overall, alfaxalone is considered to be a safe anaesthetic agent in clinical practice due to its rapid onset of activity and its high total body clearance. Although, the dose of administration for induction and/or maintenance of anaesthesia should be individualized, according to the case of each patient, taking in account its age, its ASA-status and the co-administration of other drugs. It is recommended to be combined with a proper analgesic protocol, when administered in painful procedures. Lastly, appropriate care should be taken during the recovery phase, where excitatory events may occur.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske K (2008) Comparison of the anaesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 69, 1391–1398.
- Amengual M, Flaherty D, Auckburally A et al. (2012) An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg* 40, 115–123.
- Bigby S, Beths T, Bauquier S et al. (2017) Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnoea in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1267–1275.
- Bigby S, Beths T, Bauquier S et al. (2017) Postinduction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetized with alfaxalone or propofol. *Vet Anaesth Analg* 44, 1007–1015.
- Bilgen Şen Z, Kiliç N (2018) General Anaesthesia in Geriatric Dogs with Propofol-Isflurane, Propofol-Sevoflurane, Alfaxalone-Isflurane, Alfaxalone-Sevoflurane and Their Comparison of Biochemical, Hemodynamic and Cardiopulmonary Effects. *Acta Sci Vet* 46.
- Bustamante R, Gómez de Segura I, Canfrán S et al. (2020) Effects of ketamine or midazolam continuous rate infusions on alfaxalone total intravenous anaesthesia requirements and recovery quality in healthy dogs: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 47, 437–446.
- Capik I, Polkovska I, Lukac B (2019) A comparison of propofol and alfaxalone in a continuous rate infusion in dogs with mitral valve insufficiency. *Vet Med* 64, 335–341.
- Cruz-Benedetti I, Bublot I, Ribas T et al. (2018) Pharmacokinetics of intramuscular alfaxalone and its echocardiographic, cardiopulmonary and sedative effects in healthy dogs. *PLoS One* 13.
- Chiu KW, Robson S, Devi JL et al. (2016) The cardiopulmonary effects and quality of anaesthesia after induction with alfaxalone in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in dogs and cats: a systematic review. *J Vet Pharmacol Ther*, 525–538
- Dehuisse V, Bosmans T, Devreese M et al. (2019) Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg* 46, 605–612.
- Dehuisse V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2017) Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1276–1286.
- Dehuisse V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2019) Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 46, 421–428.
- Duke-Novakovski T, De Vries M, Seymour C (2016) *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3rd ed. John Wiley & Sons, p. 199.
- Ferré P, Pasloske K, Whittem T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 33, 229–236.
- Kato K, Itami T, Nomoto K et al. (2020) The anaesthetic effects of intramuscular alfaxalone in dogs premedicated with low-dose medetomidine and/or butorphanol. *J Vet Med Sci* 47, 53–61.
- Keates H, Whittem T (2012) Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Vet Sci Res J* 93, 904–906.
- Lee J, Suh S, Choi R et al. (2015) Cardiorespiratory and anaesthetic effects produced by the combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone administered intramuscularly in Beagle dogs. *J Vet Med Sci* 77, 1677–1680.
- Maney J, Shepard M, Braun C et al. (2013) A comparison of cardiopulmonary and anaesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 237–244.
- Miller C, Hughes E, Gurney M (2019) Co-induction of anaesthesia with alfaxalone and midazolam in dogs: a randomized, blinded clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 46, 613–619.
- Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2008) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451–462.
- Murdock M, Riccò Pereira C, Aarnes T et al. (2020) Sedative and cardiorespiratory effects of intramuscular administration of alfaxalone and butorphanol combined with acepromazine, midazolam, or dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res* 81, 65–76.
- Okushima S, Vettorato E, Corletto F (2015) Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 42, 88–92.
- Pattanapon N, Bootcha R, Petchdee S (2018) The effects of anesthetic drug choice on heart rate variability in dogs. *Am J Vet Res* 5, 485–489.
- Pinelas R, Alibhai HI, Mathis A et al. (2014) Effects of different doses of dexmedetomidine on anaesthetic induction with alfaxalone - A clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 41, 378–385.
- Psatha E, Alibhai HI, Jimenez-Lozano A et al. (2011) Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. *Vet Anaesth Analg* 38, 24–36.
- Quirós-Carmona S, Navarrete R, Domínguez J et al. (2017) A comparison of cardiopulmonary effects and anaesthetic requirements of two dexmedetomidine continuous rate infusions in alfaxalone-anaesthetized Greyhounds. *Vet Anaesth Analg* 44, 228–236.
- Quirós Carmona S, Navarrete-Calvo R, Granados M et al. (2014) Cardiorespiratory and anaesthetic effects of two continuous rate infusions of dexmedetomidine in alfaxalone anaesthetized dogs. *Vet Sci Res J* 97, 132–139.
- Raisis AL, Smart L, Drynan E, et al. (2015) Cardiovascular function during maintenance of anaesthesia with isoflurane or alfaxalone infusion in greyhounds experiencing blood loss. *Vet Anaesth Analg* 42, 133–141.
- Rodríguez JM, Muñoz-Rascón P, Navarrete-Calvo R et al. (2012) Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 357–365.
- Seo JI, Han SH, Choi R et al. (2015) Cardiopulmonary and anaesthetic effects of the combination of butorphanol, midazolam and alfaxalone in Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg* 42, 304–308.
- Tamura J, Ishizuka T, Fukui S et al. (2015) The pharmacological effects of the anaesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J Vet Med Sci* 77(3), 289–296.
- Zapata A, Laredo F, Escobar M et al. (2018) Effects of midazolam before or after alfaxalone for co-induction of anaesthesia in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 45, 609–617.

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μαρία Ζιώγα
mzioga97@gmail.com

Corresponding author:

Maria Zioga
mzioga97@gmail.com