

## Αλφαξαλόνη: άλλο ένα βέλος στη φαρέτρα μας

Σε αυτό το τεύχος της Ιατρικής Ζώων Συντροφιάς, οι Zioga et al. (2021) δημοσιεύουν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη χρήση της αλφαξαλόνης ενδοφλεβίως, για εγκατάσταση ή εγκατάσταση και διατήρηση της αναισθησίας στον σκύλο. Πριν γίνει αναφορά στα ενδιαφέροντα αποτελέσματα αυτής της εργασίας, είναι σκόπιμη μια σύντομη ιστορική αναδρομή και αναφορά στη χρήση της αλφαξαλόνης στην Κτηνιατρική των ζώων συντροφιάς.

Η αλφαξαλόνη είναι ένα παράγωγο της προγεστερόνης, στεροειδές γενικό αναισθητικό. Κυκλοφόρησε εμπορικά πρώτη φορά τη δεκαετία του 1970 σε συνδυασμό με ένα άλλο στεροειδές αναισθητικό φάρμακο, την αλφαδολόνη. Η αλφαξαλόνη είναι πιο ισχυρό αναισθητικό από την αλφαδολόνη, όμως η αλφαδολόνη, σε αντίθεση με την αλφαξαλόνη, διαθέτει αναλγητικές ιδιότητες (Winter et al. 2003). Τα φάρμακα αυτά δεν είναι υδατοδιαλυτά και έτσι για τη διαλυτοποίησή τους χρησιμοποιούνταν 20% «Cremophor EL» (καστορέλαιο). Η χρήση του «φορέα» αυτού των φαρμάκων όμως, είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κάποιες περιπτώσεις. Στον σκύλο, είχαν αναφερθεί σιελόρροια, οίδημα πελματικών φυμάτων και βλεφάρων, υπόταση και πνευμονικό οίδημα, λόγω ελευθέρωσης ισταμίνης, ενώ η «αναφυλακτοειδής αντίδραση» μπορεί να ήταν ακόμα και θανατηφόρος. Στη γάτα, είχαν αναφερθεί υποδόριο οίδημα και οίδημα του πτερυγίου του ωτός, λαρυγγόσπασμος, υπόταση και πνευμονικό οίδημα. Εξαιτίας των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών, το εμπορικό σκεύασμα της αλφαξαλόνης/αλφαδολόνης (Saffan®) τελικά αποσύρθηκε μετά από 20 περίπου χρόνια κυκλοφορίας.

Το 2001 έγινε εμπορικά διαθέσιμο, αρχικά στην Αυστραλία, ένα νέο σκεύασμα αλφαξαλόνης (Alfaxan®) για χρήση στην κτηνιατρική των ζώων συντροφιάς, για εγκατάσταση και διατήρηση της αναισθησίας. Μετά από λίγα χρόνια, το σκεύασμα αδειοδοτήθηκε και κυκλοφόρησε και στην Ευρώπη και στη συνέχεια και στον Καναδά και στις ΗΠΑ. Σε αυτό το σκεύασμα, η αλφαξαλόνη δεν περιέχεται μαζί με κάποιο άλλο αναισθητικό, όμως ακόμα σημαντικότερη

## Alfaxalone: one more arrow in our arrow quiver

In this edition of the Hellenic Journal of Companion Animal Medicine a systematic review of the literature by Zioga et al. (2021) has been published, regarding the intravenous administration of alfaxalone for induction or induction and maintenance of anaesthesia in dogs. Prior to reporting the interesting results of this article, a brief historical background concerning the clinical application of alfaxalone in companion animal veterinary medicine is essential.

Alfaxalone is a steroid general anaesthetic derived from progesterone. It was commercially available for the first time in the 1970's in combination with another steroid anaesthetic, alfadolone. Alfaxalone is a more potent anaesthetic than alfadolone, however alfadolone has analgesic properties, as opposed to alfaxalone (Winter et al. 2003). These drugs are not water-soluble, therefore 20% "Cremophor EL" (castor oil) was used in the formulation of solutions. The inclusion of this "carrier" in these drugs, however resulted in the manifestation of severe undesirable side-effects in some cases. In dogs, salivation, foot pad and palpebral oedema, hypotension and pulmonary oedema were observed due to the release of histamine, whereas "anaphylactoid reaction" could be potentially lethal. In cats, there have been reports of subcutaneous oedema and oedema of the pinna, laryngospasm, hypotension and pulmonary oedema. Due to these undesirable side-effects, the commercial formulation of alfaxalone/alfadolone (Saffan®) was eventually withdrawn after about 20 years of availability.

In 2001, initially in Australia, a new formulation of alfaxalone (Alfaxan®) became commercially available for use in companion animal veterinary medicine, for the induction and maintenance of anaesthesia. A few years later, this

πιθανώς διαφορά του από το παλαιότερο σκεύασμα αποτελεί το γεγονός ότι για τη διαλυτοποίηση του φαρμάκου δεν χρησιμοποιείται καστορέλαιο, αλλά μια νέα τεχνολογία, αυτή των κυκλοδεξτρινών, η οποία δεν προκαλεί έκλυση ισταμίνης και έτσι η χρήση του σκευάσματος δεν προκαλεί τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι κυκλοδεξτρίνες είναι δακτυλιοειδείς αλυσίδες μορίων υδατανθράκων που διατάσσονται στον χώρο έτσι ώστε τα υδρόφιλα τμήματά τους να τοποθετούνται προς τα έξω και τα λιπόφιλα τμήματά τους να τοποθετούνται προς τα έσω. Είναι υδατοδιαλυτές, όμως, στο υδρόφοβο κέντρο τους παρέχουν χώρο για αλληλεπίδραση με υδρόφοβα μόρια, όπως τα στεροειδή (Brewster et al. 1989).

Άλλο ένα ενδιαφέρον σημείο σε σχέση με την τεχνολογία του καινούργιου σκευάσματος είναι ότι το pH του είναι 6,5-7, με συνέπεια να μην προκαλείται πόνος σε ενδομυϊκή έγχυση, σε αντίθεση με σκευάσματα κεταμίνης (pH 3,5-5,5) που αν εγχυθούν ενδομυϊκά προκαλούν πόνο. Σε ό,τι αφορά τη χρήση της αλφαξολόνης μέσω της ενδομυϊκής οδού όμως, πρέπει να αναφερθεί ότι για να χορηγηθούν ενδομυϊκά δόσεις αλφαξολόνης ικανές να επιφέρουν γενική αναισθησία, απαιτείται μεγάλος όγκος φαρμάκου που είναι δύσκολο να χορηγηθεί ενδομυϊκά. Η κατασκευάστρια εταιρεία προωθεί πλέον στην αγορά την αλφαξολόνη σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων που περιέχουν συντηρητικά και μπορούν να διατηρηθούν για 28 ημέρες (Alfaxan® Multidose summary of product characteristics 2020).

Η αλφαξολόνη προκαλεί γενική αναισθησία δρώντας στους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς. Η έναρξη της δράσης της είναι ταχεία μετά από ενδοφλέβια έγχυση και η αναισθησία χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική μυοχαλάρωση. Θεωρείται φάρμακο ασφαλές και με μεγάλο θεραπευτικό δείκτη [λόγος της μέσης θανατηφόρου (lethal dose, LD) προς την μέση αποτελεσματική δόση (effective dose, ED): LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>]. Ιδιαίτερο πλεονέκτημα της αλφαξολόνης είναι η δυνατότητα ενδομυϊκής χορήγησής της. Η εγκατάσταση της αναισθησίας συνήθως είναι ομαλή, όμως συστήνεται η χορήγηση προαναισθητικής αγωγής (α<sub>2</sub>-αγωνιστές, οπιοειδή, φαινοθειαζίνες κ.ά.) πριν την εγκατάσταση με αλφαξολόνη. Η αλφαξολόνη μπορεί να χορηγηθεί και σε συνεχή στάγδην έγχυση (constant rate infusion, CRI) για διατήρηση της αναισθησίας. Κατά την ανάνηψη μπορεί να παρατηρηθούν φωνητικές εκδηλώσεις, ποδηλατικές κινήσεις, αυξημένος μυϊκός τόνος κ.ά., ειδικά αν δεν έχει χορηγηθεί προαναισθητική αγωγή. Το φάρμακο δεν έχει αναλγητικές ιδιότητες και συνεπώς, για επώδυνες επεμβάσεις πρέπει να χορηγηθεί προληπτική, πολυμορφική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική αναλγησία με άλλα μέσα.

Η αλφαξολόνη προκαλεί καταστολή της λειτουργίας του αναπνευστικού. Ειδικά μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρείται άπνοια σχετικά συχνά. Για αυτούς τους λόγους προτείνεται η προ-οξυγόνωση και η

formulation was approved and became available in Europe, and then in Canada and the USA. In this formulation, alfaxalone is not combined with another anaesthetic, however a possibly even more important difference from the older formulation is the fact that in order to formulate solutions of the drug castor oil is no longer used, but a new technology, that of cyclodextrins, which does not provoke the release of histamine therefore this formulation does not result in the usual undesirable side-effects. Cyclodextrins are ring chains of molecules of carbohydrates, arranged in a way that the hydrophilic segments are outside and the lipophilic segments are inside the ring. They are water-soluble, however in their hydrophobic centre they provide room for interaction with hydrophobic molecules, such as steroids (Brewster et al. 1989).

Another interesting point regarding the new formulation technology is that its pH is 6.5-7, therefore pain is not induced during intramuscular injection, as opposed to ketamine solutions (pH 3.5-5.5) which can result in pain during intramuscular injection. Regarding the intramuscular injection of alfaxalone however, it should be mentioned that in order to administer clinically effective intramuscular doses of alfaxalone, large volumes of the drug are necessary which is impractical to administer intramuscularly. The manufacturer has provided for commercial use alfaxalone in multiple dose vials that contain preservatives and can be used for 28 days (Alfaxan® Multidose summary of product characteristics 2020).

Alfaxalone induces general anaesthesia by acting on the GABA<sub>A</sub> receptors. The onset of action is rapid after intravenous administration and anaesthesia is accompanied by sufficient muscle relaxation. It is considered to be a safe drug with a wide therapeutic index [mean lethal dose (LD) to mean effective dose (ED) ratio: LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>]. An advantage of alfaxalone is that it can be administered intramuscularly. The induction of anaesthesia is usually smooth; however the administration of premedication is indicated (α<sub>2</sub>-agonists, opioids, phenothiazines etc.) prior to induction with alfaxalone. Alfaxalone can be administered as a constant rate infusion (CRI) for maintenance of anaesthesia. During the recovery period, there may be vocalisation, paddling, increased muscle tone etc., especially if no premedication has been used. This drug has no analgesic properties, therefore for painful procedures preemptive, multimodal analgesia

χορήγηση αυξημένου κλάσματος εισπνεόμενου οξυγόνου διαναισθητικά, αλλά και η εξασφάλιση της διαβατότητας του αεραγωγού με δυνατότητα διενέργειας τεχνητού αερισμού. Σε ό,τι αφορά την επίδραση της αλφαξαλόνης στο κυκλοφορικό, στην εγκατάσταση της αναισθησίας συχνά παρατηρούνται αύξηση της καρδιακής συχνότητας και μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, όμως μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έχει προταθεί ότι η αλφαξαλόνη πιθανώς να αποτελεί αναισθητικό που επηρεάζει λιγότερο από άλλα τη λειτουργία των πιεσοϋποδοχέων του κυκλοφορικού (Liao 2016). Όπως γίνεται αντιληπτό, ως προς τις επιδράσεις της στο αναπνευστικό και στο κυκλοφορικό σύστημα, η αλφαξαλόνη παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την προποφόλη.

Εκτός της δυνατότητας της ενδομυϊκής χορήγησης που αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα ειδικά για τις μη συνεργάσιμες γάτες, ένα άλλο ιδιαίτερο πλεονέκτημα της χρήσης της αλφαξαλόνης στη γάτα είναι ότι μετά από συνεχή στάγδην έγχυση δεν παρατηρείται πιο παρατεταμένη ανάνηψη, όπως φαίνεται να συμβαίνει με την προποφόλη. Ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται πιο παρατεταμένη ανάνηψη στη γάτα μετά από συνεχή στάγδην έγχυση προποφόλης σχετίζεται με την ανεπάρκεια γλυκουρονίδωσης της προποφόλης στο ζωικό είδος αυτό (Warne et al. 2015). Η αλφαξαλόνη, αντίθετα, φαίνεται να είναι λιγότερο εξαρτημένη για το μεταβολισμό της από τον μεταβολικό δρόμο της γλυκουρονίδωσης, οπότε ο μεταβολισμός της είναι ταχύτερος στις γάτες. Αναφέρεται ότι η ηπατική κάθαρση της προποφόλης στη γάτα είναι  $8,6 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , ενώ της αλφαξαλόνης  $25,1 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  (Whittem et al. 2008, Warne et al. 2015).

Αναφορικά με τη χρήση της αλφαξαλόνης σε θηλυκούς σκύλους που υποβάλλονται σε καισαρική τομή, σχετικές μελέτες δείχνουν ότι η βαθμολογία Apgar για τα κουτάβια ήταν χαμηλότερη (μειωμένη ζωτικότητα) όταν οι μητέρες υποβλήθηκαν σε ολική ενέσιμη αναισθησία (total intravenous anaesthesia, TIVA) με αλφαξαλόνη σε σχέση με τη διατήρηση της αναισθησίας με ισοφλουράνιο (Conde Ruiz et al. 2016), όμως ήταν υψηλότερη (αυξημένη ζωτικότητα) όταν η εγκατάσταση της αναισθησίας έγινε με αλφαξαλόνη σε σχέση με τη διενέργειά της με προποφόλη και ακολούθησε διατήρηση με ισοφλουράνιο και στις δύο ομάδες ζώων (Doebeli et al. 2013). Στην τελευταία έρευνα, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι παρόλο που η επιβίωση των κουταβιών ήταν παρόμοια μετά από τη χορήγηση των δύο αυτών φαρμάκων (αλφαξαλόνη έναντι προποφόλης), η χρήση αλφαξαλόνης συσχετίστηκε με καλύτερη ζωτικότητα των νεογνών κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 λεπτών μετά από την εξαγωγή τους από τη μήτρα.

Σε ό,τι αφορά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποίησαν οι Zioga et al. (2021) σε σχέση με τη χρήση της αλφαξαλόνης ενδοφλεβίως στον σκύλο για εγκατάσταση ή εγκατάσταση και διατήρηση της

both intraoperative and postoperative have to be administered by other means.

Alfaxalone can result in respiratory system depression. Especially after rapid intravenous administration, apnoea often occurs. Therefore, pre-oxygenation and the administration of increased fraction of inspired oxygen are recommended during anaesthesia, as well as ensuring a patent airway for mechanical ventilation. Regarding the effects of alfaxalone on the cardiovascular system, at induction of anaesthesia an increase of heart rate and decrease of arterial blood pressure often occur, however hypertension may also be seen. It has been proposed that alfaxalone may be an anaesthetic with less marked action than other drugs on cardiovascular system baroreceptor function (Liao 2016). It is obvious that the effects of alfaxalone on the respiratory and cardiovascular systems are very similar to those of propofol.

Except of the intramuscular injection, which is a significant advantage especially in fractious cats, another major advantage of alfaxalone use in cats is that after constant rate infusion, prolonged recovery is not observed, in contrast with propofol. The cause of prolonged recovery observed in cats after constant rate infusion of propofol has been associated with insufficient glucuronidation of propofol in this animal species (Warne et al. 2015). On the contrary, alfaxalone appears to be less dependent on the metabolic pathway of glucuronidation in order to be metabolised, resulting in faster metabolism in cats. It has been reported that the hepatic clearance of propofol in cats is  $8.6 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , whereas that value for alfaxalone equals  $25.1 \text{ ml kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  (Whittem et al. 2008, Warne et al. 2015).

Regarding the use of alfaxalone in female dogs undergoing caesarean section, studies have shown that the Apgar score was low for puppies (lower viability) when the bitch underwent total intravenous anaesthesia (TIVA) with alfaxalone compared to maintenance of anaesthesia with isoflurane (Conde Ruiz et al. 2016), however it was high (increased viability) when anaesthesia was induced with alfaxalone compared to propofol, followed by maintenance with isoflurane in both animal groups (Doebeli et al. 2013). In this study, the authors concluded that although puppy survival was similar after the administration of either of these drugs (alfaxalone or propofol), it was alfaxalone that was more frequently associated with improved viability of the neonates during the first 60 minutes after exiting the uterus.

Regarding the systematic review of the litera-

αναισθησίας, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως η αργή χορήγηση αλφαξαλόνης μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης άπνοιας, αλλά και να μειώσει τη συνολική απαιτούμενη δόση αλφαξαλόνης. Επιπρόσθετα, εντοπίζουν ότι οι κυριότερες επιδράσεις του φαρμάκου στη λειτουργία του κυκλοφορικού είναι αύξηση της καρδιακής συχνότητας και μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης του αίματος, ενώ στη λειτουργία του αναπνευστικού η επίδραση είναι η αναπνευστική οξέωση. Διαπιστώνουν ότι η αλφαξαλόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στην κλινική πράξη και η αργή χορήγηση της μπορεί να βοηθήσει στο να αποφευχθεί πιθανή άπνοια, αλλά θεωρούν ότι πρέπει η χρήση της να συνδυάζεται με χρήση και των κατάλληλων αναλγητικών φαρμάκων όταν πραγματοποιούνται επώδυνες επεμβάσεις.

Δυστυχώς, αν κάποιος ανατρέξει στο τέλος του κεφαλαίου «Εισαγωγή» της εν λόγω εργασίας που δημοσιεύεται σε αυτό το τεύχος της Ιατρικής των Ζώων Συντροφιάς θα δει ότι: «Το φάρμακο δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμο στην Ελλάδα». Μέχρι πρόσφατα, φάρμακα όπως η τραμαδόλη και η βουπρενορφίνη επίσης δεν ήταν εμπορικά διαθέσιμα για χρήση στην Κτηνιατρική. Σχετικά πρόσφατα όμως κυκλοφόρησαν σκευάσματα για χρήση σε ζώα και για τα δύο αυτά αναλγητικά φάρμακα. Η ανταπόκριση των κτηνιάτρων ήταν, κατά τη γνώμη του συγγραφέα, ιδιαίτερα θετική και τα φάρμακα αυτά μπορούν πλέον στα χέρια των κτηνιάτρων να χρησιμοποιηθούν ως αποτελεσματικά εργαλεία για την αντιμετώπιση του πόνου στα ζώα, τόσο του μετεγχειρητικού όσο και άλλων μορφών πόνου.

Η αλφαξαλόνη μπορεί κι αυτή να αποτελέσει μια πολύ χρήσιμη προσθήκη στην εργαλειοθήκη του κτηνιάτρου η οποία περιλαμβάνει τα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Το αναισθητικό αυτό φάρμακο χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια στα ζώα συντροφιάς σε Ευρωπαϊκές χώρες, αλλά και σε άλλες χώρες όπως οι ΗΠΑ, ο Καναδάς και η Αυστραλία, με πολύ καλά αποτελέσματα. Παράλληλα με την προποφόλη -και όχι αντικαθιστώντας την- μπορεί να βρει θέση και αυτή για την εγκατάσταση ή/και διατήρηση της αναισθησίας στην Ιατρική των ζώων συντροφιάς. Η υποδοχή του φαρμάκου από τον κτηνιατρικό κόσμο της χώρας θα είναι και σε αυτήν την περίπτωση πολύ θετική και ζεστή. Ιδιαίτερα η δυνατότητα χορήγησης της ενδομυϊκά σε μη συνεργάσιμες γάτες θα δώσει την ευκαιρία στον κτηνίατρο για μια πολύ καλή εναλλακτική για την αναισθησία τέτοιων ζώων τα οποία δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε ενδελεχή κλινική ή άλλη προαναισθητική εξέταση και τα οποία μπορεί πιθανώς να πάσχουν από υποκλινική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Το μόνο άλλο αναισθητικό φάρμακο που θα μπορούσε να χορηγήσει ενδομυϊκά ο κτηνίατρος θα ήταν η κεταμίνη, η οποία ως γνωστόν αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

ture by Zioga et al. (2021) evaluating the intravenous administration of alfaxalone in dogs for induction or induction and maintenance of anaesthesia, the authors conclude that from the literature it can be concluded that the slow infusion of alfaxalone can reduce the incidence of apnoea and also the total required dose. In addition, they have noted that the main effects of the drug on the cardiovascular function are increased heart rate and small decrease in arterial blood pressure, whereas the effect on the respiratory function is respiratory acidosis. They have found that alfaxalone can be safely used in clinical practice and slow infusions can prevent apnoea, however they recon that its administration must be combined with simultaneous administration of appropriate analgesic drugs in painful surgical procedures.

Unfortunately, at the end of the chapter “Introduction” of the respective paper published in the present issue of the Hellenic Journal of Companion Animal Medicine it is written: “This drug is not currently available in Greece”. Until recently, drugs such as tramadol and buprenorphine were also not commercially available for veterinary use. It was relatively recently however that formulations for both of these analgesics became available for use in animals. The practitioners’ response was, in the opinion of the author, very positive and these drugs became available for use by veterinary practitioners as effective tools in pain management in animals, both in postoperative pain as well as other types of pain.

Alfaxalone can also become a very useful addition to the toolbox of the veterinary practitioner, as a drug for the peri-anaesthetic period. This anaesthetic drug has been used for many years in companion animals in European countries, but also in other countries such as the USA, Canada and Australia, with excellent results. Much like propofol -without replacing it- it can also find its place in the induction and/or maintenance of anaesthesia in companion animal medicine. The acceptance of the drug by the veterinary community of our country will also be very positive and warm. In particular its use for intramuscular injection in fractious cats will offer the opportunity to veterinary practitioners for a very good alternative to anaesthesia of these animals, which otherwise could not be subject for a thorough clinical or other pre-anaesthetic evaluation and might also suffer from subclinical hypertrophic cardiomyopathy. The only alternative anaesthetic that could be administered via intramuscular injection would be ketamine, which is known to be contraindicated

Η αλφαξαλόνη μπορεί να αποτελέσει ακόμα ένα όπλο στη φαρέτρα του Έλληνα Κτηνιάτρου που θα τον βοηθήσει στην καλύτερη περιεγχειρητική διαχείριση των περιστατικών που καλείται να αντιμετωπίσει.

### Τηλέμαχος Λ. Αναγνώστου

DVM, PhD, Dipl. ECVAA  
Αναπληρωτής Καθηγητής  
Αναισθησιολογίας-Εντατικής Θεραπείας  
Τμήμα Κτηνιατρικής  
Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

in cases of hypertrophic cardiomyopathy.

Alfaxalone can become one more weapon in the quiver of the Greek veterinary practitioner which will add to the optimal perioperative management of cases they are called to manage.

### Tilemachos L. Anagnostou

DVM, PhD, Dipl. ECVAA  
Associate Professor of Anaesthesiology  
and Intensive Care  
School of Veterinary Medicine  
Faculty of Health Sciences  
Aristotle University of Thessaloniki

## Βιβλιογραφία / References

- Brewster ME, Estes KS, Bodor N (1989). Development of a non-surfactant formulation of alfaxalone through the use of chemically-modified cyclodextrines. *J Parenter Sci Technol*, 43, 262-265.
- Conde Ruiz C, Del Carro AP, Rosset E, Guyot E, Maroiller L, Buff S, & Portier K (2016). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in bitches undergoing elective caesarean section and its effects on puppies: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 43, 281–290.
- Doebeli A, Michel E, Bettschart R, Hartnack S, Reichler IM (2013). Apgar score after induction of anesthesia for canine cesarean section with alfaxalone versus propofol. *Theriogenology* 80, 850–854.
- Jurox Ltd (2020). Alfaxan® Multidose summary of product characteristics. <http://www.alfaxan.co.uk/images/Alfaxan-Multidose-UK-2020.-Dog-cat-pet-rabbit.pdf>.
- Liao P (2016). Anesthetic and Cardio-pulmonary Effects of Propofol or Alfaxalone with or without Midazolam Co-Induction in Fentanyl Sedated Dogs. PhD Thesis, University of Guelph, Ontario, Canada pp. 10-11.
- Warne LN, Beths T, Whittem T, Carter JE, Bauquier SH (2015). A review of the pharmacology and clinical application of alfaxalone in cats. *Vet J* 203, 141–148.
- Whittem T, Pasloske KS, Heit MC, Ranasinghe MG (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan® at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 571–579.
- Winter L, Nadeson R, Tucker AP, Goodchild CS (2003). Antinociceptive properties of neurosteroids: A comparison of alfadolone and alfaxalone in potentiation of opioid antinociception. *Anesth Analg* 97, 798-805.
- Zioga et al. (2021). A systematic review of the cardiopulmonary effects of alfaxalone when used as a main agent for induction and/or maintenance of anaesthesia in dogs. *Hellenic J Comp Anim Med* 10, 80-95.