

Anestezja i analgezja małych zwierząt

Opracowanie zawiera opis ogólnych zasad postępowania i doboru leków, uwzględnia najczęstsze rodzaje wykonywanych badań. Jego celem jest przede wszystkim podkreślenie konieczności stosowania środków przeciwbólowych podczas doświadczeń i w okresie okołoperacyjnym, jak również ułatwienie pracy lokalnym komisjom etycznym, poprzez dostarczenie opisu najważniejszych elementów, które muszą być spełnione przy planowaniu doświadczeń obejmujących zabiegi mogące wywoływać u zwierzęcia ból.

Jednocześnie należy podkreślić, że nie ma ono charakteru przewodnika zawierającego opis konkretnych środków i schematów dawkowania. Takie ujęcie nie jest możliwe. Krajowa Komisja Etyczna do Spraw Doświadczeń na Zwierzętach dostrzega bowiem ryzyko niedopasowania poniższych zasad do wszystkich możliwych rodzajów badań, w tym na przykład pracy na zwierzętach transgenicznych, w przypadku których często obserwuje się odmienną reakcję na leki. Nie ma możliwości opracowania dokładnego protokołu postępowania, który mógłby uwzględniać zarówno różnorodność zwierząt transgenicznych, jak i różnorodność protokołów doświadczeń. Takie procedury wydają się możliwe do wystandaryzowania co najwyżej w testach regulacyjnych, ale nie w badaniach podstawowych, gdzie często proponowany protokół wykorzystywany będzie po raz pierwszy.

W każdym przypadku wniosek musi być kompleksowo oceniony przez lokalną komisję, która musi uwzględniać indywidualne okoliczności konkretnego przypadku, które mogą stwarzać potrzebę modyfikacji niżej ujętych zasad.

Wstęp

Anestezja prowadzi do utraty przytomności, zniesienia odczuwania bólu, zwiotczenia mięśni szkieletowych i zniesienia odruchów. Prawidłowa anestezja powinna zapewnić brak odpowiedzi zwierzęcia na bodźce zewnętrzne przy jednoczesnym utrzymaniu równego oddechu i rytmu pracy serca. Anestezję można przeprowadzać stosując anestetyki wziewne lub podawane iniekcyjnie.

Ogólnie przyjmuje się, że anestezja wziewna jest bezpieczniejsza, zwłaszcza przy długotrwałych czynnościach, gdyż ma mniejszy wpływ na funkcję wątroby i nerek. Można ją natychmiast przerwać lub dopasowywać do potrzeb, a zwierzę po odstawieniu anestetyku wybudza się z reguły bardzo szybko. Z drugiej strony anestezja wziewna obciąża układ oddechowy, może prowadzić do rozszerzenia naczyń krwionośnych i obniżenia ciśnienia krwi, a jednocześnie ma słabe działanie przeciwbólowe. Wymaga również stosowania odpowiedniego sprzętu dozującego lek (podawany w mieszaninie z tlenem lub powietrzem) oraz zabezpieczenia personelu przed oparami.

Stosując anestezję iniekcyjną trudniej dopasowywać dozowanie leków do bieżących potrzeb, nie można również natychmiast przerwać ich działania, choć dla niektórych leków dostępni są skuteczni antagoniści. Anestetyki iniekcyjne są łatwe do podania, niemniej

istnieje ryzyko niewłaściwego wykonania iniekcji. Leki można aplikować dootrzewnowo (*i.p.*), podskórną (*s.c.*), dożylną (*i.v.*) i domięśniowo (*i.m.*). Można je też podawać doustnie (*p.o.*) Podania dożylna zapewniają najszybsze działanie i najbardziej precyzyjne dawkowanie leku. U gryzoni ze względu na małe rozmiary iniekcje dożylna są kłopotliwe, dlatego najczęściej stosuje się podania dootrzewnowe.

Należy pamiętać o bardzo dużych różnicach we wrażliwości na leki, zależnych nie tylko od gatunku, ale także od szczepu, płci i wieku zwierzęcia oraz warunków utrzymania. Dotyczy to zarówno skuteczności leków i jak i ryzyka wywoływania przez nie ubocznych działań niepożądanych. Ponadto, w przypadku zwierząt transgenicznych zawsze konieczne jest sprawdzenie na ile wprowadzenie transgenu lub wyciszenie genu może wpływać na metabolizm leków. Ma to szczególne znaczenie przy modyfikacjach mogących wpływać na poziom aktywności enzymów z grupy cytochromów P450. Aktywność leków może być również odmienna u zwierząt bardzo młodych oraz starych lub otyłych.

Nie ma jednego, uniwersalnego schematu prowadzenia anestezji u małych zwierząt laboratoryjnych. Protokoły anestezji muszą uwzględniać niewielkie rozmiary ciała zwierząt i związany z tym wysoki poziom metabolizmu oraz wrażliwość na hipotermię. Dostępne są różne leki, których wybór i dawkowanie zależy tak od gatunku zwierzęcia jak od rodzaju eksperymentu. Anestezję można uzyskać wykorzystując jeden lek albo połączenie dwóch lub więcej leków. Zastosowanie kombinacji pozwala na zmniejszenie dawek poszczególnych leków i ograniczenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Należy jednak uwzględniać przy tym możliwe interakcje między lekami i zdarzające się ograniczanie skuteczności.

Premedykacja

Premedykacja jest farmakologicznym przygotowaniem pacjenta do operacji. Ma na celu obniżenie reakcji bólowych, zniesienie lęku i uspokojenie zwierzęcia przed rozpoczęciem właściwego znieczulenia. Elementem premedykacji może być sedacja, czyli podanie środków farmakologicznych obniżających aktywność ośrodkowego układu nerwowego w celu zmniejszenia spontanicznych ruchów, niepokoju i agresji zwierzęcia. W niektórych procedurach zastosowanie sedacji jest wystarczającym postępowaniem, jeśli wykonywane czynności nie powodują bólu lecz jedynie wywołują stres.

Bardzo istotnym elementem premedykacji jest analgezja prewencyjna, czyli podanie leku przeciwbólowego przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Zwykle nie wystarcza to jako zabezpieczenie przeciwbólowe po operacji, zapewnia jednak ochronę zwierzęcia bezpośrednio po zabiegu i z reguły pozwala na stosowanie po operacji niższych dawek analgetyków. Może również ułatwiać wybudzanie się zwierzęcia z narkozy po zabiegu oraz dawać efekt przeciwbólowy przed podaniem anestetyków.

Premedykacja może również obejmować podanie atropiny lub glikopiryrolatu (bromku glikopironiowego). Ich działanie jest wielokierunkowe i obejmuje między innymi rozszerzenie światła oskrzeli oraz zmniejszenie wydzielania śluzu, osłabienie perystaltyki jelit, zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego i zmniejszenie wydzielania śliny. Może to być

istotne zwłaszcza przy planowanym podawaniu ketaminy lub przy planowanej długotrwałej anestezji.

Przy planowaniu postępowania należy jednak rozważyć czy premedykacja jest uzasadniona jeśli wiąże się z koniecznością wykonania dodatkowej iniekcji. U małych zwierząt laboratoryjnych zalecane jest raczej stosowanie procedury jednorazowej, by zminimalizować stres wywołany chwytaniem zwierzęcia i kolejnymi iniekcjami. Przy konieczności wykonania iniekcji, które mogłyby być bolesne (np. iniekcji dożylnych), wskazane jest w ramach premedykacji miejscowe podanie np. żelu lidokainy jako środka przeciwbólowego.

Przegłodzenie gryzoni i królików przed anestezją nie jest potrzebne, gdyż zwierzęta te w zasadzie nie wymiotują. Pozbawienie pokarmu może je natomiast łatwo doprowadzić do hipoglikemii, gdyż gryzonie mają niewielką rezerwę glikogenową. W przypadku kawii domowej (daw. świnka morska) można stosować głodzenie przez 3-4 godziny, by uniknąć potencjalnej obecności pokarmu w gardle po indukcji anestezji (z wyjątkiem ciężarnych samic). Zwierzęta muszą mieć przy tym cały czas dostęp do wody, z wyjątkiem ostatniej godziny przed zabiegiem. Przegłodzenie zwierząt jest natomiast zalecane przy planowanych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej.

Zalecane zabiegi pielęgnacyjne podczas anestezji

Podczas anestezji należy monitorować częstość i głębokość oddechu (częstość oddechów w trakcie narkozy może obniżyć się nawet o 50%), kolor błon śluzowych i kolor oczu (u zwierząt albinotycznych). W razie potrzeby należy zastosować analeptyki, czyli leki aktywujące ośrodek oddechowy i stymulujące oddychanie. Skuteczność anestezji należy potwierdzać sprawdzając brak odruchu cofania łapy w odpowiedzi na lekkie ściśnięcie.

Jeśli przewidywany czas anestezji przekracza 5 minut zalecane jest nałożenie na oczy zwierząt maści lub żelu w celu zabezpieczenia rogówek przed wysychaniem. Przy długotrwałej anestezji konieczne może być nawadnianie zwierzęcia, gdyż utrata płynów jest podstawową przyczyną niewydolności układu krążenia. Nawadnianie można prowadzić np. poprzez dootrzewnową lub podskórną iniekcję ogrzanego płynu fizjologicznego. W przypadku dorosłej myszy domowej (laboratoryjnej) skutecznie chroni przed odwodnieniem podanie 0.5-0.6 mL soli fizjologicznej (*s.c.* lub *i.p.*), w razie potrzeby dwa razy dziennie.

Podczas anestezji należy bezwzględnie zapewnić utrzymywanie prawidłowej temperatury ciała zwierzęcia i chronić je przed wychłodzeniem, wykorzystując podgrzewane stoliki chirurgiczne lub podkładki izotermiczne. W przypadku podawania płynów, należy pamiętać o ich ogrzaniu do temperatury ciała. Hipotermia należy do najczęstszych przyczyn śmierci związanej z anestezją, zwłaszcza u małych gryzoni.

Wybudzanie z anestezji

Po zakończeniu zabiegu zwierzęta należy umieścić w ciepłym, czystym, suchym i spokojnym miejscu bez kontaktu z innymi osobnikami – nieprzytomne zwierzęta mogą być atakowane, mogą nawet zdarzać się przypadki kanibalizmu. Korzystne może być przykrycie ściółki papierowym ręcznikiem lub czasowe usunięcie ściółki, ze względu na możliwość zaproszenia oczu lub dróg oddechowych u wybudzającego się zwierzęcia. Zwierzęta muszą być monitorowane dopóki nie odzyskają normalnej postawy i koordynacji ruchowej.

Bezwzględnie należy zapobiegać hipotermii po narkozie. Zwierzęta wybudzające się z narkozy powinny być umieszczane na podkładkach izotermicznych, zapewniających utrzymanie właściwej temperatury ciała i chroniących przed wychłodzeniem. Można stosować żarówki 50-75 W, zlokalizowane ok. 35-40 cm od zwierzęcia. Należy wówczas uważać, by nie przegrzać zwierzęcia – nie można pozostawić go bez nadzoru. Optymalnym i zalecanym rozwiązaniem jest wykorzystanie klatek pooperacyjnych z kontrolowaną temperaturą. Temperatura otoczenia dla dorosłych zwierząt bezpośrednio przy wybudzaniu się z narkozy powinna być utrzymywana w zakresie 27-30 °C, a dla noworodków 35-37 °C. Potem dla dorosłych zwierząt może wynosić 25 °C, ale dla noworodków powinna być utrzymywana na poziomie 35 °C.

Po wybudzeniu zwierzęcia należy zadbać o ułatwienie dostępu do jedzenia i picia. Korzystne może być podanie jedzenia, np. wilgotnego granulatu, bezpośrednio na podłogę klatki, tak by zachęcić je do jedzenia bez konieczności sięgania do karmnika.

Jeśli przeprowadzony zabieg może powodować ból (np. ze względu na indukcję niedokrwienia tkanek) bezwzględnie należy zabezpieczyć zwierzę środkami przeciwbólowymi. Można stosować zarówno niesteroidowe leki przeciwzapalne jak i leki opioidowe. Wybór zależy w dużej mierze od celu i protokołu prowadzonych doświadczeń, gdyż zabezpieczenie przeciwbólowe z jednej strony musi być skuteczne, z drugiej strony jego wpływ na wyniki badań powinien być minimalizowany. Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko ubocznych działań niepożądanych związanych z funkcją nerek. Leki takie nie są polecane jeśli podawane byłyby jednocześnie ze związkami nefrotoksycznymi lub u zwierząt z chorobami nerek. Z kolei leki opioidowe mogą powodować depresję oddechową, ale jej nasilenie u zwierząt jest zwykle niewielkie. Bardzo niewielki jest również wpływ leków opioidowych w dawkach stosowanych do analgezji pooperacyjnej na układ krążenia oraz układ odpornościowy i przebieg reakcji zapalnych.

Dobre efekty w opiece pooperacyjnej może dawać połączenie leków o uzupełniających się mechanizmach działania, np. buprenorfiny (leku opioidowego zapewniającego szybkie złagodzenie bólu) i karprofenu (niesteroidowego leku przeciwzapalnego, zapewniającego długotrwałą analgezję). Podawanie leków musi być kontynuowane przez cały czas zagrożenia bólem.

Możliwe są różne schematy leczenia przeciwbólowego, a przydatność sposobu postępowania dla danej procedury i określonego gatunku i szczepu zwierzęcia powinna być uwzględniana w ocenie retrospektywnej, tak by uzyskaną wiedzę można było wykorzystać przy planowaniu przyszłych doświadczeń. Jedną z możliwości jest stosowanie buprenorfiny

przy zabiegach chirurgicznych zarówno przedoperacyjnie jak i bezpośrednio po indukcji anestezji – jeśli wykorzystywana jest anestezja wziewna. Jeśli przy anestezji podawane są analgetyki (np. fentanyl) i neuroleptyki (np. droperidol) buprenorfinę można podać po zakończeniu operacji. Alternatywą dla buprenorfiny może być np. silnie działający niesteroidowy lek przeciwzapalny, taki jak meloksykam czy karprofen. Jeśli zabieg chirurgiczny jest stosunkowo prosty (np. kaniulacja tętnicy szyjnej), może wystarczyć pojedyncza dawka analgetyku. Przy bardziej inwazyjnych procedurach (np. laparotomia, indukcja niedotlenienia mięśni, indukcja zawału serca) podawanie leku opioidowego jest przedłużane do 24-72 godzin w zależności od przebiegu operacji. Można także wybrać stosowanie buprenorfiny w połączeniu z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym przez pierwsze 24 godziny, a następnie sam środek przeciwzapalny przez kolejne 24-36 godzin. W razie potrzeby można stosować również lokalnie leki miejscowo znieczulające (np. bupiwakainę).

MYSZ DOMOWA (*Mus musculus*)

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTEZJA INIEKCYJNA

U myszy najczęściej stosuje się iniekcje dootrzewnowe (*i.p.*) anestetyków. Podawanie podskórne (*s.c.*) wiąże się ze zmiennym i z reguły długim czasem wchłaniania leku. Podawanie domięśniowe (*i.m.*) może być bolesne i może prowadzić do uszkodzenia mięśnia. Zalecane maksymalne objętości to 1 mL przy podaniach *i.p.*, 0,5 mL przy podaniach *s.c.*, 0,2 mL przy podawaniach dożylnych (*i.v.*) i 50 μ L u dorosłych myszy przy podaniach *i.m.*

Myszy w wieku poniżej 8 tygodni metabolizują leki stosowane do anestezji wolniej niż zwierzęta w pełni dojrzałe, co wpływa na skuteczność działania leków. Są również bardziej wrażliwe na rozwój hipoglikemii oraz zaburzenie równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Odmienne od dojrzałych i zdrowych osobników mogą również reagować zwierzęta stare, w wieku powyżej 18 miesięcy.

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	0,5-5	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	2,5-5	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Midazolam	Dormicum	1-2	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	5-15	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Ketamina	Narkamon	80-200	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.p.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Medetomidyna	Domitor	0,03-1,0	<i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.v.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Deksmedetomidyna	Dexdomitor	0,04-0,4	<i>i.p.</i> , <i>s.c.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Propofol	Diprivan, Scanofol	12-30	<i>i.v.</i>	anestezja (5-10 minut)
Acepromazyna +Ketamina	Vetranquil +Narkamon	2,5-5,0 50-150	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja anestezja (20-30 minut)
Acepromazyna +Ketamina +Ksylazyna	Vetranquil +Narkamon +Rometar	1-5 60-100 5-15	<i>i.p.</i>	sedacja, anestezja (30-90 minut)
Diazepam +Ketamina	Seduxen +Narkamon	3-5 40-150	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja, anestezja (20-30 minut)
Medetomidyna +Ketamina	Domitor +Narkamon	1 75	<i>i.p.</i>	anestezja (około 50 minut)

Ksylazyna +Ketamina	Rometar +Narkamon	5-15 50-200	<i>i.m., i.p.</i>	anestezja (20-40 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,05-0,1	<i>i.p., s.c.</i>	analgezyja (6-12 h)
Tramadol	Tramal	5-30	<i>i.p., s.c.</i>	analgezyja (6-12 h)
Fentanyl	Recuvyra	0,25	<i>i.p., i.m.</i>	analgezyja (4-6 h)
Karprofen	Scanodyl, Rimadyl, Rycarfa	2-5	<i>i.p., s.c.</i>	analgezyja (12-24 h)
Ketoprofen	Dinalgen, Ketofen	2-5	<i>s.c.</i>	analgezyja (12-24 h)
Meloksykam	Loxicom, Metacam	1-5	<i>s.c., p.o.</i>	analgezyja, (4-12 h)
Fluniksyna	Finadyne Vetaflunix	2,5	<i>s.c., i.m.</i>	analgezyja (ok. 12 h)
Lidokaina	Lidor	1-4, 0,4 mL/kg 1% roztworu	<i>miejscowe nałożenie lub iniekcja leku</i>	analgezyja (2-4 h, aplikacja 30-60 minut wcześniej)

Przykładowe możliwości postępowania

Jeśli wskazana jest sedacja myszy przed anestezją, można wykorzystywać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wywołującą sedację i analgezyję wystarczającą do przeprowadzenia małoinwazyjnych zabiegów. W tym samym celu można również wykorzystywać np. medetomidynę, choć różne szczepy myszy wykazują odmienną wrażliwość na lek. Można również podawać np. ksylazynę, acepromazyne, diazepam lub midazolam. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można wykorzystać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wzbogaconą o midazolam lub diazepam. Inną możliwością jest wykorzystanie np. ketaminy i ksylazyny, co wywołuje anestezję trwającą 20-30 minut. Jest ona wystarczająca do mało inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, ale może nie być skuteczna przy zabiegach bardziej inwazyjnych. W takim przypadku czas trwania i głębokość anestezji mogą być zwiększone np. przez dodanie acepromazyny.

ANESTEZJA WZIEWNA

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	4-5% (indukcja) 1-3% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem lub powietrzem)

Anestezja wziewna z wykorzystaniem izofluranu jest zalecana jako bezpieczniejsza w sytuacjach wymagających unieruchomienia zwierzęcia do analizy – np. przy skanowaniu luminescencji/fluorescencji, badaniach BOLD-MRI, mikrotomografii komputerowej czy analizach ultrasonograficznych. Może być również odpowiednia przy analizie powierzchniowego przepływu krwi, np. w kończynach, z wykorzystaniem przepływomierza Dopplera. Izofluran nie wpływa znacząco na działanie innych leków.

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Atropina	Atropin Biotika inj.	0,02-0,1	<i>i.m., s.c.</i>	premedykacja
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01-0,02 0,1	<i>i.v.</i> <i>i.m., s.c.</i>	premedykacja

SZCZUR WĘDROWNY (*Rattus norvegicus*)

U szczurów najczęściej stosuje się iniekcje dootrzewnowe (*i.p.*) anestetyków. Zalecane maksymalne objętości to 5 mL przy podaniach *i.p.*, 5 mL przy podaniach podskórnych (*s.c.*), 0,5 mL przy podawaniach dożylnych (*i.v.*) i 0,15 mL u dorosłych szczurów przy podaniach domięśniowych (*i.m.*).

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTEZJA INIEKCYJNA

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	1-2,5	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	2,5-5	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Midazolam	Dormicum	1-5	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	1-10	<i>s.c.</i> , <i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Ketamina	Narkamon	40-100	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Medetomidyna	Domitor	0,03-0,1	<i>s.c.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Deksmedetomidyna	Dexdomitor	0,04-0,4	<i>i.p.</i> , <i>s.c.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Propofol	Diprivan, Scanofol	10-30	<i>i.v.</i>	anestezja (5-10 minut)
Acepromazyna +Ketamina	Vetranquil +Narkamon	2,5-5 50-150	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	anestezja (20-30 minut)
Acepromazyna +Ketamina +Ksylazyna	Vetranquil +Narkamon +Rometar	0,5-1,5 20-50 2-10	<i>i.p.</i>	anestezja, (60-120 minut)
Diazepam +Ketamina	Apaurin +Narkamon	3-5 40-100	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	anestezja (20-30 minut)
Medetomidyna +Ketamina	Domitor +Narkamon	0,5 75	<i>i.p.</i>	anestezja (20-30 minut)
Ksylazyna +Ketamina	Rometar +Narkamon	5-35 40-100	<i>i.m.</i> , <i>i.p.</i>	anestezja, (60-80 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,01-0,05 0,1-0,25	<i>s.c.</i> , <i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	analgezyja (8-12 h)
Tramadol	Tramal	5	<i>i.p.</i> , <i>s.c.</i>	analgezyja (6-12 h)
Fentanyl	Recuvyra	0,25	<i>i.p.</i> , <i>i.m.</i>	analgezyja (4-6 h)

Karprofen	Scanodyl, Rimadyl, Rycarfa	5	s.c.	analgezyja (12-24 h)
Ketoprofen	Dinalgen, Ketofen	5	s.c.	analgezyja (12-24 h)
Meloksykam	Loxicom, Metacam	1	s.c., p.o.	analgezyja (4-12 h)
Fluniksyna	Finadyne Vetaflunix	2,5	s.c., i.m.	analgezyja (ok. 12 h)

Przykładowe możliwości postępowania:

Jeśli wskazana jest sedacja szcureków przed anestezją, można wykorzystywać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wywołującą sedację i analgezję wystarczającą do przeprowadzenia mało inwazyjnych zabiegów. Można również podawać np. ksylazynę, acepromazynę, diazepam lub midazolam. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można wykorzystać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wzbogaconą o midazolam lub diazepam. Inną możliwością jest wykorzystanie np. ketaminy i ksylazyny, co wywołuje anestezję trwającą 20-30 minut. Jest ona wystarczająca do mało inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, ale może nie być skuteczna przy zabiegach bardziej inwazyjnych. W takim przypadku czas trwania i głębokość anestezji mogą być zwiększone np. przez dodanie acepromazyny. Można również wykorzystać np. fentanyl w połączeniu z medetomidyną.

ANESTEZJA WZIEWNA

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	4-5% (indukcja) 1-3% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem i powietrzem)

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Atropina	Atropin Biotika inj.	0,05	i.p., s.c.	premedykacja
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01-0,02 0,1-0,5	i.v. i.m., s.c.	premedykacja

CHOMICZEK SYRYJSKI (*Mesocricetus auratus*)

daw. CHOMIK SYRYJSKI

U chomiczków syryjskich najczęściej stosuje się iniekcje dootrzewnowe (*i.p.*) anestetyków. Zalecane maksymalne objętości to 3 mL przy podaniach *i.p.*, 3 mL przy podaniach podsórnym (*s.c.*), 0,3 mL przy podaniach dożylnych (*i.v.*) i 0,05 mL u dorosłych chomiczków syryjskich przy podaniach domięśniowych (*i.m.*).

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTEZJA INIEKCYJNA

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	0,5-5,0	<i>i.m.,s.c., i.p.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	3-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Midazolam	Dormicum	1-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	1-10	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Ketamina	Narkamon	50-200	<i>i.m., i.p.</i>	głównie sedacja anestezja analgezyja
Acepromazyna +Ketamina	Vetranquil +Narkamon	2,5-5,0 50-150	<i>i.m., i.p.</i>	anestezja (45-120 minut)
Diazepam +Ketamina	Apaurin +Narkamon	2-5 40-150	<i>i.m., i.p.</i>	anestezja (30-45 minut)
Medetomidyna +Ketamina	Domitor + Narkamon	0,1-0,25 100	<i>s.c.</i> <i>i.p.</i>	sedacja anestezja (30-60 minut)
Ksylazyna +Ketamina	Rometar +Narkamon	5-10 50-200	<i>i.m., i.p.</i>	anestezja (30-60 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,01-0,5	<i>s.c.</i>	analgezyja (6-12 h)

Przykładowe możliwości postępowania:

Jeśli wskazana jest sedacja chomiczków syryjskich przed anestezją, można wykorzystywać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wywołującą sedację i analgezję wystarczającą do przeprowadzenia małoinwazyjnych zabiegów. Można również podawać np. diazepam lub midazolam. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można wykorzystać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wzbogaconą o midazolam lub diazepam. Anestezja trwa ok. 20-40 minut. Inną możliwością jest wykorzystanie np. ketaminy i ksylazyny lub ketaminy i medetomidyny. Uzyskany poziom

anestezji jest wystarczający do mało inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, ale może nie być skuteczny przy zabiegach bardziej inwazyjnych. W takim przypadku czas trwania i głębokość anestezji mogą być zwiększone np. przez podanie acepromazyny. Można również wykorzystać np. fentanyl w połączeniu z medetomidyną.

ANESTETYKI WZIEWNE

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	4-5% (indukcja) 1-3% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem i powietrzem)

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Atropina	Atropin Biotika inj.	0,02-0,05	<i>s.c., i.m., i.p.</i>	premedykacja
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01-0,02 0,1-0,5	<i>i.v.</i> <i>i.m., s.c.</i>	premedykacja

KAWIA DOMOWA (*Cavia porcellus*)

daw. ŚWINKA MORSKA

Bezpieczna i skuteczna anestezja u kawii domowej jest trudna do przeprowadzenia. Odpowiedź na anestetyki jest bardzo zmienna osobniczo, częstsze niż u szczurów i myszy; występują także działania niepożądane. U kawii domowej stosuje się iniekcje dootrzewnowe (*i.p.*) anestetyków, oraz iniekcje podskórne (*s.c.*) i domięśniowe (*i.m.*). Jeśli planowane jest podawanie anestetyków dożylnie (*i.v.*), powinno być ono poprzedzone sedacją. Zalecane maksymalne objętości to 10 mL przy podaniach *i.p.*, 5 mL przy podaniach *s.c.*, 0,5 mL przy podawaniach *i.v.* i 0,15 mL u dorosłych kawii przy podaniach *i.m.* Należy szczególnie zadbać o zapewnienie zwierzętom po zabiegu odpowiedniej temperatury (25-30 °C) i dodatkowego nawadniania, jeśli zwierzęta niechętnie jedzą i piją. Korzystne może być także podawanie leków stymulujących perystaltykę jelit.

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTEZJA INIEKCYJNA

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	0,5-1,5	<i>i. m., s.c.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	1-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Midazolam	Dormicum	1-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	5-10	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Acepromazyna +Ketamina	Vetranquil +Narkamon	5 100	<i>i.m.</i>	anestezja (45-120)
Diazepam +Ketamina	Seduxen +Narkamon	3-5 20-100	<i>i.m.</i>	anestezja (30-45 minut)
Ketamina +Ksylazyna	Narkamon +Rometar	20-60 3-5	<i>i. m., s.c., i.p.</i>	anestezja (ok. 30 minut)
Medetomidyna +Ketamina	Domitor +Narkamon	0,5 40	<i>i.m., i.p.</i>	anestezja (30-40 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,05	<i>s.c.</i>	analgezyja (8-12 h)
Karprofen	Scanodyl, Rimadyl, Rycarfa	4	<i>s.c.</i>	analgezyja (12-24 h)
Meloksykam	Loxicom, Metacam	0,1-0,3	<i>s.c., p.o.</i>	analgezyja (ok. 24 h)
Fluniksyna	Finadyne Vetaflunix	2,5	<i>s.c., i.m.</i>	analgezyja (ok. 12 h)

Przykładowe możliwości postępowania:

Jeśli wskazana jest sedacja kawii domowej przed anestezją, można wykorzystywać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wywołującą sedację i analgezję wystarczającą do przeprowadzenia małoinwazyjnych zabiegów (np. biopsji skóry). Można również podawać np. diazepam lub midazolam. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można wykorzystać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wzbogaconą o midazolam lub diazepam. Anestezja trwa ok. 20-40 minut. Inną możliwością jest np. wykorzystanie ketaminy i ksylazyny. Są publikacje wskazujące na kardioprotekcyjny wpływ ketaminy i ksylazyny u kawii domowej przy indukcji zawału mięśnia sercowego.

ANESTEZJA WZIEWNA

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	3-4% (indukcja) 1-2% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem i powietrzem)

Izofluran u kawii domowej jest skuteczny, ale wydaje się, że jest silniejszym czynnikiem drażniącym niż u innych gatunków gryzoni, wywołując między innymi łzawienie. Korzystna może być wcześniejsza sedacja, by zmniejszyć u zwierzęcia dystres związany z procedurą.

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Atropina	Atropin Biotika inj.	0,05	<i>s.c.</i>	premedykacja
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01-0,02 0,1-0,5	<i>i.v.</i> <i>i.m., s.c.</i>	premedykacja

SUWAK MONGOLSKI (*Meriones unguiculatus*)

daw. MYSZOSKOCZEK MONGOLSKI

U suwaków najczęściej stosuje się iniekcje dootrzewnowe (*i.p.*) anestetyków. Zalecane maksymalne objętości to 3 mL przy podaniach *i.p.*, 3 mL przy podaniach podskórnych (*s.c.*), 0,3 mL przy podawaniach dożylnych (*i.v.*) i 0,05 mL u dorosłych suwaków przy podaniach domięśniowych (*i.m.*).

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTETYKI INIEKCYJNE

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	3	<i>i. m.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	3-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Midazolam	Dormicum	1-5	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	2-10	<i>i.m., i.p.</i>	sedacja
Ketamina	Narkamon	50-200	<i>i. m., s.c.</i>	sedacja
Medetomidyna +Ketamina	Domitor + Narkamon	0,5 75	<i>i.p.</i>	Anestezja (20-30 minut)
Diazepam +Ketamina	Seduxen +Narkamon	3-5 40-150	<i>i.m.</i>	Anestezja (ok. 30 minut)
Ksylazyna +Ketamina	Rometar +Narkamon	2-3 50-70	<i>i.m.</i>	anestezja (ok. 30 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,01-0,5	<i>s.c.</i>	Analgezyja 6-12 h

Przykładowe możliwości postępowania:

Jeśli wskazana jest sedacja suwaków mongolskich przed anestezją, można wykorzystywać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wywołującą sedację i analgezyję wystarczającą do przeprowadzenia małoinwazyjnych zabiegów. Można również podawać np. diazepam lub midazolam. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można wykorzystać np. mieszaninę fentanylu i fluanisonu, wzbogaconą o midazolam lub diazepam, ale wywołana w ten sposób anestezja jest lekka. Inną możliwością jest np. wykorzystanie ketaminy i medetomidyny.

ANESTEZJA WZIEWNA

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	3% (indukcja) 2% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem i powietrzem)

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Atropina	Atropin Biotika inj.	0,05	<i>i.m., s.c.</i>	premedykacja
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01-0,02	<i>i.m.</i>	premedykacja

KRÓLIK EUROPEJSKI (*Oryctolagus cuniculus*)

Króliki są bardzo wrażliwe na stres, dlatego pomocne jest stosowanie leków uspokajających i sedacji przed właściwą anestezją. U królików stosunkowo łatwo podawać anestetyki dożylnie (*i.v.*) lub domięśniowo (*i.m.*), zwłaszcza jeśli zastosuje się wcześniej miejscowo lidokainę. Zalecane maksymalne objętości to 50 mL przy podaniach dootrzewnowych (*i.p.*), 30 mL przy podaniach podskórnych (*s.c.*), 1 mL przy podawaniach *i.v.* i 0,25 mL u dorosłych królików przy podaniach *i.m.* Należy szczególnie zadbać o zapewnienie zwierzętom po zabiegu odpowiedniej temperatury (25-30 °C, a nawet 35 °C u małych zwierząt bezpośrednio po zabiegu) i dodatkowego nawadniania, jeśli zwierzęta niechętnie jedzą i piją. Korzystne może być również podawanie leków stymulujących perystaltykę jelit.

PRZYKŁADOWE LEKI I ICH DAWKOWANIE

ANESTETYKI INIEKCYJNE

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Acepromazyna	Atravet	0,25-1,0	<i>i.m.</i>	sedacja
Diazepam	Apaurin, Seduxen	0,5-5,0	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>i.v.</i> , <i>i.p.</i>	sedacja
Ksylazyna	Rometar, Sedazin	2-5	<i>i.m.</i>	sedacja
Ketamina	Narkamon	20-50	<i>i.m.</i>	sedacja
Medetomidyna	Domitor	0,1-0,5	<i>i.m.</i> , <i>s.c.</i>	sedacja
Propofol	Diprivan, Scanofol	5-10	<i>i.v.</i>	anestezja (5-10 minut)
Fentanyl	Recuvyra	0,03-0,1/h	<i>i.v.</i>	anestezja (kilka godzin)
Acepromazyna +Ketamina	Vetranquil +Narkamon	0,25-1,0 25-50	<i>i.m.</i>	anestezja (20-30 minut)
Diazepam + ketamina	Seduxen + Narkamon	1-5 20-40	<i>i.m.</i>	anestezja (20-30 minut)
Medetomidyna + ketamina	Domitor + Narkamon	0,25-0,5 15-25	<i>i.m.</i>	anestezja (20-30 minut)
Ksylazyna +Ketamina	Rometar +Narkamon	2,5-10 20-50	<i>i.m.</i>	anestezja (20-40 minut)
Buprenorfina	Buprenodale	0,01-0,05	<i>s.c.</i> , <i>i.v.</i>	analgezyja (8-12 h)
Karprofen	Scanodyl, Rimadyl, Rycarfa	4	<i>s.c.</i>	analgezyja (12-24 h)
Ketoprofen	Dinalgen, Ketofen	3	<i>s.m.</i>	analgezyja (12-24 h)
Meloksykam	Loxicom, Metacam	0,3-1	<i>s.c.</i> , <i>p.o.</i>	analgezyja (12-24 h)

Fluniksyna	Finadyne Vetaflunix	1-2	<i>s.c., i.m.</i>	analgezia (ok. 12 h)
Lidokaina	Lidor	1-4, 0,4 mL/kg 1% roztworu	<i>miejscowe nałożenie lub iniekcja leku</i>	analgezia (2-4 h, aplikacja 45 minut wcześniej)

Sedacja u królików może być wykonana z wykorzystaniem np. mieszaniny fentanylu i fluanisonu, wywołującej sedację i analgezię wystarczającą do przeprowadzenia małych zabiegów, np. biopsji skóry. Można również podawać np. medetomidynę, ksylazynę, ketaminę lub acepromazynę. Zapewnia to sedację, ale nie zapewnia analgezji.

Do wywołania anestezji można np. najpierw podać mieszaninę fentanylu i fluanisonu, a po uzyskaniu sedacji (po 10-15 minutach) dodać medazolam lub diazepam. Wywołana w ten sposób anestezja trwa ok. 20-40 minut. Podobny efekt można uzyskać podając np. ketaminę w połączeniu z medetomidyną lub ksylazyną. Jeśli konieczna jest długotrwała anestezja lepiej podawać sam fentanyl. Propofol jest natomiast mniej skuteczny u królików niż u gryzoni i wywołuje tylko lekką anestezję.

ANESTETYKI WZIEWNE

Lek	Przykład preparatu	Stężenie
Izofluran	Forane, Aerane	3-4% (indukcja) 1-2% (podtrzymanie) (gaz podaje się w formie mieszaniny z tlenem i powietrzem)

Indukcja anestezji z wykorzystaniem izofluranu lub podobnych wziewnych anestetyków jest możliwa, ale może wiązać się z dużym stresem zwierzęcia, które często reaguje wstrzymywaniem oddechu.

INNE LEKI

Lek	Przykład preparatu	Dawka substancji czynnej mg/kg	Droga podania	Zastosowanie
Glikopyrolat	Robinul inj.	0,01 0,1	<i>i.v.</i> <i>i.m., i.p.</i>	premedykacja

Atropina u królików nie jest skuteczna, gdyż może być bardzo szybko metabolizowana.

Uwagi dodatkowe dotyczące niektórych stosowanych leków:

- **Acepromazyna** może obniżać ciśnienie krwi. Nie ma działania przeciwbólowego, ale może nasilać działanie leków opioidowych. Polskie preparaty weterynaryjne dostępne obecnie nie są przeznaczone do iniekcji lecz do podania doustnego.
- **Avertin** (alkohol tri-bromo-etylowy) był kiedyś popularnym anestetykiem. Bywa jeszcze wykorzystywany przy krótkich zabiegach chirurgicznych. Nie jest jednak zalecany ze względu na możliwe uboczne działania niepożądane i zróżnicowane działanie. Ponadto produkty degradacji Avertinu są toksyczne, w tym hepatotoksyczne i nefrotoksyczne. Jakakolwiek zmiana koloru lub przejrzystości preparatu wyklucza jego zastosowanie. Jeśli istnieje merytoryczne uzasadnienie wyboru Avertinu, lek można podawać jednokrotnie, przy procedurach terminalnych. Przy kilkukrotnym użyciu może powodować zmiany w układzie pokarmowym, przede wszystkim podrażnienie jelita. Może również wywołać niedrożność jelit kilka tygodni po podaniu. Może dawać nieprzewidywalne efekty u myszy poniżej 16 dnia życia oraz u myszy z zaburzonym metabolizmem węglowodanów (np. w mysich modelach otyłości i mysich modelach cukrzycy, ale także u myszy C57BL/6). Przy stosowaniu u ciężarnych samic może powodować arytmie w sercach płodów. Należy dążyć do jego zastąpienia innymi lekami.
- **Buprenorfina** jest lekkim opioidowym o silnym działaniu przeciwbólowym, który należy wykorzystywać do zabezpieczenia przeciwbólowego zwierząt po zabiegach chirurgicznych, zwłaszcza wówczas gdy ze względu na założenia merytoryczne doświadczenia nie jest wskazane wpływanie na przebieg procesu zapalnego. Jest również bardzo przydatna przy premedykacji. Podana przed zabiegiem zabezpiecza zwierzę przed bólem pojawiającym się po zaprzestaniu działania środków znieczulających przy operacji. Po operacji lek należy podawać dwa razy dziennie tak długo jak jest to niezbędne.
- **Deksmedetomidyna** jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Są prace wskazujące, że u samców myszy może zwiększać ryzyko niedrożności cewki moczowej.
- **Fluniksyna** jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, który może nasilać działanie związków nefrotoksycznych. Nie należy go stosować przy badaniu substancji potencjalnie nefrotoksycznych i u zwierząt zagrożonych chorobami nerek.
- **Ketamina** działa sedacyjnie. U myszy wyższe dawki ketaminy zalecane są zwykle dla samic niż dla samców. Przy stosowaniu ketaminy należy również zwrócić uwagę na zabezpieczenie oczu zwierząt przed wysychaniem. Wskazane może też być podanie atropiny lub glikopyrolatu, by zmniejszyć produkcję śluzu w oskrzelach i śliny. Podawanie ketaminy i ksylazyny może zmniejszać perfuzję tkanek u myszy, wpływając na analizy przepływu krwi przeprowadzane z wykorzystaniem przepływomierza Dopplera.
- **Medetomidyna** jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Według niektórych obserwacji może wywoływać u myszy silniejszą bradykardię i spowolnienie oddechu niż podobne dawki ksylazyny. Są prace wskazujące, że u samców myszy może ona zwiększać ryzyko niedrożności cewki moczowej.

- **Pentobarbital** ma jedynie słabe działanie przeciwbólowe, a jego stosowanie jako środka do anestezji jest obarczone poważnymi wadami. Może zaburzać czynność oddechową i wywoływać spadek ciśnienia krwi. Są duże różnice w czasie działania pentobarbitalu w zależności od szczepu myszy: najdłuższy czas anestezji charakteryzuje myszy DBA, a najkrótszy myszy NZW. Anestezja u myszy C57BL/6 trwa znacznie dłużej niż u myszy BALB/c. Stosunkowo krótki czas anestezji obserwuje się u myszy ob/ob (krótszy niż u ob/+). Pentobarbital może zmniejszać perfuzję tkanek, wpływając na analizy przepływu krwi przeprowadzane z wykorzystaniem przepływomierza Dopplera. Preparaty weterynaryjne dostępne w Polsce przeznaczone są do eutanazji i nie są odpowiednie do precyzyjnego dawkowania leku przy anestezji. Powinno się dążyć do zastępowania pentobarbitalu w anestezji innymi lekami.

- **Propofol** wywołuje szybką i krótkotrwałą anestezję. Najskuteczniej działa przy podaniach dożylnych. Zmniejsza aktywność oddechową. Ze względu na stosowane nośniki może powodować przejściową lipemię.

- **Tramadol** jest agonistą receptorów opioidowych. Badania wskazują, że jego stosowanie jako środka przeciwbólowego może być korzystne u samic myszy po transferze zarodków, np. przy tworzeniu myszy transgenicznych. Podany przedoperacyjnie nie wpływa na liczbę urodzonych młodych ani na ich masę ciała, ma natomiast związek z lepszą przeżywalnością odchowywanych młodych.

Literatura

Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition, National Research Council 2010.

Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, Vesce G. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research. ILAR J. 2012; 53: E55-69.

Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, Vesce G. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part II: anesthetic considerations in preclinical imaging studies. ILAR J. 2012; 53: E70–E81.

IACUC Guidline: Anesthesia. Office of Animal Resources. Institutional Animal Care and Use Committee, Iowa University. (<https://animal.research.uiowa.edu>).

Flecknell P. Laboratory Animal Anaesthesia. Elsevier 2015.

Knotek Z., Knotkova Z., 2004. Drobne ssaki. Podstawowe problemy zdrowotne, istotne fizjologiczne wartości, parametry hematologiczne, zalecane leki i ich dawkowanie. Galaktyka, Łódź.

Koutroli E, Alexakos P, Kakazanis Z, Symeon I, Balafas E, Voyiatzaki C, Kostomitsopoulos N. Effects of using the analgesic tramadol in mice undergoing embryo transfer surgery. Lab Anim 2014; 43:167-172.

Nowland M., Lebovsky R. 2016. Guidelines on Anesthesia and Analgesia in Mice. University of Michigan. (<https://internationalcenter.dsa.umich.edu>).

Sloan RC, Rosenbaum M, O'Rourke D, Oppelt K, Frasier CR, Waston CA, Allan AG, Brown DA. High doses of ketamine–xylazine anesthesia reduce cardiac ischemia–reperfusion injury in guinea pigs. J Am Assoc Lab Animal Sci 2011; 50: 349-354.

Szarek J., Szweda M., Strzyżewska M., 2013. Zwierzęta laboratoryjne - patologia i użytkowanie. Wydawnictwo UWM, Olsztyn 2013.

Opracowanie powstało w oparciu o stan wiedzy na dzień 30 maja 2019 roku.