

Anaesthetic and physiological effects of dexmedetomidine-midazolam-butorphanol in red foxes (*Vulpes vulpes*)

Liptovszky Máttyás^{1*}
Szilasi Anna²

M. Liptovszky^{1*}
A. Szilasi²

1. ZooMedica, 2100 Gödöllő, Virág u. 11.
Jelenlegi cím: Twycross Zoo, East Mid-
land Zoological Society
Burton Rd, Atherstone CV9 3PX
United Kingdom

* e-mail: matyas.liptovszky@
twycrosszoo.org

2. Állatorvostudományi Egyetem
Patológiai Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

Dexmedetomidin-midazolam-butorfanol kombináció hatásai vörös rókák (*Vulpes vulpes*) anesztéziája során

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen vizsgálatukban bemutatják 0,01 mg/kg dexmedetomidin, 0,57 mg/kg butorfanol és 0,45 mg/kg midazolam kombinációjának használatát tíz fiatal felnőtt hím vörös rókában. Az oldalfekvésig eltelt idő átlagosan 12 perc volt. Az átlagos szívverésszám 88/perc, az átlagos légzésszám 24/perc, az oxigénszaturáció 90% volt, oxigénkiegészítés nélkül. E paraméterek érdemben nem változtak a vizsgálat során, valamint elektrokardiogram (EKG) alkalmazásával kóros eltéréseket nem észleltek. Az összes állat 0,1 mg/kg atipamezol intramuscularis adagolását követően 5 percen belül képes volt állni.

SUMMARY

Background: There are different approaches to the sedation or anaesthesia of the red fox (*Vulpes vulpes*). Published drugs and drug combinations include ketamine plus different alpha2-agonists, tiletamine-zolazepam, medetomidine-midazolam, medetomidine-butorphanol-midazolam and medetomidine alone.

Objectives: To evaluate the anaesthetic and physiological effects of a dexmedetomidine-midazolam-butorphanol combination in red foxes. Prospective study.

Materials and Methods: Ten healthy, young adult (8–12 months old) male red foxes were included, average weight of the animals was 5.0 kg. Foxes were treated with 0.01 mg/kg dexmedetomidine, 0.57 mg/kg butorphanol and 0.45 mg/kg midazolam by hand given intramuscular injection. All animals were castrated using a prescrotal approach and 2 mg/kg lidocaine was applied subcutaneously and intratesticularly immediately after lateral recumbency was achieved to support analgesia. No oxygen supplementation was used for the procedures. Animals were given 0.1 mg/kg atipamezole intramuscularly at the end of procedure. 0.2 mg/kg meloxicam was applied at the end of surgery in all animals to give further analgesia.

Results and Discussion: All of the animals reached light plain of surgical anaesthesia and intubation was possible. Average time to lateral recumbency was 12 minutes. Average heart rate was 88/min, respiratory rate 24/min, while blood oxygen saturation was 90% without oxygen supplementation. No major changes of these parameters were revealed with time. No electrocardiogram (ECG) abnormalities were observed. Animals were able to stand within five minutes from the application of atipamezole. No fatalities or emergencies were experienced in any animals and all of them recovered from surgery without complications.

VADON ÉLŐ ÁLLAT

A vörös róka anesztéziájára több módszer is rendelkezésre áll. Korábban publikált hatóanyagok vagy kombinációk között megtalálhatóak a különböző alfa2-agonista és ketamin kombinációk, a tiletamin-zolazepam, a medetomidin-midazolam, a medetomidin-butorfanol-midazolam és a medetomidin önmagában történő alkalmazása (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9).

Míg kutyák esetében elterjedt a ketamin és különböző alfa2-agonisták együttes alkalmazása, ill. a tiletamin-zolazepam kombináció használata, ez vadállatok esetében nehézségekbe ütközhet. Sem a ketaminnak, sem a tiletaminnek nincs antagonistája, így rövid beavatkozásokhoz, különösen ha annak befejeztével az állat mielőbbi ébersége elvárás, nem ideális választás. (4) Ezenkívül a ketamin a legtöbb országban nyilvántartás-köteles pszichotrop anyag, amely terepi felhasználását megnehezítheti.

Különböző, ketamin- és tiletaminmentes protokollokat már korábban is vizsgáltak. SHILO és mtsai kis és nagy dózisu midazolamot medetomidinnel kombináltak, és 0,07 mg/ttkg medetomidin, valamint 0,8 mg/ttkg midazolam együttes használatát javasolták (7). Egy másik publikációban 0,14 mg/ttkg medetomidin alkalmazását önmagában vizsgálták, de ez csak az állatok 80%-ában hozott megfelelő mélységű szedációt, a többi állatnál a dózis növelésére volt szükség (2). Egy esettanulmány dexmedetomidin és morfin premedikációt, ketamin és midazolam indukciót és izofluránfenntartást ismertet egy fiatal vörös rókában (1). BERTELSEN és mtsai négy különböző protokollt hasonlítottak össze, amelyek közül egy volt ciklohexanon-, ill. fenciklidinmentes, de következtetésükben ezt rosszabbnak ítélték a többinél (3).

Vizsgálatunkban dexmedetomidin, butorfanol és midazolam kombinációját alkalmaztuk vörös rókák teljesen antagonistázható anesztéziájára. A hatóanyagok adagját az irodalom és saját tapasztalataink alapján választottuk meg. Fontos szempont volt a dexmedetomidin adagjának minél alacsonyabban tartása, a dózisfüggő mellékhatások megelőzése érdekében.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Tíz egészséges, fiatal felnőtt, hím vörös rókát vontunk be a vizsgálatba. Átlagos testtömegük 5 kg, becsült életkoruk 8–12 hónap között volt. Az összes állat kölyökként, de különböző életkorban került egy menhelyre, ahol egy nagy kültéri kifutóban, csoportosan voltak elhelyezve. Az állatokat az esetleges agresszió megelőzése érdekében kasztráltuk a menhely kérésére. Az állatok befogása háló segítségével történt az anesztéziát közvetlenül megelőzően, majd az indukció és az ébredés idejére egyesével, zárttéri kennelekben

There are different approaches to the sedation or anaesthesia of the red fox (*Vulpes vulpes*). Published drugs and drug combinations include ketamine plus different alpha2-agonists, tiletamine-zolazepam, medetomidine-midazolam, medetomidine-butorphanol-midazolam and medetomidine alone (1–3 and 6–9). While dogs are routinely anaesthetised using a combination of ketamine and different alpha2-agonists or tiletamine-zolazepam, these combination might not be ideal in wild animals for short procedures due to the lack of antagonists of the dissociative anaesthetic drugs, ketamine and tiletamine. (4) Ketamine is also a scheduled drug in most countries, making it more difficult to use. Different protocols without the use of ketamine or tiletamine were tested in the past. Shilo et al. used low and high dose of midazolam combined with medetomidine, and concluded to use 0.07 mg/kg medetomidine plus 0.8 mg/kg midazolam (7). Another publication described the use of 0.14 mg/kg medetomidine without any further agent added. This was effective in only 80% of the red foxes, while supplementary dose(s) were needed in other animals (2). A single case report is available on the use of dexmedetomidine with morphin, following ketamine and midazolam for induction and isoflurane for maintenance in a juvenile red fox (1). Bertelsen et al compared four different protocols, with only one being without a cyclohexanone drug, however they preferred those protocols over the medetomidine-midazolam-butorphanol one (3).

We studied a combination of dexmedetomidine, butorphanol and midazolam for the fully reversible anaesthesia of red foxes. Doses of the drugs were selected based on a thorough literature review and the experience of the authors. It was important to keep the dose of dexmedetomidine as low as possible to minimize dose dependent side effects.

MATERIALS AND METHODS

Ten healthy, young adult male red foxes were included in this study. Average weight of the animals was 5.0 kg, estimated age of the animals were 8–12 months. They were rescued as youngsters of different ages previously and kept in a group setting in a large outdoor enclosure of a sanctuary. All of the animals were castrated due to behavioural reasons to prevent aggression in the group during the study. Physical restraint was used immediately before surgery by nets to catch the animals, and they were housed in small individual pens for the time of induction and recovery.

Foxes were treated with 0.01 mg/kg dexmedetomidine (Dexdomitor, Orion Pharma, Espoo, Finland), 0.57 mg/kg butorphanol (Alvegesic, Alwetra-Werfft, Vienna,

helyeztük el őket, ahol folyamatos közvetlen megfigyelés alatt álltak.

A rókákat 0,01 mg/ttkg dexmedetomidin (Dexdomitor, Orion Pharma, Espoo, Finnország), 0,57 mg/ttkg butorfanol (Alvegesic, Alwetra-Werfft, Bécs, Ausztria) és 0,45 mg/ttkg midazolam (Dormicum, Egis, Budapest, Magyarország) kombinációjával, kézből adott intramuscularis injekció segítségével altattuk. Az oldalfekvést követően azonnal 2 mg/ttkg lidocain (Lidocain-Egis, Egis, Budapest, Magyarország) subcutan és intratesticularis befecskendezésével egészítettük ki az analgéziát. Az állatokat praescrotalis heréltük, a beavatkozás során oxigénkiegészítést nem alkalmaztunk.

Mértük és rögzítettük az oldalfekvésig, majd az antagónizálást követően az ébredésig eltelt időt, a szívverések számát, a légzésszámot és a vér oxigénszaturációját ötpercenként. Ezenkívül folyamatos EKG-monitorizálást is alkalmaztunk. Az állatok 0,1 mg/ttkg atipamezolt (Antisedan, Orion Pharma, Espoo, Finnország) kaptak intramuscularisan a beavatkozás végén. Az atipamezol beadásával egy időben 0,2 mg/ttkg meloxicám (Meloxydil 5 mg/ml, Ceva, Libourne, Franciaország) intramuscularis beadásával biztosítottunk további fájdalomcsillapítást az állatoknak. Az állatok további kezelése nem volt lehetséges a nagyméretű szabadtéri kifutó és a csoportos tartás miatt.

EREDMÉNYEK

Minden állat felületeseb sebészi anesztézia állapotába került, amelyben az intubálás lehetséges volt. Az oldalfekvésig eltelt idő átlagosan 12 perc, az átlagos szívverésszám 88/perc, az átlagos légzésszám 24/perc volt, a vér oxigénszaturációja 90%. E paraméterekben klinikailag érdemi változást nem tapasztaltunk a vizsgálat ideje alatt. Az EKG kóros eltérést nem mutatott.

A sebészi beavatkozás minden esetben 15 percen belül befejeződött, és az állatok az atipamezol beadását követő 5 percen belül képesek voltak állni. Az anesztézia során sem elhullás, sem vészhelyzet nem következett be. Az állatok a teljes éberség visszanyerését követően visszakerültek kifutójukba, ahol mindegyikük eseménymentesen épült fel a műtétből.

MEGVITATÁS

A biztonságos és gyakorlatias anesztézia továbbra is a vadállatgyógyászat egyik nagy kihívása. Az adott feladattól is függően, különböző megközelítések lehetnek szükségesek. Vizsgálatunkban dexmedetomidin, butorfanol és midazolam együttes használatát értékeltük vörös rókákban. E kombináció néhány jelentős előnnyel bír más, korábban publikáltakhoz képest.

Austria) and 0.45 mg/kg midazolam (Dormicum, Egis, Budapest, Hungary) by hand given intramuscular injection. All animals were castrated using a prescrotal approach and 2 mg/kg lidocaine (Lidocain-Egis, Egis, Budapest, Hungary) was applied subcutaneously and intratesticularly immediately after lateral recumbency was achieved to support analgesia. No oxygen supplementation was used for the procedures.

Time to lateral recumbency and time to reversal, heart rate, respiratory rate and blood oxygen saturation were measured, as well as ECG monitoring was also used. Animals were given 0.1 mg/kg atipamezole intramuscularly (Antisedan, Orion Pharma, Espoo, Finland) at the end of the procedure. 0.2 mg/kg meloxicam (Meloxydil 5mg/ml, Ceva, Libourne, France) was applied at the end of surgery in all animals to give further analgesia. Further treatment of the animals was not possible due to living in a large outdoor enclosure.

RESULTS

All of the animals reached light plain of surgical anaesthesia (stage III, plane 2), intubation was possible in this state. Average time to lateral recumbency was 12 minutes. Average heart rate was 88 beats/min, respiratory rate 24 breaths/min, while blood oxygen saturation was 90%. No major changes of these parameters were revealed with time. No ECG abnormalities were revealed.

Surgical procedures were finished within 15 minutes from the start. Animals were able to stand within five minutes from the application of atipamezole. No fatalities or emergencies were experienced in any animals. All of the animals were released back to their enclosure after becoming fully conscious and recovered from surgery without complications.

DISCUSSION

Safe and practical sedation or anaesthesia of different wild animal species is still considered to be a challenge of zoological medicine. Depending on the situation, different approaches are needed. We studied a fully reversible anaesthesia protocol in red foxes, using dexmedetomidine, butorphanol and midazolam. This combination has some distinct advantages compared to other drug combinations. It does not contain any scheduled drug, which can be useful under field conditions. It is also fully reversible using atipamezole for dexmedetomidine, naloxone (or other opiate antagonist) for butorphanol, and flumazenil or sarmazenil for midazolam. However we found, that using only atipamezole as an antagonist, animals were able to stand

Egyrészt teljesen antagonizálható, atipamezol (alfa2-antagonista), naloxone, naltrexon, vagy más hatóanyagok (opiátantagonisták) és flumazenil vagy sarmazenil (benzodiazepin-antagonisták) alkalmazásával. Ugyanakkor vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az állatok kizárólag atipamezol alkalmazása esetén is, 5 perccel annak beadását követően már képesek állni, az analgetikus hatások egy részének megőrzése mellett. Másrészt nem tartalmaz nyilvántartás-köteles pszichotrop anyagot, ami bizonyos körülmények között fontos lehet. Fontosnak tartjuk ugyanakkor kiemelni, hogy ez a protokoll rövid és legfeljebb közepes fájdalommal járó beavatkozásokhoz ajánlott. Hosszabb vagy invazívabb sebészi beavatkozásokhoz indukciónak alkalmas lehet, de a fenntartásra inhalációs anesztetikumok és további fájdalomcsillapítás javasolt. Az intubáció lehetséges e protokoll használatával.

Bár a vadállatgyógyászatban kiterjedten alkalmazzák, az alfa2-agonisták nem tekinthetők biztonságosnak súlyosan beteg, nagyon fiatal vagy idős, ill. erősen leromlott általános állapotú állatokban. A dexmedetomidin ismert mellékhatásai közé tartozik a bradycardia, hypotensio és a hypothermia, amelyek mindegyikét nehéz lehet kezelni terepi körülmények között. A szív-és érrendszeri mellékhatások dóziszfüggők (4).

A vörös rókák nyugalmi szívverésszáma 90–120/perc (5). Vizsgálatunkban az altatott állatok átlagos szívverésszáma 88/perc volt, bradycardiát nem észleltünk. Ugyanakkor ennek oka lehet, hogy vizsgálatunkat egy viszonylag rövid sebészi beavatkozás során végeztük, és lehet, hogy ezen idő alatt a gyógyszer hatására még nem alakult ki bradycardia. Az alfa2-agonisták ismert arrhythmogen hatással is bírnak, de ezt vizsgálatunkban nem tapasztaltuk. A viszonylag rövid beavatkozások alatt szív- és érrendszeri mellékhatásokat nem észleltünk, de elképzelhető, hogy ezek hosszabb altatás során jelentkeznek e protokoll alkalmazása során is. Ugyanakkor az is lehetséges, hogy a mellékhatások elmaradása a más protokollokhoz képest kisebb dózisú dexmedetomidinnek köszönhető.

Enyhe hypoxiát észleltünk minden esetben, amely potenciálisan megelőzhető oxigénkiegészítés alkalmazásával, bár ez technikai nehézségekbe ütközhet terepi körülmények között. Korábban közzétett adatok szerint az altatott vörös rókák légzésszáma 22–29/perc között van, amely idővel csökken (3). A mi vizsgálatunkban ez átlagosan 24/percnek bizonyult, és csökkenést nem észleltünk. Ez igazolhatja, hogy az általunk alkalmazott viszonylag nagy butorfanoldózis biztonságos, nem okoz további légzésdepressziót a más protokollokban használt kisebb adaghoz képest.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a dexmedetomidin, butorfanol és midazolam kombinációja biztonságos, és megbízható anesztéziát tesz lehetővé vörös rókákban.

within five minutes, while some of the analgesic effect was still reserved. It is important to note, that this protocol was not intended for major or painful procedures. In these cases maintenance using isoflurane or sevoflurane supplemented with adequate analgesics should be used, while this drug combination can serve as induction. Intubation is possible using this protocol.

Alpha2-agonists are not safe in severely ill, very young or old, debilitated animals. Known side effects of dexmedetomidine include bradycardia, hypotension and hypothermia, all of which can be difficult to treat under field conditions. Cardiovascular side effects tend to be dose dependent. (4) Resting heart rate of adult red foxes is reported to be 90–120 beats per minute (5). Average heart rate being 88 in our anaesthetised animals, we did not observe bradycardia in our study, but in other species this seems to be time-related. Our procedures might be too short for inducing bradycardia. Alpha2-agonists are also known to be arrhythmogenic in different species, but this was not experienced in our study. As described earlier, our procedures were short, and cardiac side effects were not revealed, but it is possible that these could increase over time. However this might also be the benefit of limiting the dose of dexmedetomidine in our drug combination.

Mild hypoxia was revealed in most of our cases and could be prevented with the use of oxygen supplementation in the future. Previously reported respiratory rate under anaesthesia in red foxes is between 22/min and 29/min with a decrease over time (3). Average respiratory rate was 24/min in our study and no decrease over time was observed. This might prove that the relatively high dose of butorphanol did not cause further respiratory depression.

In our study we proved that with a combination of dexmedetomidine, butorphanol and midazolam safe and reliable anaesthesia is achievable. Increased doses of butorphanol and midazolam did not cause side effects, and recovery by using atipamezole is quick. However, this also enabled us to decrease the dose of dexmedetomidine and limit its dose dependent possible side effects. This study worked with captive animals of wild origin, and an increase in the drug dosages might be needed for wild captured animals, especially, if the capture method causes significant stress and excitement. Further research is needed to investigate the effects of this drug combination.

A megnövelt butorfanol és midazolam dózis nem okozott mellékhatásokat, és az atipamezol beadását követő ébredés gyors és eseménytelen volt. Ugyanakkor e két hatóanyag emelt dózisa és együttes alkalmazása lehetővé tették a dexmedetomidin adagjának csökkentését és ezzel a potenciális mellékhatások minimalizálását. Vizsgálatunkat a vadonból származó, de változó ideje (néhány hét – néhány hónap) fogságban tartott állatokon végeztük, ezért meg kell említeni, hogy a dózisos növelése lehet szükséges vadbefogott állatok esetében, különösen, ha a befogási módszer jelentős stresszt és izgatottságot okoz. További vizsgálatok szükségesek a gyógyszerkombináció hatásainak és mellékhatásainak alaposabb megismerése érdekében.

IRODALOM / REFERENCES

1. ANAGNOSTOU, T. – FLOURAKI, E. et al.: Anesthetic management of a 4-month-old red fox (*Vulpes vulpes*) for orthopedic surgery. *J. Zoo Wildl. Med.*, 2015. 1. 155–157.
2. BALDWIN, J. – WINSTEAD, J. et al.: Field sedation of coyotes, red foxes, and raccoons with medetomidine and atipamezole. *J. Wildl. Man.*, 2008. 5. 1267–1271.
3. BERTELSEN, M. F. – VILLADSEN, L.: A comparison of the efficacy and cardiorespiratory effects of four medetomidine-based anaesthetic protocols in the red fox (*Vulpes vulpes*). *Vet. Anaesth. Analg.*, 2009. 4. 328–333.
4. GRIMM, K. A. – LEIGH, A. L. et al.: *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5. edition. Ames, Iowa, USA. Wiley-Blackwell. 1072 pp.
5. KREEGER, T. J. – SEAL, U. S. et al.: Physiological responses of red foxes to surgery. *J. Wildl. Dis.*, 1990. 2. 219–224.
6. KREEGER, T. – SEAL, U. et al.: Chemical immobilization of red foxes (*Vulpes vulpes*). *J. Wildl. Dis.*, 1990. 1. 95–98.
7. SHILO, Y. – LAPID, R. et al.: Immobilization of red fox (*Vulpes vulpes*) with medetomidine-ketamine or medetomidine-midazolam and antagonism with atipamezole. *J. Zoo Wildl. Med.*, 2010. 1. 28–34.
8. TRAVAINI, A., – DELIBES, M.: Immobilization of free-ranging red foxes (*Vulpes vulpes*) with tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride. *J. Wildl. Dis.*, 1994. 4. 589–591.
9. TRAVAINI, A. – FERRERAS, P. et al.: Xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride immobilization of free-living red foxes (*Vulpes vulpes*) in Spain. *J. Wildl. Dis.*, 1992. 3. 507–509.

Közlésre érk.: 2016. szept. 26.