



GLP-PLANET

Секция: Разнообразие тест-систем и трансляционность
полученных данных в клиническую практику
05.07.2021-06.07.2021 г. Санкт-Петербург

ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Макарова Марина Николаевна, д.м.н.

Содокладчики: Зиятдинова Алина Ринатовна

Акимов Дмитрий Юрьевич

Нормативная база

- ▶ ФЗ N 3 от 08.01.1998 (ред. от 08.12.2020) «О наркотических средствах и психотропных веществах»
 - ▶ Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 N 681 (ред. от 03.12.2020) "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации"
 - ▶ Приказ МИНСЕЛЬХОЗА от 18 февраля 2005 г. N 19
«Об утверждении порядка выдачи, учета, проведения инъекций наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии»

*«Уполномоченные лица получают на аптечных складах (базах) наркотические средства и психотропные вещества, **на этикетках которых содержится надпись "Для животных", а также одно из следующих обозначений: "Внутреннее", "Наружное", "Для инъекций", "Глазные капли". При отсутствии перечисленных обозначений на упаковках наркотических средств и психотропных веществ их получение, хранение и применение не допускается.**»*

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Диссоциативные анестетики			
Золетил (тилетамина+золазепам)	Тилетамин - анальгезирующее при неполном угнетении сознания Золазепам – анксиолитическое, седативное, миорелаксантное	Не относится к «особым» спискам	В настоящий момент регистрация у единственного, разрешенного для вет. применения препарата "Virbac S.A.", Франция

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Агонисты α_2-адренорецепторов			
Дексмететомидин	седативное, анальгезирующее, анестезирующее и миорелаксирующее действие	Не относится к «особым» спискам	Использование без ограничений
мететомидина гидрохлорид			
Ксилазин			

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Психотропные вещества			
Кетамин	анальгезирующее при неполном угнетении сознания	Психотропные вещества ПВ	Регистрация у единственного , разрешенного для вет. применения препарата, отменена с 26.08.2019, использовать «человеческий» нельзя (приказ №19 Минсельхоза)
Диазепам	Анксиолитическое и седативное средство миорелаксант		В РФ не зарегистрированы препараты с данным МНН для применения для вет. применения, использовать нельзя (приказ №19 Минсельхоза)
Мидазолам	Снотворное		
Производные барбитуратов	Снотворное		

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Наркотические средства			
Бупренорфин	Опиоидный анальгетик	Наркотические средства НС	В РФ не зарегистрированы препараты с данным МНН для вет. применения, использовать нельзя (приказ №19 Минсельхоза)
Фентанил			
Трамадол			
Сильнодействующие вещества			
Тиопентал натрия	Производное барбитуровой кислоты. Оказывает снотворное и общеанестезирующее действие	Сильнодействующие вещества СДЯВ	Для применения данного препарата лицензия на работу с НСПВ не требуется, можно использовать «человеческий», предусмотрев меры по контролю и учету.

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Средства для ингаляционного наркоза			
Севофлуран	Средства для ингаляционного наркоза	Не относится к «особым» спискам	Использование без ограничений
Галотан			
Изофлуран			
Миорелаксанты			
Атракуриум	Высокоселективный недеполяризующий периферический миорелаксант	Не относится к «особым» спискам	Использование без ограничений
Векуроний	Периферический миорелаксант недеполяризующего конкурентного типа действия		
Панкуроний	Недеполяризующий миорелаксант		

Анализ ситуации

Международное непатентованное наименование	Фармакологическое действие	Список - НС, ПВ, СДЯВ	Примечания
Средства из других групп			
Пропофол	наркозное, седативное	Не относится к «особым» спискам	Использование без ограничений
Дроперидол	Антипсихотическое средство (нейролептик), производное бутирофенона		
Мелоксикам	анальгетическое		

В инструкциях по применению препаратов, дозы для мелких грызунов, как правило не приводятся!

Препараты выбора

- ▶ **Диссоциативные анестетики** (золетил)
- ▶ **Агонисты α_2 -адренорецепторов** (медетомидина гидрохлорид, ксилазин)
- ▶ **Сильнодействующие вещества** (тиопентал натрия)
- ▶ **Средства для ингаляционного наркоза** (изофлуран)
- ▶ **Миорелаксанты**
- ▶ **Средства из других групп** (пропофол)

Собственное исследование

- ▶ Целью исследования стала оптимизация использования разных лекарственных средств для наркоза и их комбинаций **у разных видов лабораторных животных.**
- ▶ Установление доз комбинаций для достижения **легкой, умеренной и глубокой степени анестезии при выполнении экспериментальных процедур разной степени тяжести** в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.



Тестируемые объекты

Тестируемый объект [Т1]	Медитин , ООО «Апиценна», Россия, серия 74071119, годен до 11.2022
Тестируемый объект [Т2]	Антимедин , ООО «Апиценна», Россия, серия 8003119, годен до 11.2022
Тестируемый объект [Т3]	Ксила , Интерхеми веркен, Эстония, серия 360186, годен до 13.09.2022
Тестируемый объект [Т4]	Золетил-100 , Вирбак, Франция, серия 7J7RA, годен до 05.2021
Тестируемый объект [Т5]	Изофлуран , Лабораториос Каризоо, Испания, серия 190510305, годен до 12.2021
Тестируемый объект [Т6]	Пропофол Каби , Фрезениус Каби Австрия ГмбХ, Австрия, серия 16 РВ6845, годен 24.02.2021; серия 16 РВ6822, годен 21.02.2023

Тестируемые объекты - характеристика

Препарат	Механизм действия	Время наступления эффекта	«+»	«-»
Золетил	Анальгетик, анксиолитик, седатик, миорелаксант	в/м – 7-8 мин. в/в – 1-3 мин	Удобное применение (в/м и в/в)	угнетения дыхания Длительный период «выхода» (до 4-5 часов)
Ксила	Анальгетик, седатик, миорелаксант	в/м – 5-30 мин в/в 1-5 мин	Удобное применение (в/м и в/в)	Угнетение дыхания, сердечной деятельности, понижение температуры тела, тошнота, рвота.
Пропофол	наркозное	от нескольких секунд 1-8 мин	Быстрый «вход» и «выход»	не обладает обезболивающими свойствами! Неудобно использовать без предварительной седации (только в/в)
Медитин	Анальгетик, седатик, миорелаксант	в/м – 5-30 мин в/в - 1-5 мин п/к – 15-30 мин	Удобное применение (в/м, в/в, п/к) Имеет специфический антидот!	апноэ, брадикардия, снижение давления
Изофлуран	Наркозное, миорелаксант	3-5 минут	Быстрый «вход» и «выход»	Только ингаляционно. Угнетение дыхания, снижение АД, аритмогенное действие

Схема эксперимента на грызунах

Тестируемый препарат	Степень анестезии	Вид животного					
		Мышь	Крыса	Хомячок	Песчанка	Дегу	Морская свинка
Ксила + Золетил	Легкая (в/м + в/м)	5+15	5+15	5+15	5+15	5+15	2+8 (поправка № 4)
	Умеренная (в/м + в/в)	10+20	6+20 (поправка № 4)	10+3 (поправка № 4)	10+20	10+20	3+10 (поправка № 4)
	Глубокая (в/м + в/в) (поправка № 4)	30+30 (поправка № 4)	10+25	10+25	10+25	10+25	3+40
Золетил + Пропофол	Легкая (в/м + в/в)	10+5	3+4 (поправка № 4)	-	-	-	10+2
	Умеренная (в/м + в/в)	20+5	20+5	-	-	-	20+5
	Глубокая (в/м + в/в)	20+8	20+8	-	-	-	30+5 (поправка № 4)

Схема эксперимента на крупных животных

Вид животного	Степень анестезии	Тестируемые препараты					
		Медитин (в/м)	Антимедин (в/м)	Ксила (в/м) +Золетил (в/в)	Золетил (в/м) +Пропофол (в/в)	Медитин (в/м) +Изофлуран (инг.)	Ксила (в/м) +Изофлуран (инг.)
		мкг/кг		мг/кг+ мг/кг		мкг/кг+об%	мг/кг+об%
Хорек	легкая	100	100	0,5+12	12+3	100+4,5:0,5	0,5+4,5:0,5
	умеренная			0,65+16 (поправка № 1)	20+3	120+4,5:1,0	0,8+4,5:1,0
	глубокая			0,8+20 (поправка № 1)	- (поправка № 3)	120+4,5:1,5	3+4,5:1,5
Кролик	легкая	200	200	2,5+5	5+3	200+4,5:0,5	2,5+4,5:0,5
	умеренная			3,5+7,5 (поправка № 1)	10+3	250+4,5:1,0	5+4,5:1,0
	глубокая			5+10 (поправка № 1)	15+3 (поправка № 1)	250+4,5:1,5	5+4,5:1,5
Собака	легкая	60	60	1+3 (поправка № 4)	6+5	60+4,5:0,5	2+4,5:0,5
	умеренная			1+3 (поправка № 4)	- (поправка № 5)	80+4,5:1,0	3+4,5:1,0
	глубокая			2+7 (поправка № 4)	- (поправка № 5)	80+4,5:1,5	3+4,5:1,5 (поправка № 8)
Карликовая свинья	легкая	80	80	0,1+2	2+5	80+4,5:0,5	2+4,5:0,5 (поправка № 8)
	умеренная			1+6	6+8	100+4,5:1,0	5+4,5:1,0 (поправка № 8)
	глубокая			2,2+8,8	8,8+8	100+4,5:1,5	8+4,5:1,5 (поправка № 8)

Оценка степени анестезии

Рефлекс	Параметр оценки	Степень анестезии		
		Легкая	Умеренная	Глубокая
Пальпебральный рефлекс	Моргательные движения век в ответ на легкое прикосновение к медиальному или латеральному углу глаза	2	1	0
Педальный рефлекс	Сгибание или отдергивание конечности в ответ на сжатие кожной складки на подушечки пальцев/копыт	2	0	0
Роговичный рефлекс	Моргание в ответ на легкое прикосновение колпачком от иглы к роговице глаза	2	2	0
Реакция зрачка на свет	Моргание в ответ на воздействия яркого света	2	1	0
Спонтанные движения	Дрожание, некоординированное сгибание и разгибание конечностей, подергивание мышц или тремор	1	0	0

0 –отсутствует,
1- слабо выражен,
2-сохранен

Рекомендованные дозы анестетиков и их комбинаций для использования у мелких лабораторных животных

Вид животного	Степень анестезии	Тестируемые препараты	
		мг/кг+ мг/кг	
		Ксила (в/м)+Золетил (в/в)	Золетил (в/м)+Пропофол (в/в)
Мышь	легкая	5 + 15	Комбинация не рекомендована. Пропофол не удобен для введения у данных видов животных из-за пути введения (в/в), малого объема введения и краткосрочного действия
	умеренная	10 +20	
	глубокая	30 + 30	
Хомячок	легкая	5 + 15	
	умеренная	10 +3	
	глубокая	10 + 25	
Песчанка	легкая	5 + 15	
	умеренная	10 + 20	
	глубокая	10+25	
Дегу	легкая	10 + 15	
	умеренная	10 +20	
	глубокая	10 + 25	
Морская свинка	легкая	2 + 8	10 + 2
	умеренная	3 + 10	20 + 5
	глубокая	3 + 40	30 + 5
Крыса	легкая	5 + 15	3 + 4
	умеренная	6 +20	20 + 5
	глубокая	10 + 25	20 + 8

Рекомендованные дозы анестетиков и их комбинаций для использования у **хорьков**

Степень Анестезии/ Препараты	Легкая	Умеренная	Глубокая
Медитин (в/м, мкг/кг)	100	Дозы не отработывались	
Антимедин (в/м, мкг/кг)	100		
Ксила (в/м, мг/кг) +Золетил (в/в, мг/кг)	0,5+12	0,65+16	0,8+20
Золетил (в/м, мг/кг) +Пропофол (в/в, мг/кг)	12+3 с осторожностью (брадипноэ)!	(20+3) Комбинация не рекомендована, возможна гибель животных на фоне апноэ	
Медитин (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	100+4,5:0,5	120+4,5:1,0	120+4,5:1,5
Ксила (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	0,5+4,5:0,5	0,8+4,5:1,0	3+4,5:1,5

Рекомендованные дозы анестетиков и их комбинаций для использования у кроликов

Степень Анестезии/ Препараты	Легкая	Умеренная	Глубокая
Медитин (в/м, мкг/кг)	Препарат не рекомендован, эффект не достигается на дозе (200+200)		
Антимедин (в/м, мкг/кг)			
Ксила (в/м, мг/кг) +Золетил (в/в, мг/кг)	2,5+5	3,5+7,5	5+10
Золетил (в/м, мг/кг) +Пропофол (в/в, мг/кг)	5+3	10+3	(15+3) Комбинация не рекомендована, возможна гибель животных, на фоне аноэ
Медитин (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	200+4,5:0,5	250+4,5:1,0	250+4,5:1,5
Ксила (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	2,5+4,5:0,5	5+4,5:1,0	5+4,5:1,5

Рекомендованные дозы анестетиков и их комбинаций для использования у **собак**

Степень Анестезии/ Препараты	Легкая	Умеренная	Глубокая
Медитин (в/м, мкг/кг)	60+60	Дозы не орабатывались	
Антимедин (в/м, мкг/кг)			
Ксила (в/м, мг/кг) +Золетил (в/в, мг/кг)	1+3	1+3	2+7
Золетил (в/м, мг/кг) +Пропофол (в/в, мг/кг)	(6+5) Комбинация не рекомендована, в связи с тяжелым выходом из анестезии (обильное слюнотечение, плавательные движения) и нарушением дыхания		
Медитин (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	60+4,5:0,5	80+4,5:1,0	80+4,5:1,5
Ксила (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	2+4,5:0,5	3+4,5:1,0	3+4,5:1,5

Рекомендованные дозы анестетиков и их комбинаций для использования у **карликовых свиней**

Степень Анестезии/ Препараты	Легкая	Умеренная	Глубокая
Медитин (в/м, мкг/кг)	(80+80) Препарат не рекомендован, в связи с тяжелым выходом из наркоза		
Антимедин (в/м, мкг/кг)			
Ксила (в/м, мг/кг) +Золетил (в/в, мг/кг)	0,1+2	1+6	2,2+8,8
Золетил (в/м, мг/кг) +Пропофол (в/в, мг/кг)	(2+5) Комбинация не рекомендована, в связи с тяжелым выходом из наркоза (акроцианоз и апноэ)		
Медитин (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	80+4,5:0,5	100+4,5:1,0	100+4,5:1,5
Ксила (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	2+4,5:0,5	5+4,5:1,0	8+4,5:1,5

Влияние на параметры мелких лабораторных животных

Вид животного	Тестируемые препараты							
	Ксила+Золетил				Золетил+Пропофол			
	б/х	ПВ, АЧТВ	ССС	ДС	б/х	ПВ, АЧТВ	ССС	ДС
Мышь	GLU↑	АЧТВ↑	N	N	Комбинация не рекомендована. Пропофол не удобен для введения у данных видов животных из-за пути введения (в/в), малого объема введения и краткосрочного действия			
Хомячок	GLU↑	АЧТВ↓	N	N				
Песчанка	GLU↑	N?	N	N				
Дегу	GLU↑ CREA↓	-	-	-				
Морская свинка	GLU↑ CREA↓	АЧТВ↓↓ ПВ↑	ЧСС↓ RR↑ QRS↓ QT↑↓	N	GLU↑	АЧТВ↓↓ ПВ↑↑	ЧСС↓ RR↑ QRS↓ QT↑↓	N
Крыса	GLU↑ CREA↓	АЧТВ↓	ЧСС↓ RR↑	ЧДД↑	GLU↑	АЧТВ↓	N	ЧДД↑

Влияние на параметры крупных лабораторных животных

Вид животного/Тестируемые препараты	Параметры	Хорьки	Кролики	Собаки	Карликовые свиньи
Медитин (в/м, мкг/кг)+ Антимедин(в/м, мкг/кг)	GLU	-	-	-	-
	ССС	-	-	-	-
	ДС	-	-	-	-
Ксила (в/м, мг/кг) +Золетил (в/в, мг/кг)	GLU	N	N	N	N
	ССС	ДАД↓	ДАД↑	ДАД↑ САД↑	ДАД↑
	ДС	ЧДД↑ SpO2↓	SpO2↓	N	ЧДД↑ SpO2↓
Золетил (в/м, мг/кг) +Пропофол (в/в, мг/кг)	GLU	N	N	-	-
	ССС	N	ДАД↑	-	-
	ДС	SpO2↓	N	-	-
Медитин (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	GLU	N	N	N	↑
	ССС	N	ДАД↑ САД↑	N	ДАД↑
	ДС	N	SpO2↓	ЧДД↑ SpO2↓	N
Ксила (в/м, мг/кг) +Изофлуран (инг., об%)	GLU	N	N	N	↑
	ССС	ДАД↓	ДАД↑	N	PQ↑ ДАД↑
	ДС	N	SpO2↓	SpO2↓	N

-
- ▶ При выборе метода анестезии необходимо учитывать вид животного.
 - ▶ Доступные препараты можно и нужно! комбинировать для обеспечения должного уровня анестезии и наркотизации, а также для обеспечения безопасной работы с животными.
 - ▶ Степень тяжести процедуры должна коррелировать с глубиной анестезии.
 - ▶ Снижение боли и стресса у животных – должно находиться в приоритете у исследователя.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Приходит ветеринар к
терапевту на прием.

- На что жалуетесь?

Где болит?

- Нее, ну так каждый может..

