



Pokusy na králících a ostatních laboratorních zvířatech jsou konány na Experimentálním pracovišti IKEM
Experiments on rabbits and other laboratory animals are conducted at the Experimental Laboratory, IKEM, Prague
Foto/Photo by Ladislav Hess

Lze ovlivnit dechovou depresi po opiátech současně podanými nízkými dávkami specifických antagonistů?

Is it possible to affect respiratory depression following opiates by simultaneously administering low doses of specific antagonists?

LADISLAV HESS
IKEM Praha

Úvod

Ultrapotentní opioidy carfentanil nebo etorfin jsou často používány k imobilizaci velkých zvířat (kopytníků, nosorožců nebo slonů) v rezervacích nebo zoologických zahradách (West, Heard, Caulkett, 2007). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je výskyt dechové deprese. Výrazná hypoxemie a hyperkarbie pak může způsobit zvýšení morbidity a mortality. Proto jsou v současné době opioidy kombinovány s dalšími farmaky, které snižují jejich dávkování a tím i výskyt dechové deprese.

Další cestu představuje kombinace opioidů s malou dávkou specifických antagonistů opioidů naloxonu nebo naltrexonu. Mají zabránit výskytu dechové deprese při zachování imobilizačních účinků. V humánní medicíně redukuje podání nízkých dávek naloxonu dechovou depresi po fentanylů při zachování analgezie (Drummond et al, 1977).

V literatuře existují pouze ojedinělé údaje o použití malých dávek naloxonu k redukci dechové deprese po carfentanilu (Maresco et al 2001).

V pokusech na králíkovi jsme se rozhodli testovat vliv nízkých dávek naloxonu, naltrexonu nebo diprenorfinu na dechovou depresi způsobenou etorfinem a zároveň ovlivnění ztráty reflexu polohy.

Materiál a metodika

Ke studii jsme použili králíky, hmotnosti 2,5 – 4,5 kg obojího pohlaví. Králíci byli drženi v individuálních klecích v místnosti s teplotou 20 – 22 °C a vlhkostí 40 – 65 %. Dostávali standardní dietu a měli volný přístup k vodě. Experimenty na králících byly povoleny Etickou komisí pro pokusy na zvířatech při MZ ČR a Etickou komisí v IKEM.

Po 15 minutách klidu k adaptaci na laboratorní prostředí jsme u každého králíka změřili základní kardiopulsační parametry – stupeň saturace hemoglobinu kyslíkem a tepovou frekvenci. Sonda pulsního oximetru byla umístěna v zátylku zvířete, na malé ploše vyholené srsti. Krevní tlak jsme měřili oscilometricky neinvazivně manžetou na přední končetině zvířete přístrojem Memoprint (Medvet – Německo). Výchozí vyšetření bylo provedeno před podáním farmak a dále v 1 minutových intervalech až do 20. minuty. Hodnotili jsme změny chování a základní kardiopulsační parametry, saturaci hemoglobinu kyslíkem, krevní tlak a srdeční frekvenci. Zaznamenali jsme první známky sedace, které se projevíly sní-



Pozorování změn chování králíka po aplikaci farmak
Monitoring changes in the behavior of a rabbit after administration of drugs

Foto/Photo by Ladislav Hess



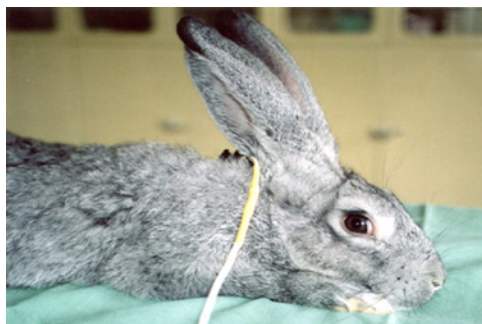
Ztráta polohového reflexu
Loss of the postural reflex

Foto/Photo by Ladislav Hess



Ztráta reflexu polohy přetrvává i při kombinaci Immo-
bilonu spolu s naloxonem
Loss of the postural reflex persist by using of Immo-
bilon and naloxon too

Foto/Photo by Ladislav Hess



Imobilizace opioidy u králíka je doprovázena široce otevřenými očima
For immobilization by using opioids is accompanied with widely open eyes



Foto/Photo by Ladislav Hess

žením pohybu vibrissae, snížením tonu svalstva a změněným držením těla. Postupně byla redukována odezva na poklep stropu dutiny nosní. Jako kritérium imobilizace jsme zvolili ztrátu reflexu polohy. Tu jsme testovali pokusy o obrácení zvířete do polohy na zádech v 1 minutových intervalech.

Farmaka jsme aplikovali po fixaci zvířete do *musculus semitendinosus*. Použili jsme kombinovaný preparát Immobilon Large Animals, který v 1 ml obsahuje 2,45 mg etorfinu a 10 mg acetylpromazinu. V první skupině 10 zvířat jsme podali etorfin v dávce 10 ug/kg s acetylpromazinem v dávce 0,2 mg/kg spolu s naloxonem v dávce 150 ug i.m. Ve druhé skupině jsme aplikovali etorfin v dávce 5 ug/kg s acetylpromazinem v dávce 0,1 mg/kg a naltrexonem v dávce 50 ug. Ve třetí skupině jsme podali etorfin 5 ug/kg s acetylpromazinem v dávce 0,1 mg/kg spolu s diprenorfinem v celkové dávce 50 ug/kg a konečně ve čtvrté skupině jsme aplikovali etorfin v dávce 5 ug/kg spolu s acetylpromazinem v dávce 100 ug/kg a antagonistou agonistou butorfanolem v dávce 0,25 mg/kg. V každé pokusné skupině jsme statisticky hodnotili vývoj kardiopulsačních parametrů – výchozí hodnoty versus 1., 10., 20. minutě od aplikace. Mezi skupinami jsme srovnávali rychlost nástupu ztráty reflexu polohy a rovněž kardiopulsační parametry – výchozí hodnoty versus 1., 10., 20. minuta od aplikace. K statistickému zhodnocení jsme použili ANOVA-test.

Použitá farmaka

Etorfin

Je semisyntetický derivát thebainu, který je přirozeným alkaloidem opia. V opiové šťávě je přítomen v koncentraci 0,2 %. Etorfin byl syntetizován v roce 1963 Bentleyem a spol. Byl prvním opioidem užívaným k imobilizaci velkých kopytníků a slonů buď samotný pod označením M 99 nebo v kombinaci s malými dávkami acetylpromazinu v kombinovaném preparátu Immobilon large animals. Základní dávkování pro kopytníky a velké africké savce je 20 ug/kg. Některé druhy zvířat jako jsou králíci a primáty jsou však k účinkům etorfinu vysoce senzitivní. Zde již dávka 1 ug/kg i.m. vede k podstatné dechové depresi. V současné době je používán pouze v kombinaci s ostatními farmaky, jeho dávkování lze proto výrazně snížit, a tím i snížit výskyt nežádoucích účinků zejména dechové deprese. Podle druhu zvířete je 3 -10 000 x silnější než morfin. Farmakologické účinky jsou srovnatelné s účinky ostatních opioidů. V závislosti na druhu zvířete se však účinky zejména na oběh liší. Pleuvry a Rees (1969) srovnávali účinky intravenózně aplikovaného etorfinu a morfinu na respiraci, hladinu CO₂ a citlivost dechového centra u bdělého králíka. Zjistili, že etorfin je v depresivním účinku na dýchání asi 5000x účinnější než morfin.

Butorfanol

Je syntetický agonista – antagonist, který je často používán u různých druhů zvířat. Je asi 5 – 8x silnější než morfin. Délka jeho účinku je 1 – 3 hodiny. Redukuje MAC inhalačních anestetik méně než klasické opioidy. Primáty jsou na respiračně depresivní účinky butorfanolu citliví. Zajímavá je současná aplikace butorfanolu s čistými mí-opioidními agonisty. V pokuse na kočkách došlo k zesílení analgetických účinků při viscerálním bolestivém stimulu. (Roewer et Thiel, 2010)

Naloxon

Je čistý opioidní antagonist, který antagonizuje všechny účinky opioidních agonistů. Délka trvání účinku naloxonu je kratší než u většiny opioidních agonistů a trvá 30 – 60 minut. Při rychlé intravenózní aplikaci může dojít k excitaci nebo výskytu anxiety. Mohou se vyskytnout také arytmie, které jsou vyvolány vysokou hladinou cirkulujících katecholaminů. Naloxon způsobuje sympatickou stimulaci a při rychlém podání může dojít k tachykardii a zvýšení krevního tlaku. Proto se musí podávat titračním způsobem. Naloxon bývá nejčastěji aplikován titračně i.v. nebo i.m., je však také účinný po sublinguální nebo nasální aplikaci.

Naltrexon

Je substituovaný oxymorfon, terciární aminomethylový substituent je zde nahrazen methylcyklopropanem. Naltrexon a jeho aktivní metabolit 6-β-naltrexol jsou inverzní agonisté na μ a kappa opioidních receptorech a v menší míře také na delta opioidní receptory. Plazmatický poločas naltrexonu je okolo 4 hodin, pro 6-β-naltrexol je 13 hodin. Antagonistický účinek je přibližně 2x silnější než u naloxonu

a 17x silnější než u dříve používaného parciálního antagonisty nalorfinu. Doporučená dávka k antagonizování 1 mg carfentanilu je 100 mg naltrexonu, k antagonizování 1 mg etorfinu stačí 25 mg tohoto antagonisty. Kromě svého antagonistického účinku je naltrexon používán při léčení alkoholové závislosti, sexuálních dysfunkcí, Crohnovy nemoci a sebepoškozujícím chování.

Diprenorfin

Je nejsilnějším známým antagonistou opioidů, který je přibližně 100 x silnější než nalorfin. Je užíván k antagonizování účinků ultrapotentních opioidů jako je etorfin nebo carfentanil. Diprenorfin není čistým antagonistou, má parciální agonistické účinky. Proto je-li podán bez předchozí aplikace opioidů, může vyvolat fatální respirační depresi. Proto se nedoporučuje jeho podání při intoxikaci ultrapotentními opioidy u člověka.

Výsledky

Etorfin 10 ug/kg – acetylpromazin 0,1 mg/kg- naloxon 150 ug i.m.

Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $234,0 \pm 75,9$ sekundách.

Srdeční frekvence: Nejprve mírně stoupla z výchozích $256,3 \pm 31,5$ tepů/min na $262,2 \pm 36,2$ tepů/min (v 1. minutě), aby dále pozvolna klesala, takže v 5. minutě byla $248,6 \pm 42,7$ tepů/min, $230,9 \pm 46,4$ tepů/min. v 10. min. a pokles dále pokračoval takže v 15. minutě byla $219,2 \pm 36,9$ tepů/min a ve 20.min $215,9 \pm 27,9$ tepů/min.

Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % na $95,3 \pm 3,1$ % v 5. min, a v dalších minutách se s mírným kolísáním udržovala na těchto hodnotách, takže v 10 min byla $95,6 \pm 3,3$ %, v 15. minutě $96,0 \pm 5,8$ % a ve 20.min $95,3 \pm 4,5$ %.

Systolický krevní tlak se v podstatě nezměnil, stejně tak se choval diastolický a střední arteriální tlak.

Etorfin 5 ug/kg – acetylpromazin 0,1 mg/kg- naltrexon 50 ug

Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $157,0 \pm 55,4$ sekundách.

Srdeční frekvence: Nejprve stoupla z výchozích $265,8 \pm 28,4$ tepů/min na $272,4 \pm 45,9$ tepů/min (ve 3. minutě), aby dále klesala a v 5. min byla $258,0 \pm 51,8$ tepů/min, $248,6 \pm 42,7$ tepů/min v 10. min., $249,4 \pm 47,9$ tepů/min v 15. minutě a udržovala se na této úrovni do 20. minuty, kdy byla $250,1 \pm 47,0$ tepů/minutu.

Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,5 \pm 1,2$ % na $93,1 \pm 4,7$ % v 5. min, dále na $91,9 \pm 4,6$ % v 10. min a $95,6 \pm 1,8$ % v 15. minutě, aby pozvolna stoupala až na $96,4 \pm 1,7$ % ve 20. minutě.

Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $118,8 \pm 23,4$ torrů na $119,3 \pm 13,5$ torrů v 5. min, v 10. min byly hodnoty prakticky stejné $119,0 \pm 14,3$ torrů a ve 20. min došlo k mírnému poklesu na $115,3 \pm 16,8$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etorfin 5 ug/kg - acetylpromazin 0,1 mg/kg – diprenorfin 50 ug

Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $129,5 \pm 52,4$ sekundách.

Srdeční frekvence: Nejprve stoupla z výchozích $248,3 \pm 40,4$ tepů/min na $254,4 \pm 52,1$ tepů/min (ve 2. minutě), aby dále klesala a v 5. minutě byla $231,5 \pm 42,3$ tepů/min, dále mírně stoupala na $233,9 \pm 46,4$ tepů/min v 10. minutě. Kolem těchto hodnot se tepová frekvence stále pohybovala, takže byla v 15. minutě $237,3 \pm 51,7$ tepů/min a $238,2 \pm 48,9$ tepů/min ve 20. minutě.

Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,3 \pm 1,4$ % na $94,6 \pm 5,8$ % v 5. min, dále stoupla na $96,5 \pm 1,6$ v 10. min, v 15. minutě byla $96,3 \pm 2,5$ % a ve 20. minutě $97,0 \pm 2,5$ %.

Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $103,3 \pm 11,4$ torrů na $115,8 \pm 9,8$ torrů v 5. min aby v dalších minutách klesl na hodnoty $105,2 \pm 13,1$ torrů v 10. minutě a $107,2 \pm 11,6$ torrů ve 20. min. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etorfin 5 ug/kg – acetylpromazin 0,1 mg/kg- butorfanol 0,25 mg/kg

Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 za $296,1 \pm 101,8$ sekundách.

Srdeční frekvence: Nejprve postupně klesala z výchozích $250,7 \pm 25,7$ tepů/min, takže byla v 5. min $225,4 \pm 45,1$ tepů/min a v 10. minutě $216,6 \pm 52,4$ tepů/min. Pokles srdeční frekvence dále pokračoval a v 15. minutě byla $212,5 \pm 48,7$ a ve 20. minutě $203,4 \pm 42,1$ tepů/min.

Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,2 \pm 1,1$ % na $95,7 \pm 2,4$ % v 5. min, dále na $93,4 \pm 6,3$ % v 10. min a $92,6 \pm 8,7$ % v 15. minutě a ve 20. minutě byla $92,3 \pm 5,7$ %.

Systolický krevní tlak se v podstatě nezměnil, stejně tak se choval diastolický a střední arteriální tlak.

Diskuse

Samotný etorfin v dávce 10 $\mu\text{g/kg}$ i.m. v kombinaci s acetylpromazinem vedl v průběhu imobilizace k výrazné dechové depresi a posléze k apnoe vyžadující podání specifického antagonisty opioidů – naloxonu. Dokonce i dávky 1 $\mu\text{g/kg}$ vedly u některých jedinců k výrazné dechové depresi. Reakce na tento opioid byla tedy značně individuální. Proto jsme se rozhodli kombinovat etorfin nejprve s nízkou dávkou naloxonu, naltrexonu a diprenorfinu a pak i s agonistou – antagonistou butorfanolem. Výsledky ukazují, že při kombinaci vysoké dávky etorfinu s nízkou dávkou naloxonu došlo ve všech případech ke ztrátě reflexu polohy v rozmezí od 4 do 6 minut od aplikace. U jednotlivých zvířat byl již od 5. min výrazný pokles srdeční frekvence i pod 150 tepů/min. Rovněž saturace hemoglobinu kyslíkem klesla v jednotlivých případech pod 90 %. Nicméně nízká dávka naloxonu zabránila výrazné dechové depresi a vývoji apnoe. Moresco a spol. 2001 podobně doporučují podat po imobilizaci carfentanilem nízkou dávku naloxonu intravenózně ke zlepšení kardiopulmonálních parametrů bez ovlivnění průběhu imobilizace.

V další sérii jsme testovali etorfin s agonistou – antagonistou butorfanolem i zde došlo ve všech případech ke ztrátě reflexu polohy po 4 – 6 minutách, srdeční frekvence opět u jednotlivých zvířat poklesla pod 200 tepů/min a v jednom případě dokonce pod 150 tepů za minutu. Rovněž saturace hemoglobinu kyslíkem se snížila v individuálních případech krátkodobě pod 90 %.

Při kombinaci etorfinu v dávce, která by vedla samotná k těžké dechové depresi až apnoe, došlo po kombinaci s diprenorfinem nebo naltrexonem k vymizení dechové deprese při zachované imobilizaci. Při kombinaci etorfinu s diprenorfinem byl imobilizační čas velmi rychlý a činil v průměru 2 minuty. Srdeční frekvence, která po samotném etorfinu prudce klesá, při kombinaci s diprenorfinem byla v průběhu celé imobilizace srovnatelná s výchozími hodnotami. Byly však velké individuální rozdíly, o čemž svědčí vysoké směrodatné odchylky. V jednotlivých případech klesla srdeční frekvence i pod 170 – 180 tepů/min. Také saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace v průměru vysoká. Vysoké směrodatné odchylky však opět svědčí o velkém rozptylu naměřených hodnot, kdy jsme v jednotlivých případech naměřili saturaci okolo 80 %. Systolický ani ostatní krevní tlaky se v průběhu imobilizace podstatně nezměnily.

Při kombinaci etorfinu s naltrexonem byl poněkud delší imobilizační čas, ale s velkou směrodatnou odchylkou. Srdeční frekvence se v průběhu imobilizace změnila nevýznamně. Charakteristické bylo, že zpočátku do 3. min stoupala a pak pozvolna klesala a o opět mírně stoupala. Vysoké směrodatné odchylky opět svědčí pro značný rozptyl naměřených hodnot, kdy v jednotlivých případech poklesla srdeční frekvence pod 200 tepů/min. Pokles srdeční frekvence však nebyl v individuálních případech tak výrazný jako při kombinaci s diprenorfinem. Saturace hemoglobinu kyslíkem po aplikaci plynule klesala a již v 8. min byla okolo 91 %, aby se pak pozvolna zvyšovala nad 95 % v 15. min a 96 % ve 20. min. Velké směrodatné odchylky však opět svědčí o velkém rozptylu naměřených hodnot. V jednotlivých případech klesla saturace hemoglobinu kyslíkem až pod 80 %. Systolický krevní tlak ani ostatní krevní tlaky byly v průběhu celé imobilizace v podstatě velmi stabilní.

Pro praxi z toho plyne, že je možno kombinovat etorfin s malými dávkami diprenorfinu. Sedativní účinek zůstává zachován. Naopak při kombinaci s naltrexonem se individuálně těžko stanovuje vhodná dávka a může tak dojít nejen ke zrušení dechové deprese, ale i imobilizačního účinku.

Naše výsledky ukázaly, že současné podání nízkých dávek specifických antagonistů lze zabránit výrazné dechové depresi bez ovlivnění imobilizace. Výsledky se shodují s prací Moresco a spol. 2001, kteří použili malé dávky naloxonu k redukci dechové deprese po carfentanilu u jelena wapiti (*Cervus elaphus*

nelsoni). Jeleni byli imobilizováni carfentanilem v dávce 10 ug/kg spolu s xylazinem v dávce 0,1 mg/kg. Imobilizace zvířat vedla k výrazné hypoxemii s mírnou hyperkapnií, tachykardií a hypertenzí. U 8 kusů podali po nástupu imobilizace naloxon v dávce 2 ug na 1 ug carfentanilu i.v. Kontrolní skupina dostala pouze fyziologický roztok. U skupiny s naloxonem došlo k výraznému zvýšení parciálního tlaku kyslíku a poklesu parciálního tlaku oxidu uhličitého. Srdeční frekvence klesla, dechová frekvence se zvýšila. Změny přetrvávaly do 30. minuty, imobilizace se mírně změlčila. U některých zvířat po píchnutí špendlíkem do mezivrstvy kůže byla patrná reakce. Proto Moresco et al (2001) doporučují opatrnost a volbu o něco nižší dávky naloxonu 1-1,5 ug na 1 ug carfentanilu. Při jednoduchém smíchání opioidů s antagonisty je vždy oslaben účinek opioidu. Proto jsou v poslední době vyvíjeny nové techniky spočívající v přípravě specifického antagonisty opioidů s pomalým, řízeným uvolňováním. Naloxon se při tom nalézá v „klecové struktuře“ jakou je cyklodextrin a je pak pomalu uvolňován v závislosti na čase. Tím je umožněno plné rozvinutí účinku opioidu a zabránění vzniku dechové deprese. Na podobném principu pracuje i transdermální aplikace. K této kombinaci je ještě přidán urychlovač vstřebávání DMSO – dimethylsulfoxid. Pelety s touto kombinací jsou vystřelovány pistolí nebo puškou. Opět stejný princip je testován také při inhalačním aerosolovém podání opioidů.

Při intravenózní aplikaci antagonisty je účinek promptní. Další možností je intramuskulární aplikace specifických antagonistů nebo použití netradičních způsobů aplikace, zejména nasální. Vstřebání je rovněž rychlé. Shury et al. (2010) nezjistili při aplikaci specifických antagonistů naltrexonu a atipamezolu rozdíly v nástupu účinku mezi intramuskulární a nasální aplikací.

Dosavadní výzkumy ukazují, že je tedy možné, s velkou opatrností, použití nízkých dávek naloxonu nebo naltrexonu k redukci dechové deprese po opioidech aniž by došlo k probuzení zvířete.

Summary

Ultrapotent derivatives of carfentanil or etorphine are often used to immobilise large animal species in both reservations and in zoos. Unfortunately, the most significant side effect is the occurrence of respiratory depression, which may cause a significant increase in morbidity or even mortality. Therefore, the trends in modern immobilisation have led to a combination of multiple pharmaceuticals being used, thus allowing for a reduction in the opioid dose and thereby reducing the occurrence of severe respiratory depression. Another possibility is the concomitant administration of opioids with a low dose of specific opioid antagonists: naloxone, naltrexone or diprenorphine. Even the use of the agonist - antagonist butorphanol is able to antagonise the respiratory depression of ultrapotent opioids whilst maintaining immobilisation.

The rabbit was chosen for these experiments because it is highly sensitive to the respiratory depressive effects of opioids. Even a 1 µg/kg dose of etorphine leads to severe respiratory depression in some individuals. Etorphine was administered in the combined preparation Immobilon Large Animals together with a low dose of naloxone, naltrexone or diprenorphine. All the specific antagonists were able to antagonise etorphine-induced respiratory depression whilst maintaining immobilisation. The oxygen saturation of haemoglobin dropped from the baseline of 98% to 91%. Similarly, the heart rate decreased significantly during the experiment. There were large individual differences in both heart rate decreases and the oxygen saturation of haemoglobin, so that in some animals the heart rate dropped below 180 beats/min and saturation below 90% for short periods of time.

In addition, a combination of etorphine with the agonist-antagonist butorphanol led to respiratory depression being antagonised, whilst immobilisation was maintained. So far, there is little reference in the literature about the antagonistic effects of ultrapotent opioids with low doses of specific antagonists. Moresco et al (2001) antagonised the effects of carfentanil with low doses of naloxone i.v. and found a significant improvement in the cardiorespiratory parameters with a shallowing of immobilisation in some individuals. In these experiments, specific antagonists or butorphanol were administered intramuscularly. This resulted in a slightly later onset of the effect and a reduced risk of loss of immobilisation.

Likewise, unconventional methods of administering specific antagonists could be considered, for example nasally. The onset of action is comparable to intramuscular administration (Shury et al 2010). Naloxone has a high bioavailability with this route of administration as does naltrexone. Thus, the careful administration of low doses of specific antagonists with ultrapotent opioids opens new possibilities for reducing respiratory depression whilst maintaining immobilisation.

Literatura - References

- DRUMMOND, G.B.; DAVLE, I.T.; SCOTT, D.B. (1977): Naloxone: dose-dependent antagonism of respiratory depression by fentanyl in anaesthetized patients. *Br. J. Anaesth.* 49, 151-154
- GÖLTENBOTH, R.; HEINZ-GEORG K. (1995): *Krankheiten der Zoo- und Wildtiere*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin,
- MORESCO, A.; LARSEN, R. S.; SLEEMAN, J. M.: (2001): Use of naloxone to reverse carfentanil citrate-induced hypoxemia and cardiopulmonary depression in rocky mountain wapiti (*Cervus elaphus nelsoni*). *Journ of Zoo and Wildlife Med.* 32, , 81-89
- PLEUVRY, B. J.; REES, J.M.H. (1969): The effects of etorphine and of morphine on respiration, blood karbon dioxide tension, and karbon dioxide sensitivity in the conscious rabbit. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 21,, 814-825.
- ROEWER, N.; THIEL, H.: (2010): *Taschenatlas der Anästhesie*. Georg Thieme Verlag KG,
- SHURY, T. K.; CAULKETT, N. A.; WOODBURY M. R. (2010): Intranasal naltrexone and atipamezole for reversal of white-tailed deer immobilized with carfentanil and medetomidine. *Can Vet J.* 51, 501-505
- WEST, G.; HEARD, D.; CAULKETT, N.: (2007): *Zoo Animal & Wildlife. Immobilization and Anesthesia*. Blackwell Publishing,