

호흡마취 유도제로서 alfaxalone의 후향적 평가: 150례

장민 · 손원균 · 조상민 · 이인형¹

서울대학교 수의과대학, BK21 · 수의과학연구소

(Received: February 23, 2015 / Accepted: April 14, 2015)

Retrospective Evaluation of Alfaxalone as an Induction Agent of Inhalation Anesthesia: 150 Cases

Min Jang, Won-gyun Son, Sang-min Jo and Inhyung Lee¹

Department of Veterinary Clinical Sciences, BK21 and Research Institute of Veterinary Science, College of Veterinary Medicine,
Seoul National University, Seoul 08826, Korea

Abstract : This study was performed to evaluate the clinical efficacy of alfaxalone for induction of inhalation anesthesia in small animal practice. Patient data were collected according to anesthetic records (136 dogs and 14 cats) presented to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Seoul National University for surgeries and diagnostic imaging from July 2013 to March 2014. Anesthetic results included signalment, American Society of Anesthesiologists (ASA) grade, premedicated drugs, procedures, induction quality, and recovery after anesthesia. One hundred fifty anesthetic events were classified according to the ASA grade. Three patients were ASA grade I, 52 patients grade II, 86 patients grade III, and 9 patients grade IV, respectively. The most common premedication was midazolam and hydromorphone combination (n = 59, 39.3%) follow by acepromazine and hydromorphone combination (n = 22, 14.7%). The majority of anesthesia procedures were diagnostic imaging (n = 33, 22.0%) and ophthalmic surgeries (n = 31, 20.7%), followed by soft tissue surgeries (n = 27, 18.0%), and orthopedic surgeries (n = 20, 13.3%). Intravenous alfaxalone provided smooth induction for inhalation anesthesia in almost cases, but transient apnea and twitching/paddling were observed after induction and during recovery, respectively. In addition, alfaxalone did not show pain response during intravenous administration. Alfaxalone showed smooth induction of inhalation anesthesia in dogs and cats with mild to severe systemic disease (ASA 2-4). Alfaxalone was considered as an acceptable induction agent for patients with higher risk in small animal practice.

Key words : alfaxalone, induction, ASA grade, dogs, cats.

서 론

Alfaxalone은 gamma-aminobutyric acid (GABA) 수용체에 작용하여 마취와 근이완효과를 일으키는 합성 스테로이드성 마취제이다(7). 역사적으로 스테로이드성 마취제인 alphadolone이 Cremophor EL용매제에 유화되어 시판되었으나 개와 고양이, 사람에서 과민반응을 유발하였다(9). 이러한 Cremophor EL의 과민반응을 이유로, 인의에서 허가된 Althesin[®]과 수의학에서 사용되었던 Saffan[®]은 시장에서 철회되었다(9,21). 2007년 이래로 alfaxalone은 histamine 유리반응을 유발하지 않는 cyclodextrin을 기반으로 한 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPCD)용액으로 새롭게 시장에 출시되어 유럽과 북미에서 널리 사용 중이다(19).

수의학에서 마취제로서의 alfaxalone의 특징은 정맥주사 시

빠르고 부드러운 유도와 조용한 회복을 보이는 것이다(1,7,9). 이외에도 다른 마취유도제에 비하여 정맥외투여 시 낮은 조직자극성, 넓은 안전역, 좋은 근이완 효과 등의 여러 장점을 가진다(1,11,13). 하지만 alfaxalone은 용량의존적으로 심혈관계와 호흡기계 억압을 일으키며(13), 고용량(20 mg/kg)의 alfaxalone 에서 저혈압과 마취유도용량(2 mg/kg)에서 호흡억제가 보고되어있다(2,13).

임상적으로 건강한 개에서의 마취사망률은 1/1800이며, 반면에 American Society of Anesthesiologist (ASA) 3-5단계의 질환이 있는 환자에서는 마취위험도가 거의 1/75까지 증가한다(19). 이러한 마취사망률의 6%는 마취도입기 또는 초기 마취기간 동안 발생하므로, 다양한 질환을 가진 환자에서 마취유도제의 안전성은 매우 중요하다(3,19). 최근 연구에서 건강한 개와 고양이에서 alfaxalone의 심혈관계와 호흡기계에 미치는 연구들이 보고 되고 있으나(1,13,14), 질환이 있는 환자에서의 안정성에 대해서는 보고가 적다(19). 본 조사에서는 ASA 2-4단계의 마취 위험군 환자에서 alfaxalone의 마취유도제로서의 임상적 평가를 보고하고자 한다.

¹Corresponding author.
E-mail : inhyunglee@snu.ac.kr

Table 1. American Society of Anesthesiologists' (ASA) physical status classification system (4)

ASA Grade	Definition
Category 1	Normal healthy patient
Category 2	A patient with mild systemic disease
Category 3	A patient with severe systemic disease
Category 4	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
Category 5	A moribund patient who is not expected to survive without the operation

재료 및 방법

환자기록

2013년 7월부터 2014년 3월까지 서울대학교 부속 동물병원에 내원하여 마취를 실시한 461증례의 환자 중 alfaxalone을 유도제로 투여한 150증례를 대상으로 의무기록 조사를 실시하였다. 환자의 수술 전 검사로 신체검사, 흉부 또는 복부 영상검사, 혈액검사, 요 검사를 실시하였으며, 품종, 연령, 체중, 시술법, 마취기록 등을 조사하였다. 환자의 ASA단계(4)는 환자의 병력, 기저 질환, 내원 시 실시한 신체검사 결과와 수술 전 검사 결과를 고려하여 3명의 마취의가 평가하였다(Table 1). 각 환자는 개별적으로 평가하여 수술 전 안정화를 위하여 수액 및 투약이 필요 시 처치하였다.

마취과정

각 환자는 마취 12시간 전부터 음식 섭취를 제한하였다. 마취유도에 앞서 환자에 결정질 용액, 진정제 및 진통제를 환자의 상태 및 예상되는 통증 정도에 따라 투여하였다. 진정제로는 acepromazine (세다젝트®, 삼우메디안, 예산, 대한민국), diazepam (디아제팜®, 삼진제약, 서울, 대한민국), midazolam (미다졸람®, 부광약품, 서울, 대한민국) 중의 선택된 약제를 정맥 투여하였으며, 진통제로는 hydromorphone (딜리드®, 하나제약, 화성, 대한민국), fentanyl (펜타닐®, 하나제약, 화성, 대한민국), butorphanol (부토펴주사®, 명문제약, 서울, 대한민국), tramadol (트라마돌염산염®, 한올바이오파마, 대전, 대한민국) 중의 선택된 약제를 투여하였다. 마취유도 전 5분 동안 4 L/min의 산소를 공급하였으며, 마취의 유도는 개에서 alfaxalone (Alfaxan®, Jurox, Rutherford, Australia) 2-

3 mg/kg, 고양이에서 5 mg/kg을 천천히 (60초 이상) 정맥 내로 주사하여 실시하였다. 마취의 유지는 isoflurane (아이프란®, 하나제약, 화성, 대한민국)과 산소를 이용하여 실시하였다. 마취 중 환자 감시는 환자감시장치(Datex-Ohmeda S/5®, GE healthcare, Helsinki, Finland)를 이용하여 실시하였으며, 마취제의 최소폐포농도, 심전도, 직접 또는 간접동맥혈압, 산소포화도, 호기말 이산화탄소분압을 감시하였다. 정형외과 수술환자는 예상되는 통증에 따라 bupivacaine (염산부피바카인®, 명문제약, 화성, 대한민국)과 보존제가 없는 morphine (황몰핀®, 하나제약, 화성, 대한민국)을 이용하여 경막외마취와 상완신경얼기차단술을 추가로 실시하였다.

마취유도 평가

Alfaxalone을 개에서 2 mg/kg, 고양이에서 5 mg/kg의 정맥 투여 후 환자의 안검반사, 눈동자 위치 및 턱근긴장도를 통하여 기관내 튜브의 장착을 시도하였다. 환자의 연하반사, 턱근긴장도의 유지로 삽관이 불가능한 경우 alfaxalone 1 mg/kg를 추가 투여하였다. 마취유도의 평가는 삽관의 용이성과 마취제의 주입 시 통증 반응의 유무를 기준으로 평가하였다 (Table 2) (10,11).

결 과

마취를 실시한 총 150례의 환자 중 개는 136두, 고양이는 14두였으며, 개에서 품종 별로는 Shih Tzu가 24두(16.0%)로 가장 높은 빈도를 보였으며, Maltese와 Cocker Spaniel이 23두(15.3%), Yorkshire Terrier 15두(10.0%) 등으로 조사되었다(Table 3). 환자의 평균연령은 8.4 ± 4.0 년, 평균 체중은 7.1 ± 5.8 kg였으며, 환자의 ASA단계는 ASA 3단계가 86두(57.3%)로 가장 높은 빈도를 보였으며, ASA 2단계는 52두(34.7%), ASA 4단계는 9두(6.0%)의 빈도를 보였다(Table 4).

환자의 임상증상에 따라 다양한 시술을 위한 마취가 실시되었다(Table 5). 진단영상검사가 33례(22.0%)로 가장 높은 빈도를 보였으며, 안과 수술 31례(20.7%), 연조직 수술 27례(18.0%)의 빈도를 보였다. 환자의 시술법과 기대되는 통증에 따라 다양한 진정제와 진통제가 병용투여 되었다(Table 6). Midazolam과 hydromorphone의 조합이 59례(39.3%)로 가장 높은 빈도를 보였으며, acepromazine과 hydromorphone이 22례(14.7%), midazolam과 fentanyl이 14례(9.3%)의 빈도를

Table 2. Behavior of pain and quality of induction assigned to each dog in response to intravenous injection of alfaxalone (10,11)

Quality	Evaluation	Num/tot	%
Behavior of pain			
No pain	No change from sedation state	150/150	100
Pain response	Withdrawal of leg, Attempting to bite at injection site	0/150	0
Quality of induction			
Very smooth	Gradual relaxation of the patient, No movement or vocalization, Intubation at first attempt	143/150	95.3
Smooth	Some physical movement, Swallowing or coughing	3/150	2.0
Poor	Swallowing and coughing, Some distress and excitement	4/150	2.7
Very poor	Major distress or excitement	0/150	0

Table 3. Species in dogs and cats treated with alfaxalone for induction of anesthesia

Species	Num/tot	%
Shih Tzu	24/150	16.0
Maltese	23/150	15.3
Cocker spaniel	23/150	15.3
Yorkshire terrier	15/150	10.0
Mongrel	12/150	8.0
Domestic short hair	9/150	6.0
Poodle	8/150	5.3
Schnauzer	5/150	3.3
Pekingese	5/150	3.3
Labrado retriever	4/150	2.7
Dachshund	3/150	2.0
Siamese cat	3/150	2.0
Chihuahua	3/150	2.0
German shepherd	3/150	2.0
Alaskan malamute	2/150	1.3
Scottish fold cat	2/150	1.3
Spitz	1/150	0.7
Bichon frise	1/150	0.7
Persian cat	1/150	0.7
Scottish terrier	1/150	0.7
Cavalier kings charles spaniel	1/150	0.7
Jindo	1/150	0.7
Total	150/150	100

Table 4. Age, body weight, and anesthetic risks in dogs and cats treated with alfaxalone for induction of anesthesia

Group	Alfaxalone	
Parameter		
Age years (years)	8.4 ± 4.0 (0.3-16.9)	
Body weight (kg)	7.1 ± 5.8 (1.8-38.4)	
Anesthetic risks	Num/tot	%
ASA I	3/150	2.0
ASA II	52/150	34.7
ASA III	86/150	57.3
ASA IV	9/150	6.0
ASA V	0/150	0

ASA: American Society of Anesthesiologist

보였다.

Alfaxalone의 마취유도 평가 시 정맥 내 투여한 대부분의 환자(97.3%)에서 부드러운 마취유도를 보였으나, 4증례(2.7%)에서 기침, 부분적인 근육 단일수축 및 사지강직 등의 흥분 증상을 관찰할 수 있었다(Table 2). 모든 증례에서 alfaxalone의 정맥 내 주입 시 통증 반응은 없었다(Table 2).

고 찰

2013년 9월 Alfaxan[®]이 국내에 시판된 이래로 임상에서 마취유도제로서의 alfaxalone의 사용빈도가 증가하고 있다. 2

Table 5. Surgical and diagnostic procedures performed in dogs and cats after induction of anesthesia with alfaxalone

Section	Procedure	Alfaxalone Num/tot	%
Internal medicine	Tracheal washing	1/150	0.7
	Endoscope	1/150	0.7
	Sedation	3/150	2.0
Theriogenology	Pyometra	3/150	2.0
	Castration	1/150	0.7
Ophthalmology	Cataract	7/150	4.7
	Corneal disease	8/150	5.3
Diagnostic imaging	Etc	16/150	10.7
	CT	11/150	7.3
	MRI	22/150	14.7
Soft tissue surgery	Urinary	4/150	2.7
	Tumor	8/150	5.3
Orthopedic surgery	Etc	15/150	10.0
		20/150	13.3
Neurosurgery		11/150	7.3
Dentistry		19/150	12.7

CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging

차 진료기관인 서울대학교 동물병원에서는 복합질환이 있는 환자가 내원하게 되며, 높은 마취위험도를 가진 환자의 비율이 이루어진다. 이번 연구의 목적은 높은 마취위험도를 가진 환자에서 alfaxalone의 품종, ASA 단계, 병용 진정제 및 진통제의 조합에 따른 마취유도제로서의 임상적 유용성을 평가하는 것이었다.

본 연구에서는 개의 비율이 136례(90.7%)로 높은 빈도를 보였으며, 고양이는 14례(9.3%)의 비율을 보였다. 이는 서울대학교 동물병원에 2차로 의뢰되는 품종이 개가 다수를 차지하기 때문으로 판단되며, 세부 품종으로는 Shih Tzu, Maltese, Yorkshire Terrier 등의 소형견이 높은 비율을 보였다. 품종은 약물의 선택과 예상되는 부작용에 영향을 주는데, 예로 Boxer종은 acepromazine에 매우 민감함을 보인다(6). 개와 고양이에서 alfaxalone의 품종 간 특이성은 보고된 바가 없으며, 본 연구에서도 다양한 종에서 alfaxalone의 사용 시 특이점을 발견할 수 없었다. 하지만 단독종에서는 상부호흡기계의 장애와 체중에 비해 적은 기관내경으로 기관 삽관이 다른 종에 비하여 어려우므로(6), alfaxalone의 투여 후 발생할 수 일시적인 무호흡을 주의하도록 하여야 한다.

마취의 위험도에 영향을 주는 것은 환자의 신체상태, 이용할 수 있는 장비, 마취의 경험에 있다(4). 본 연구에서는 3명의 마취의가 마취 전 환자의 신체적인 상태의 평가를 통하여 ASA단계를 분류하였으며, ASA 3-4단계가 63.3%를 차지하였다. 현재 ASA 3-5 단계의 환자에서 사용할 수 있는 소수의 마취유도제가 있으며, Psatha 등(19)은 ASA 3-5 단계의 환자에서 심혈관계에 안전한 fentanyl-diazepam-propofol합제와 alfaxalone의 비교연구를 실시하였으며, 두 마취제는 부드러운 마취유도와 심혈관계 안전성을 보였다. 다

Table 6. Premedication drugs in dogs and cats treated with alfaxalone for induction of anesthesia

Premedication drugs (mg/kg)		Alfaxalone 2 mg/kg Num/tot	%
Acepromazine (0.01)	Hydromorphone (0.025-0.05)	22/150	14.7
	Fentanyl (0.1 µg/kg/min)	1/150	0.7
Diazepam (0.2)	Hydromorphone (0.025-0.05)	10/150	6.7
	Fentanyl (0.1 µg/kg/min)	3/150	2.0
	Tramadol (2-4)	3/150	2.0
Midazolam (0.2)	Hydromorphone (0.025-0.05)	59/150	39.3
	Butorphanol (0.2)	9/150	6.0
	Fentanyl (0.1 µg/kg/min)	14/150	9.3
Diazepam (0.2)	Tramadol (2-4)	10/150	6.7
	Tramadol (2-4)	6/150	4.0
Midazolam (0.2)		10/150	6.7
Butorphanol (0.2)		1/150	0.7
Tramadol (2-4)		2/150	1.3

른 연구에서는 심혈관계의 안정성이 뛰어난 etomidate와 alfaxalone의 비교 시 유사한 심혈관계 안전성을 보였으나, alfaxalone 에서 심박수의 증가가 관찰됨으로 빈맥이 있는 환자에서는 더 느린 주입이 필요하다(20).

마취 시 환자의 나이는 마취의 관리에 중요한 영향을 미치며, 신생견 및 자견에서는 심폐기능의 미성숙이 문제가 되며, 노령견의 경우 신경전달물질 및 심폐기능의 감소로 마취 시 위험성이 증가한다(6). Alfaxalone은 12주미만의 어린 개(16)와 고양이(17)의 유도제로의 적합성이 보고가 되어있으며, 노령동물의 마취에 적합한 심혈관계 안전성을 가지고 있다(9,19,20). 본 연구에서도 안검무형성증으로 내원한 3개월령의 어린 고양이와 16년 9개월의 각막천공으로 내원한 노령견에서 alfaxalone의 사용시 부드러운 유도과 회복을 보였다.

본 연구에서는 환자의 신체상태와 수술 시 예상되는 통증에 따라 다양한 진정제와 진통제를 병용투여하였다. 전마취제는 환자의 스트레스 및 호흡마취제의 심혈관계 억압을 줄임으로 마취의 유지 시 필수적이며(12), 중증도에서 고도의 전신 질환을 가진 환자의 전신 마취에서는 전마취제로 opioid/benzodiazepine 또는 opioid/acepromazine 의 조합이 추천된다(15). 본 연구에서는 마취를 실시한 환자의 ASA 3-4단계의 비율이 63.3%로 높았으며, 이에 따라 midazolam과 hydromorphone의 조합이 40%로 가장 높은 빈도를 차지하였고, acepromazine과 hydromorphone의 조합이 15%를 차지하였다. Alfaxalone은 진정되지 않은 환자에서는 개에서 2-3 mg/kg, 고양이에서 5 mg/kg를 60초 동안 천천히 정맥 주사하는 것이 추천되며, 진정된 개에서는 1-2 mg/kg, 고양이에서 2.7-4.7 mg/kg로 고양이에서는 전마취제의 투여 시에도 개보다 더 높은 용량이 요구된다(5). 본 연구에서도 개에서 2-3 mg/kg, 고양이에서 3-5 mg/kg의 용량에서 부드러운 마취 유도를 보였다.

Alfaxalone은 다른 마취유도제에 비하여 정맥주사 시 통증 반응이 없다는 장점이 있다(11). 마취 유도제로 널리 사용되는 propofol의 경우 정맥주사 시 통증 반응을 느끼는 경우가 사람에서 28-90%로 보고되고 있으며(18), 개에서는 1-7.5%

로 보고가 되고 있다(11). 위 연구에서는 30마리의 개에서 alfaxalone의 투여 시 통증 반응이 관찰되지 않았으며 근육 단일수축, 사지 강직 등의 흥분증상은 10%로 관찰되었다. 본 연구에서도 150마리의 증례에서 alfaxalone의 주입 시 통증 반응은 관찰되지 않았으며, 마취유도 중 발생한 흥분증상 및 기침은 alfaxalone의 추가적인 투여 후 사라졌다.

본 연구를 통한 실제 임상에서 사용 시 추가 주의점은 alfaxalone 액체의 무색투명한 성상이다. 미국의 대학동물병원에서 마취 시 환자의 안전성을 개선하기 위한 연구에 따르면, 흔히 일어날 수 있는 사람에 의한 오류로 마취회로의 오작동, 기관내 튜브의 삽관 실수, 약물주입 시 다른 약물 혹은 용량의 오류, 약물 표시의 오류 등을 보고하고 있다(8). 위의 연구와 같이 실제 무색 투명한 alfaxalone의 경우 흔히 사용되고 있는 생리식염수와 혼동이 되어 마취 시 사람에 의한 실수를 증가시킬 수 있으므로, 약물 주사기에 표시 기록을 통하여 오류를 줄일 수 있는 노력이 필요하다.

결 론

질환이 있는 환자의 전신마취 시 호흡마취의 유도제로서 alfaxalone은 대부분의 증례에서 통증 반응이 없이 부드러운 유도를 보였다. 몇몇 증례에서 마취유도 시 발생하는 일시적 흥분 증상은 alfaxalone의 추가적인 투여로 조절이 가능하며, 이때 보일 수 있는 일시적인 무호흡은 주의가 필요하다. Alfaxalone은 질환이 있는 ASA 2-4단계의 환자에서 적절한 마취유도제로 판단되며, 마취 시 무색투명한 성상으로 인해 발생할 수 있는 사람에 의한 오류를 줄이기 위하여 약물 주사기에 표시가 필요하다.

감사의 글

본 연구는 BK21과 수의과학연구소 및 2014년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2011-0007777).

참고문헌

- Ambros B, Duke-Novakovski T, Pasloske KS. Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and propofol in dogs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 1391-1398.
- Amengual M, Flaherty D, Auckburally A, Bell AM, Scott EM, Pawson P. An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 115-123.
- Broadbelt DC, Hammond R, Tuminaro D, Pfeiffer DU, Wood JL. Risk factors for anaesthetic-related death in referred dogs. *Vet Rec* 2006; 158: 563-564.
- Clarke KW, Trim CM, Hall LW. An introduction to anaesthesia and general considerations. In: *Veterinary anaesthesia*, 11th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders. 2014: 3-18.
- Clarke KW, Trim CM, Hall LW. General pharmacology of the injectable agents used in anaesthesia. In: *Veterinary anaesthesia*, 11th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders. 2014: 135-154.
- Clarke KW, Trim CM, Hall LW. Anaesthesia of the dog. In: *Veterinary anaesthesia*, 11th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders. 2014: 405-498.
- Ferré PJ, Pasloske K, Whitem T, Ranasinghe MG, Li Q, Lefebvre HP. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 229-236.
- Hofmeister EH, Quandt J, Braun C, Shepard M. Development, implementation and impact of simple patient safety interventions in a university teaching hospital. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41: 243-248.
- Maney JK, Shepard MK, Braun C, Cremer J, Hofmeister EH. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40: 237-244.
- Mathis AI, Pinelas R, Broadbelt DC, Alibhai HI. Comparison of quality of recovery from anaesthesia in cats induced with propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 282-290.
- Michou JN, Leece EA, Brearley JC. Comparison of pain on injection during induction of anaesthesia with alfaxalone and two formulations of propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 275-281.
- Muir W, Hubbell JA, Bednarski RM, Lerche P. Preanesthetic and perioperative medication. In: *Handbook of veterinary anesthesia*, 5th ed. St. Louis: Elsevier. 2013: 22-57.
- Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whitem T. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 451-462.
- Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whitem T. The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36: 42-54.
- Murrell JC. Premedication and sedation. In: *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*, 2nd ed. Gloucester: British Sm Anim Vet Assoc. 2007: 120-132.
- O'Hagan B, Pasloske K, McKinnon C, Perkins NR, Whitem T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in dogs less than 12 weeks of age. *Aust Vet J* 2012; 90: 346-350.
- O'Hagan B, Pasloske K, McKinnon C, Perkins NR, Whitem T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age. *Aust Vet J* 2012; 90: 395-401.
- Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
- Psatha E, Alibhai HI, Jimenez-Lozano A, Armitage-chan E, Broadbelt DC. Clinical efficacy and cardiorespiratory effects of alfaxalone, or diazepam/fentanyl for induction of anaesthesia in dogs that are a poor anaesthetic risk. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 24-36.
- Rodríguez JM, Muñoz-Rascón P, Navarrete-Calvo R, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez Pérez JM, Fernández Sarmiento JA, Quirós Carmona S, Granados Machuca MM. Comparison of the cardiopulmonary parameters after induction of anaesthesia with alfaxalone or etomidate in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39: 357-365.
- Szebeni J, Alving CR, Rosivall L, Bünger R, Baranyi L, Bedöcs P, Tóth M, Barenholz. Animal models of complement-mediated hypersensitivity reactions to liposomes and other lipid-based nanoparticles. *J Liposome Res* 2007; 17: 107-117.