

# Upotreba kombinacije disocijativnog anestetika tiletamina i benzodiazepinskog trankvilizatora zolazepama u kemijskoj imobilizaciji divljih životinja

Farkaš, V.<sup>1</sup>, V. Slijepčević<sup>2</sup> i D. Konjević<sup>3</sup>

## Uvod

U cilju ostvarivanja fizičkog kontakta s divljim životinjama, kao osnovnog preduvjeta manipulacije, provedbe terapije, transporta i znanstvenih istraživanja, ljudi su razvili razne metode obuzdavanja divljih životinja (JANICKI i sur., 2006). Jedna od tih metoda je i kemijska imobilizacija. Primjena te metode je korisno sredstvo u terenskim istraživanjima srednje velikih i velikih sisavaca kojim se sprječavaju ozlijede ljudi i životinja te druge poteškoće prilikom manipulacije divljim životinjama (KONJEVIĆ i sur., 2003; FENATI i sur., 2008). Idealno sredstvo za kemijsku imobilizaciju bi trebalo zadovoljavati nekoliko uvjeta vezanih za sigurnost i učinkovitost uporabe, uključujući veliku terapijsku širinu (letalna doza/učinkovita doza), mali djelotvorni volumen, kratko vrijeme indukcije (uvoda u imobilizaciju), konstantno vrijeme imobilizacije te na kraju postojanje antidota (POND i O'GARA, 1996). Danas postoji čitav spektar sredstava za kemijsku imobilizaciju divljih životinja i razmjer njihove upotrebe se stalno mijenja. Tako su se primjerice opiodi kao vrlo učinkovita skupina razmjerno često rabili za imobilizaciju divljih životinja (preparati poput etorfina, fentanila ili karfentanila) (NIELSEN, 1999), unatoč njihovoj toksičnosti za ljude (HAIGH i HAIGH, 1980). Nasuprot tome, danas je sve slabije korištenje opioda u mnogim zemljama posljedica kontrole njihovog prometa koja zahtjeva posjedovanje posebnih dozvola za njihovo korištenje pa ih često nije lako nabaviti (JANOVSKY i sur., 2000). Kao alternativa koriste se razni preparati iz nekoliko skupina anestetika, poput agonista  $\alpha_2$ -adrenoreceptora, disocijativnih anestetika, benzodijazepinskih pripravaka i drugih. Općenito, upotreba raznih anestezioloških protokola rezultira

---

<sup>1</sup>Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, student

<sup>2</sup>Odjel lovstva i zaštite prirode Veleučilišta u Karlovcu

<sup>3</sup>Zavod za biologiju, patologiju i uzgoj divljači, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

uglavnom sličnim prednostima i problemima pa bi se izbor protokola trebao temeljiti na cijeni anestezije, sigurnosti za ljude, toleranciji prema visokim dozama, postojanju nekih ograničenja u prometu anestetika (npr. opiodi) itd. (HARTHORN, 1975; NIELSEN, 1996). Također iznimno bitna stavka je i količina potrebitog sredstva za učinkovitu imobilizaciju, te sami time mogućnost primjene odgovarajućeg volumena. Danas je upotreba kombinacije disocijativnog anestetika tiletamina i benzodiazepinskog trankvilizatora zolazepamom vrlo često korištena u imobilizaciji divljih životinja (EVANS i sur., 1998). Ta kombinacija se u nas na tržištu nalazi pod nazivom Zoletil® (Virbac S.A.).

### **Farmakološka svojstva**

*Tiletamin* je disocijativni anestetik iz skupine cikloheksamina. Pripravci iz te skupine su antagonisti N-metil-D-aspartat receptora (NMDA) (MATIČIĆ i VNUK, 2010). Prednosti upotrebe cikloheksamina su njihova učinkovitost na širokom rasponu životinjskih vrsta, dobra terapijska širina, minimalni učinci na funkciju dišnog sustava i dobro održavanje krvožilnog sustava (KREEGER, 1996). Tiletamin je farmakološki sličan ketaminu (LIN i sur., 1993), ali tri do četiri puta potentniji (SWAN, 1993). Nakon parenteralnog davanja potiče analgeziju i brzu kataleptičku anesteziju. Kombinira se sa zolazepamom kako bi smanjio konvulzije i kloničke mišićne reakcije te kako bi potpomogao bolju mišićnu opuštenost. Iako se određuje kao opći anestetik, iskustva su pokazala da ima slaba svojstva visceralne analgezije i, poput drugih disocijativnih anestetika, ne bi ga se trebalo koristiti samostalno za potrebe izvođenja abdominalne kirurgije (SAWYER, 1998).

*Zolazepam* pripada skupini benzodiazepinskih trankvilizatora. Farmakološki učinkoviti benzodiazepini djeluju na način da pospješuju sinaptički prijenos uzrokovan gama ( $\gamma$ ) - aminomaslačnom kiselinom – GABA (MATIČIĆ i VNUK, 2010). GABA djeluje kao inhibicijski prijenosnik (GUYTON i HALL, 2006) pa to rezultira sedativnim, antikonvulzijskim, anksiolitičnim i miorelaksirajućim učinkom zolazepamom, koji u kombinaciji s tiletaminom pospješuje depresiju CNS-a. Zolazepam umanjuje grčenje mišića uzrokovano tiletaminom i osigurava bolju opuštenost mišića te mirnije buđenje iz anestezije (ANONIMUS, 2009).

Prema proizvođaču (ANONIMUS, 2009) Zoletil® kao kombinacija selektivno prekida asocijativne puteve u CNS-u, a ovisno o vrsti životinje, analgetski učinak traje još neko vrijeme nakon povlačenja anestetičkog učinka. Budući da ovaj opći anestetik ne djeluje na moždane živce, ostaju sačuvani spinalni refleksi, a u anesteziranim životinjama oči su otvorene,

pacijenti mogu gutati, micati jezikom i žvakati, treptati kapcima i pomicati ekstremitete. Iz navedenih razloga nužno je pacijentu zaštititi oči (nekom od masti) kako bi smanjili mogućnost oštećenja rožnice i spriječili njeno isušivanje. Također je dobro oči prekriti zaštitnom krpom koja pored zaštite od vanjskih mehaničkih utjecaja štiti i od možebitnog zaprimanja vizualnih podražaja. Ovo opće pravilo vrijedi kod svake imobilizacije (KONJEVIĆ i sur., 2003).

## **Upotreba**

Kombinacija zolazepama i tiletamina ima široku upotrebu u imobilizaciji velikog broja vrsta divljih životinja (KREEGER, 1996; EVANS i sur. 1998). Kako se najčešće radi o životinjama čiju je tjelesnu masu teško procijeniti, a zbog nemogućnosti vaganja nisu rijetke pogreške u procjeni mase čak i do 50%, posebice u životinja duge dlake (zimski pokrov), terapijska širina koju pruža spomenuta kombinacija je nadasve potrebna. Prema podacima proizvođača, tek bi doza 10 puta veća od preporučene mogla izazvati smrtni ishod. Razumljivo je da se takve pogreške ne javljaju čak ni kod manje iskusnih stručnjaka. Pored spomenute terapijske širine, kombinacija zolazepama i tiletamina ima veliku prednost jer se prema potrebi može primjenjivati u različitim razrjeđenjima. Kod nas se na tržištu nalazi Zoletil® 100 koji sadrži 250 mg tiletamina i isto toliko zolazepama, dok Zoletil® 50 ima po 125 mg tiletamina i zolazepama. Na američkom kontinentu se ista kombinacija nalazi pod tvorničkim imenom Telazol® (Fort Dodge Laboratories, Inc.). Zoletil® 100 dakle sadrži 500 mg aktivne tvari u kristalnom obliku koja otopljena u 5 ml diluenta (sterilna voda za injekcije) daje otopinu sa 100 mg djelatne tvari u 1 ml (10% otopina). No, isto tako možemo istu količinu navedenog sredstva otopiti i u manjim količinama diluenta, tako da se u praksi pokazalo moguće dobivanje od 10%-tne do 50%-tne otopine. Potrebno je napomenuti da je 50%-tnu otopinu ponekad potrebno zagrijati na sobnu temperaturu kako bi se kristali u potpunosti otopili. To ćemo lako postići ako držimo bočicu u zatvorenoj šaci dok ju tresemo. Na taj način dobivamo mogućnost aplikacije i 1500 mg Zoletila® pomoću najčešće upotrebljavanog projektila za daljinsku aplikaciju volumena 3 ml. Na taj način, primjerice, možemo sa spomenutim projektilom bez problema kemijski imobilizirati medvjeda mase veće od 180 kg (KREEGER, 1996). Pri tome valja imati na umu da je jednom otopljeno, ovo sredstvo nestabilno te traje maksimalno 4 dana pri sobnoj temperaturi, odnosno 14 dana pri čuvanju u hladnjaku (NIELSEN, 1999). Nakon tog razdoblja učinkovitost sredstva značajno opada. U praksi se rijetko koristi za imobilizaciju životinja u slobodnoj prirodi jer je koji put

potrebno i 10 minuta do pojave potpune imobilizacije životinje. Ukoliko se radi o području s gustom vegetacijom, a za imobilizaciju nije korišten projektil označen radioodašiljačem, potraga za životinjom, prije svega ovisno o vrsti, je znatno otežana, često neuspješna, a snosi i određene rizike za životinju, ali i tragače (KONJEVIĆ i sur., 2003). Trajanje imobilizacije ovisi o dozi, vrsti, dobi, tjelesnoj kondiciji, temperamentu i spolu životinje, kao i o aktivnostima prije imobilizacije, a u pravilu ne završava iznenada, već se životinja budi postupno, najčešće ne pokazujući agresiju prema ljudima, posebice kad se sredstvo koristi u čistom obliku. U svakom slučaju, razumijevajući problematiku trajanja imobilizacije i brzine buđenja svaku imobiliziranu životinju valja vezati kako bi se spriječile neugodne situacije. Pri tome, model vezanja treba biti takav da je životinju moguće lagano osloboditi.

### **Kombinacije s drugima sredstvima**

Zoletil® se često koristi u kombinaciji s drugim sredstvima za kemijsku imobilizaciju. Takve kombinacije omogućuju postizanje kvalitetnije anestezije i smanjenje troškova imobilizacije.

Kombinacija Zoletila® 100 s  $\alpha_2$  - adrenergičnim agonistima, zahvaljujući sinergističkom djelovanju, pokazala se kao učinkovita i sigurna. Primjerice, Zoletil® korišten je u kombinaciji s ksilazinom (Rompun® 20%, Bayer) za kemijsku imobilizaciju jelena običnog (*Cervus elaphus*) u Baranji (JANICKI i sur., 2006). Za imobilizaciju su korištene doze od  $2.0 \pm 0,29$  mg tiletamin-zolazepama i  $2,76 \pm 0,85$  ksilazina za telad i  $1,9 \pm 0,22$  mg tiletamin-zolazepama i  $2,24 \pm 0,64$  ksilazina za odrasle. Bitne prednosti ove kombinacije su mogućnost jednostavne koncentracije narkotika u željenom omjeru te upotreba atipamezola (Antisedan®, Pfizer Animal Health) kao antagonista  $\alpha_2$  - adrenergičnim agonistima (a samim tim i ksilazinu). Atipamezol se dozira u količini od 1 mg na svakih 10 mg apliciranog ksilazina (KREEGER, 1996).

Zoletil® se uspješno kombinira i s medetomidinom (Domitor®, Pfizer Animal Health) koji je puno potentniji od ksilazina. Jedina mana ove kombinacije je relativno velik volumen što otežava daljinsku aplikaciju. Naime, Domitor® koji se nalazi na našem tržištu sadrži 1 mg/ml medetomidina dok se u nekim drugim zemljama Europe može kupiti Zalopin® (Farnos) koji sadrži 10 puta više aktivne tvari. Jasno je da upotreba Zalopina® bitno smanjuje potreban volumen projektila za daljinsku aplikaciju što je vrlo važno kod uspavlivanja divljih životinja kojima su potrebne višestruko veće doze nego domaćim. Spomenuta kombinacija se često koristi za uspavlivanje smeđeg medvjeda (*Ursus arctos*), posebice kada se radi o

primjercima velike tjelesne mase. Doze potrebne za smeđeg medvjeda su 4,5 mg/kg Zoletila® i 0,025 mg/kg medetomidina (KREGER, 1996). Praktično se miješanje najbolje izvodi tako da, ukoliko želimo kemijski imobilizirati smeđeg medvjeda mase procijenjene na 200 kg, otopimo sadržaj dvije bočice Zoletila® (ukupno 1000 mg) pomoću ukupno 5 ml Domitora® (5 mg medetomidina). Takav pristup rezultira polučivanjem koncentriranijeg sredstva, smanjenjem volumena te posljedičnom lakšom aplikacijom i boljim djelovanjem. Spomenuta doza je uspavala smeđe medvjede i daleko veće mase od 200 kg, primjerice odraslog mužjaka u Zoološkom vrtu u Zagrebu koji je vagan prilikom uspavlivanja i težio je preko 300 kg. Potrebno je napomenuti da životinje u zatočeništvu, za razliku od onih u slobodnoj prirodi često zahtijevaju manje doze. Prilikom obrade medvjeda uspavanog ovom kombinacijom potrebno je oprezno motriti znakove buđenja jer postoji opasnost od naglog buđenja i ozljeđivanja prisutnih.

Opisana je i upotreba Zoletila® u kombinaciji s ketaminom i ksilazinom za imobilizaciju divljih mačaka, ovaca i svinja (CISTOLA i sur., KO i sur., 1993a; KO i sur., 1993b; LIN i sur., 1994; WILLIAMS i sur., 2002). U divljih mačaka, uglavnom su se svi autori koristili formulom gdje 1 ml takve kombinacije sadrži 50 mg zolazepama, 50 mg tiletamina, 80 mg ketamina i 20 mg ksilazina. WILLIAMS i sur. (2002) navodi da upotreba takve kombinacije ima razne prednosti, poput korištenja malog volumena anestetika, predvidljive kvalitete i duljine anestezije, niske cijene i malog postotka smrtnosti.

## **Antagonisti**

Flumazenil (Anexate®, Roche) i sarmazenil (Sarmasol®, Dr. E. Graeb AG) su kompetitivni blokatori benzodiazepinskih receptora u središnjem živčanom sustavu, a razvijeni su u humanoj medicini (prvenstveno flumazenil) kao specifični antagonisti kod poništavanja terapijskih doza, ali i kod predoziranja s benzodiazepinskim sedativima (PLUMB, 1994; WALZER i HUBER, 2002). U ljudi flumazenil poništava sedaciju, mišićnu opuštenost i respiratornu depresiju uzrokovanu diazepamom i midazolamom (GROSS i sur., 1991; KLEIN i KLIDE, 1989). Flumazenil i sarmazenil se u kemijskoj imobilizaciji divljih životinja koriste kao parcijalni antagonisti prilikom korištenja kombinacije tiletamina i zolazepama. Naziv parcijalni antagonist proizlazi iz toga što poništavaju samo djelovanje zolazepama kao benzodiazepinskog trankvilizatora. Antagonisti se apliciraju minimalno 20 minuta, a optimalno 30 minuta nakon indukcije anestezije, a učinak im se očituje u skraćivanju vremena oporavka i u izbjegavanju mogućega agresivnog ponašanja životinje prilikom procesa buđenja. Ipak, treba

biti oprezan jer se ekscitacija pri buđenju može javiti zbog neponištenog djelovanja tiletamina (WALZER i HUBER, 2002). Doza je 1 mg flumazenila na 25 mg apliciranog zolazepam (SPELMAN i sur., 1997), dok WALZER i HUBER (2002) kod imobilizacije geparda koriste prosječnu dozu od 0,031 mg/kg flumazenila, odnosno 0,1 mg/kg sarmazenila.

Tablica 1. : Usporedba nekih parametara kemijske imobilizacije na uzorku od 4 geparda upotrebom kombinacije tiletamin + zolazepam (TZ), TZ + flumazenil i TZ + sarmazenil (WALZER i HUBER, 2002.)\*

	Init. eff.	Lat. rec.	HU (t- antag)	HU (t-total)	SUA (t-antag)	SUA (t-total)	SUS (t-antag)	SUS (t-total)
<b>TZ</b>								
Mean	3,3	7,3	NA	71,3	NA	140	NA	207,5
SD	1,1	4,5	NA	28,4	NA	12,2	NA	35,6
<b>TZ+flumazenil</b>								
Mean	0,25	5,3	5	37	40,3	74,8	66,8	98,8
SD	0,5	1,3	1,9	3,5	22,3	16,7	15,2	5,6
<b>TZ+sarmazenil</b>								
Mean	3	4,75	5,25	36,5	17	48,3	64,3	95,5
SD	0,7	1,9	1,9	6,5	8,5	13,9	32,9	37,6

\* Init. eff. = početni učinak; Lat. rec. = lateralna pozicija; HU = podizanje glave; SUA = pokušaj ustajanja; SUS = ustajanje i uspješno hodanje; t-antag = vrijeme od aplikacije antagonista; t-total = ukupno vrijeme od aplikacije TZ; NA = nije primjenjivo. Vrijeme je izraženo u minutama.

## Literatura

- ANONIMUS (2009): Katalog veterinarskih proizvoda 2009. BUL-VET d.o.o., Zagreb, str. 105-106
- CISTOLA, A. M, F. J. GOLDER, L. A. CENTONZE, L. W. MCKAY, J. K. LEVY (2004): Anesthetic and physiologic effects of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine combination (TKX) in feral cats undergoing surgical sterilization. *J. Feline Med. Surg.* 6, 297-303
- EVANS, M., S. ATKINSON, A. HORSUP (1998): Combination of zolazepam and tiletamine as a sedative and anaesthetic for wombats. *Aust. Vet. J.* 76 (5), 355-356
- FENATI, M., A. MONACO, V. GUBERTI (2008): Efficiency and safety of xylazine and tiletamine/zolazepam to immobilize captured wild boars (*Sus scrofa* L. 1758): analysis of field results. *Eur. J. Wildl. Res.* 54, 269-274.
- GROSS, J. B., R. S. WELLER, P. CONARD (1991): Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology* 75, 179-185.
- GUYTON, A. C., J. E. HALL (2006): Živčani sustav: A. Opća načela i fiziologija osjeta, U: Medicinska fiziologija, jedanaesto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, str. 562-564
- HAIGH, J. C., J. M. HAIGH (1980): Immobilizing drug emergencies in humans. *Vet. Hum. Toxicol.* 22, 1-5.
- HARTHOORN, A. M. (1975): The chemical capture of animals. Bailliere Tindall, London
- JANICKI, Z., D. KONJEVIC, A. SLAVICA, K. SEVERIN (2006): Reversible chemical immobilization of wild red deer (*Cervus elaphus* L.) using tiletamine-zolazepam - xylazine hydrochloride mixture. *Vet. arhiv* 76, 237-244.
- JANOVSKY, M., F. TATARUCH, M. AMBUEHL, M. GIACOMETTI (2000): A Zoletil® - Rompun® mixture as an alternative to the use of opioids for immobilization of feral red deer. *J. Wild. Dis.* 36(4), 663-669
- KLEIN, L. V, A. M. KLIDE (1989): Central alpha 2 adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *J. Zoo. Wild. Med.* 20, 138-153.
- KO, J. C. H., J. C. THURMON, G. J. BENSON, W. J. TRANQUILLI (1993A): An alternative drug combination for the use in declawing and castrating cats. *J. Vet. Med.* 88, 1061-1065.
- KO, J. C. H., B. L. WILLIAMS, V. L. SMITH, C. J. MCGRATH, J. D. JACOBSON (1993B): Comparison of Telazol, Telazol-ketamine, Telazol-xylazine, and Telazol-ketamine-xylazine as chemical restraint and anesthetic induction

- combination in swine. *Lab. Anim. Sci.* 43, 476-480.
- KONJEVIĆ, D., A. SLAVICA, Z. JANICKI (2003): Kemijska imobilizacija divljači. *Vet. stn.* 34, 95-103.
- KREEGER, T. J. (1996): Handbook of wildlife chemical immobilization. International Wildlife Veterinary Services, Inc., Laramie, Wyoming, str. 342
- LIN, H. C., J. C. THURMON, G. J. BENSON, W. J. TRANQUILLI (1993): Telazol - A review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 16, 383-418.
- LIN, H. C., S. S. WALLACE, J. W. TYLER, R. L. ROBBINS, J. C. THURMON, D. F. WOLFE (1994): Comparison of tiletamine-zolazepam-ketamine and tiletamine-zolazepam-ketamine-xylazine anaesthesia in sheep. *Aust. Vet. J.* 71, 239-242.
- MATIČIĆ, D., D. VNUK (2010): Anesteziologija. U: Veterinarska kirurgija i anesteziologija. Medicinska naklada, Zagreb, str 247.
- NIELSEN, L. (1996): Chemical immobilization of free-ranging terrestrial mammals. U: Lumb and Jone's veterinary anesthesia, 3rd ed. (Thurmon, J. C., Tranquilli, W. J., Benson, G. J., ur.). Williams & Wilkins, Baltimore, MD., str. 736-764
- NIELSEN, L. (1999): Chemical Immobilization of Wild an exotic animals. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 342 str.
- PLUMB, D. C. (1994): Veterinary Drug Handbook, 2nd ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa. str. 276.
- POND, B. D., B. W. O'GARA (1996): Chemical immobilization of large mammals. U: Research and management techniques for wildlife and habitats, Fifth Edition (T. A. Bookout, Ur.), The Wildlife Society, Bethesda, Maryland, str. 419-444.
- SAWYER, D. C. (1998): Injectable anesthetics. *App. Anim. Beh. Sci.* 59, 171-181
- SPELMAN, L. H., P. W. SUMNER, W. B. KARESH, M. K. STOSKOPF (1997): Tiletamine-zolazepam anesthesia in North American river otters (*Lutra canadensis*) and its partial antagonism with flumazenil. *J. Zoo. Wildl. Med.* 28(4), 418-423.
- SWAN, G. E. (1993): Drugs used for the immobilization, capture, and translocation of wild animals. U: Capture and care manual (A. McKenzie, Ur.). Wildlife Decision Services, Pretoria, South Africa, str. 2-64.
- WALZER, C., C. HUBER (2002): Partial Antagonism of Tiletamine-Zolazepam Anesthesia in Cheetah. *J. Wildl. Dis.* 38(2), 468-472.
- WILLIAMS, L. S., J. K. LEVY, S. A. ROBERTSON, A. M. CISTOLA, L. A. CENTONZE (2002): Use of the anesthetic combination of tiletamine, zolazepam, ketamine, and xylazine for neutering feral cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1491-1495.