

บทความต้นฉบับ

การเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์ของยาสงบประสาท ระหว่างไซลาซีน ไฮโดรคลอไรด์
กับ ดีโทมิดีน ไฮโดรคลอไรด์ในล่อทางหลอดเลือดดำ

ศิริพร เพียรสุขมณี^{1*}, ชัยวัฒน์ อินตางาม², ชำนาญ ตรีณรงค์¹, พริดา เรืองอารีรัชต์³

¹ภาควิชาคลินิกสัตว์เล็กและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²นักศึกษาชั้นปีที่ 6 ปีการศึกษา 2554 คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

³นักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตร์สัตวแพทย์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ ไซลาซีน และดีโทมิดีน เป็นยาสงบประสาทที่นิยมใช้กันโดยทั่วไปสำหรับการควบคุมบังคับม้า แต่ยังคงมีข้อมูลสำหรับการใช้ในสัตว์ตระกูลม้าอื่นๆ น้อยมาก รวมถึงล่อซึ่งมีความแข็งแรงและทนต่อการควบคุมมากกว่าม้า งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์ของยาสงบประสาทในล่อระหว่าง ไซลาซีนและดีโทมิดีนด้วยขนาดยาอ้างอิงจากงานตีพิมพ์ก่อนหน้านี้ โดยใช้ล่อเพศผู้จำนวน 6 ตัว ได้รับการสุ่มให้ยาทั้งไซลาซีนและดีโทมิดีนขนาด 1.6 มก./กก.และ 0.03 มก./กก. ตามลำดับ โดยเว้นระยะห่างของยาแต่ละชนิด 14 วัน โดยแต่ละครั้งจะมีการติดตามค่าสัญญาณชีพทุก 5 นาทีจนถึงนาทีที่ 25 วัดอาการหวัตที่นาทีที่ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 และ 30 พร้อมกับวัดระดับการสงบประสาท, การแกว่งของหาง และการหย่อนตัวของอวัยวะเพศ ซึ่งจะติดตามถึงนาทีที่ 60 และวัดระดับการเดินเซที่นาทีที่ 30 ผลการทดลองพบว่า ค่าสัญญาณชีพไม่มีความแตกต่างกัน แต่ไซลาซีนมีผลต่อการสงบประสาทมากกว่าดีโทมิดีนอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยประเมินจากระดับการสงบประสาท อาการหวัต และการหย่อนของอวัยวะเพศ จำนวนของล่อที่แสดงการแกว่งหางยังคงพบได้ตลอดเมื่อได้รับดีโทมิดีน แต่จะไม่ปรากฏเลยเมื่อล่อได้รับไซลาซีนใน 10 นาทีแรก ระดับการเดินเซเมื่อล่อได้รับยาทั้งสองไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามผลของไซลาซีนที่มีต่อระดับของการสงบประสาทเริ่มหมดฤทธิ์เร็วกว่าดีโทมิดีนตั้งแต่หลังจากนาทีที่ 30 โดยสรุปจากผลการทดลอง เมื่อให้ยาสงบประสาททั้งสองชนิดตามขนาดยาที่ระบุในการทดลองนี้ไซลาซีนจะมีประสิทธิภาพในการสงบประสาทมากกว่าดีโทมิดีนแต่ก็จะหมดฤทธิ์เร็วกว่าการเลือกยาสงบประสาททั้งสองชนิดสำหรับล่อจึงขึ้นกับชนิดและระยะเวลาของวิธีการทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาที่สมมูลกันระหว่างไซลาซีนและดีโทมิดีนในล่อซึ่งจะทำให้ใช้ประโยชน์ทางคลินิกจากดีโทมิดีนที่มีการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า โดยเฉพาะในกรณีการควบคุมล่อสำหรับหัตถการที่ซับซ้อนและใช้เวลานาน **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(3): 225-235**

คำสำคัญ : ไซลาซีน, ดีโทมิดีน, สงบประสาท, ล่อ

ติดต่อสำหรับบทความได้ที่ : ศิริพร เพียรสุขมณี ภาควิชาคลินิกสัตว์เล็กและสัตว์ป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหิยะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100 โทร 053-948082 : E-mail addresses: ajuly13cmu@gmail.com ได้รับบทความวันที่ 28 ธันวาคม 2555

บทนำ

ล่อ (*Equus mulus*) เกิดจากการผสมข้ามสายพันธุ์ระหว่างม้า (*Equus ferus caballus*) กับลา (*Equus asinus*) เป็นสัตว์กินพืชในตระกูล Equidae ที่มีลักษณะแข็งแรง ปราดเปรียว ฉลาด และเรียนรู้เร็ว การควบคุมบังคับล่อมักจะกระทำได้ยากกว่าม้า และยากยิ่งขึ้นหากล่อยังไม่ได้รับการฝึกให้ปฏิบัติตามคำสั่ง ซึ่งบ่อยครั้งจำเป็นจะต้องใช้ยาสงบประสาท (sedative drug) เป็นการควบคุมทางเคมีนอกเหนือไปจากการควบคุมทางกายภาพ ยาสงบประสาทเป็นยาที่มีผลทำให้ผ่อนคลาย สงบ ช่วยบรรเทาอาการวิตกกังวลหรือความเครียด ความหงุดหงิดรวมถึงความตื่นตื้น (มาริชคักร์, 2552) กลุ่มยาสงบประสาทที่นิยมใช้กันมากในทางคลินิกสำหรับม้าคือกลุ่ม alpha2-adrenergic agonist (England, et al., 1996) โดยตัวที่นิยมใช้กันมากที่สุดในประเทศไทยคือคือไซลาซีน (xylazine) และดีโทมิดีน (detomidine) แต่สำหรับล่อพบเพียงข้อมูลการใช้ไซลาซีน ซึ่งมีงานวิจัยที่นำเสนอว่าจะต้องใช้ขนาดยาที่มากกว่าม้าถึง 50% จึงจะมีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดให้อยู่ในระดับที่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพเพียงพอต่อการสงบประสาท และระยะเวลาของการออกฤทธิ์ก็สั้นกว่าม้า (Matthews, N.S. et al., 2002)

ดีโทมิดีนมีความจำเพาะต่อการจับ alpha2-adrenergic receptors มากกว่าไซลาซีน (Virtanen, et al., 1985) การออกฤทธิ์ของดีโทมิดีนในม้านั้นเร็วกว่าไซลาซีนเมื่อให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ โดยออกฤทธิ์ได้ภายใน 2 นาที และสามารถคงฤทธิ์ได้นาน 30-200 นาที ขึ้นกับขนาดของยา (Clarke, et al., 1988; Rohrbach, et al., 2009) และให้ผลในทางคลินิกสำหรับการควบคุมบังคับที่ดีกว่าไซลาซีน (Dyson, et al., 1987) อย่างไรก็ตาม การใช้ดีโทมิดีนในล่อยังไม่เคยพบรายงานการศึกษามาก่อน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาเปรียบเทียบการออกฤทธิ์สงบประสาทของยาในกลุ่ม alpha2-adrenergic agonist ทั้งสองชนิดในล่อ ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการเลือกใช้ยาสงบประสาทเพื่อการควบคุมบังคับล่อต่อไป

อุปกรณ์และวิธีการ

สัตว์ที่ทำการทดลอง

ล่อที่ใช้ในงานวิจัยเป็นล่อที่เกิดจากการผสมพันธุ์ระหว่างแม่ม้าและพ่อลา ล่อทั้งหมดเป็นล่อเพศผู้ที่ทำหมันแล้ว จำนวน 6 ตัว อายุระหว่าง 2-3 ปี น้ำหนัก 200-250 กิโลกรัม ซึ่งล่อในกลุ่มนี้เคยผ่านการฝึกจับจูงมาแล้ว (ต่างจากล่อเพศเมียซึ่งจะยังไม่ได้ฝึกการจับจูงเนื่องจากไม่ต้องทำหมัน) สัตว์ทดลองทั้งหมดถูกเลี้ยงในระบบเดียวกัน และได้รับอาหารประเภทเดียวกันตลอดการทดลอง จำนวนสัตว์ทดลองคำนวณได้จากโปรแกรม Win Episcopo โดยอ้างอิง AUC (area under the curve) ของกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง sedation score กับ เวลาจากเอกสารอ้างอิงที่ทำการศึกษาในม้า (Rohrbach, et al., 2009) คำนวณแบบ compare difference between mean one-tailed pair t-test ให้ค่า SD = 5 ค่า level confidence 99% ค่า Power 95% ซึ่งผลจากการคำนวณระบุให้ใช้ล่อไม่ต่ำกว่า 5 ตัว ล่อทุกตัวมีสุขภาพโดยทั่วไปสมบูรณ์จากทางกายภาพ และมีค่าโลหิตวิทยาและค่าเคมีคลินิก เช่น Total plasma protein, AST, BUN และ Creatinine อยู่ในระดับปกติ โดยอาศัยค่าอ้างอิงจากม้า และล่อจะถูกคัดออกจากการทดลองหากไม่สามารถควบคุมจับบังคับได้หรือมีปัญหาสุขภาพในระหว่างการทดลอง

ขั้นตอนการทดลอง

ก่อนการทดลอง 1 สัปดาห์ ล่อจะถูกฝึกให้เข้าของบังคับอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง ทุกวัน จนกว่าจะเริ่มการทดลอง โดยอาศัยผู้จับบังคับไม่เกิน 3 คน เพื่อลดปัจจัยที่จะทำให้ล่อตื่นกลัว ก่อนวันทดลองจริง 1 วันจะมีการบันทึกข้อมูลการตรวจร่างกายเพื่อยืนยันความสมบูรณ์ของล่อทุกตัว วัดน้ำหนักโดยสายวัดน้ำหนักของม้า และจับฉลากสุ่มการให้ยาครั้งที่ 1 ระหว่างยาสงบประสาทไซลาซีน (Ilium xylazil-100®; Troy Laboratories Australia Pty. Ltd.; Sydney; Australia ความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ขนาด 1.6 มิลลิกรัมต่อ

กิโกลรัม หรือดีโทมิดีน (Detomo vet injection®; Ceva Animal Health Pty. Ltd.; New South Wales; Australia ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ขนาด 0.03 มิลลิกรัมต่อกิโกลรัม ทางหลอดเลือดดำ (Matthews, N.S., et al., 2005) อย่างละ 3 ตัว

ในวันทำการทดลอง ล่อจะถูกทำการศึกษาที่ละตัวจนครบ 6 ตัว มีการบันทึกภาพวิดีโอที่คัดลอกการทดลองโดยวางกล้องในจุดเดียวกันทุกครั้ง และทำสัญลักษณ์ระยะอ้างอิงไว้ที่เสาของช่องบังคับ ก่อนนำล่อเข้าช่องบังคับจะให้ล่อเดินเป็นเส้นตรงและเดินข้ามสิ่งกีดขวางขนาดความสูงประมาณ 10 เซนติเมตร บันทึกลักษณะการเดินรวมถึงจำนวนเท้าที่สัมผัสสิ่งกีดขวาง เมื่อนำล่อเข้าช่องเรียบร้อยแล้วจะบันทึกพฤติกรรมขณะที่อยู่ในช่องก่อนการให้ยา และพ่นน้ำยาป้องกันแมลงเพื่อลดปัจจัยรบกวนจากแมลงต่างๆ หลังจากนั้นให้ล่อตามที่ได้สุ่มไว้ก่อนหน้าและบันทึกผลหลังการให้ยาโดยที่ผู้ให้ยาและผู้บันทึกผลไม่ทราบว่ายาทີให้เป็นยาชนิดใด (double blind technique) เมื่อเสร็จสิ้นการทดลองในครั้งที่ 1 ล่อจะถูกพักเป็นระยะเวลาไม่ต่ำกว่าสองสัปดาห์และเริ่มกระบวนการทดลองอีกครั้งโดยสลับชนิดของยาสงบประสาทกับการทดลองครั้งที่ 1

การบันทึกผล

ข้อมูลที่อาศัยการประเมินโดยมีเกณฑ์การให้ค่าคะแนนจะถูกประเมินโดยสัตวแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์การทำงานกับม้ามากกว่า 2 ปี จำนวนไม่ต่ำกว่า 3 ท่าน และใช้ค่านิยามเป็นค่ากลาง ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณจะอาศัยการวัดโดยตรง และสำหรับข้อมูลการวัดระดับของหัวล่อจะอาศัยการบันทึกภาพเคลื่อนไหวร่วมกับซอฟต์แวร์ Tracker ver.2.73 ซึ่งใช้สำหรับการวิเคราะห์ภาพเคลื่อนไหวที่บันทึกด้วยระบบดิจิทัลในแต่ละจุดเวลาที่ต้องการ โดยการบันทึกผลการทดลองประกอบไปด้วย

1. *ค่าสัญญาณชีพ (vital signs)* ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate, HR) อัตราการหายใจ (respiratory rate, RR) อัตราการเต้นของชีพจร

(pulse rate, PR) และเสียงการทำงานของลำไส้ (gut sound) โดยบันทึกที่เวลา 0, 5, 15 และ 25 นาที เสียงการทำงานของลำไส้ของล่อแต่ละตัวจะบันทึกเป็นคะแนนรวมทั้ง 4 บริเวณ จากการให้คะแนน 0-4 ในแต่ละบริเวณ

2. *ระดับของอาการซึม (degree of sedation)* แบ่งเป็น 5 ระดับ โดยดัดแปลงมาจากงานวิจัยที่ศึกษาโดย DeRossi R. และคณะ, 2008 (DeRossi, et al., 2008) ที่เวลา 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 นาที และมีมีเกณฑ์การให้ลำดับคะแนนดังนี้

คะแนน 0 (ineffective sedation) = ล่อไม่แสดงอาการสงบประสาท และมีการตอบสนองสนใจสิ่งแวดล้อมตลอดเวลา

คะแนน 1 (very mild sedation) = ล่อแสดงอาการหัวตกลึกน้อย หนึ่งตาเริ่มตก แต่มีการตอบสนองสนใจต่อสิ่งแวดล้อมเป็นระยะๆ สามารถยืนอย่างมั่นคงวางน้ำหนักได้ทั้ง 4 ขา

คะแนน 2 (mild sedation) = ล่อแสดงอาการหัวตกลึกน้อย หนึ่งตาตก แต่ยังสนใจสิ่งแวดล้อมเป็นระยะๆ ยืนไม่มั่นคง โดยอาจแสดงอาการเซ หรือพิงช่องเพื่อพยุงขาหลังแต่ขาหน้ายังคงรับน้ำหนักได้

คะแนน 3 (moderate sedation) = ล่อแสดงอาการหัวตก หนึ่งตาตก โดยริมฝีปาก (muzzle) ต่ำกว่าเข่า ไม่มีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมหรือมีการตอบสนองน้อยมาก มีอาการเซแต่ยังสามารถพยุงตัวเองได้ด้วยขาทั้ง 4 ตลอดเวลา

คะแนน 4 (heavy sedation) = ล่อแสดงอาการหัวตก หนึ่งตาตก โดยริมฝีปาก (muzzle) ต่ำกว่าหัวเข่า ไม่มีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมหรือตอบสนองน้อยมาก และไม่สามารถพยุงตัวเองด้วยขาทั้ง 4 หรือต้องอาศัยการพิงของบังคับ หรือพยายามล้มตัวลงนอน

3. *อาการหัวตก (head ptosis)* เนื่องจากล่อมีความสูงที่แตกต่างกัน อาการหัวตกมากหรือน้อยจึงไม่สามารถ

ใช้การวัดระยะจากหัวถึงพื้นได้โดยตรง ผู้วิจัยจึงใช้ปุ่มกระดูกหัวไหล่ (point of shoulder) ของล่อตัวนั้นๆ เป็นจุดเริ่มต้นของอาการหัวตกโดยให้ค่าเป็น 0 และกำหนดระยะห่างในแนวตั้งจากปุ่มกระดูกหัวไหล่จนถึงระดับของข้อเข่า (Carpal joint) เป็นระยะอ้างอิงเท่ากับ 1 จากนั้นวัดระยะห่างในแนวตั้งของระดับของหางตา (Lateral canthus) กับระดับของปุ่มกระดูกหัวไหล่ โดยให้เป็นค่าติดลบหาระดับของหางตาส่งกว่าระดับของปุ่มกระดูกหัวไหล่ และให้ค่าบวกเมื่อระดับของหางตานั้นต่ำกว่า (รูปภาพที่1) คำนวณเป็นค่าสัมพันธ์กับระยะอ้างอิง โดยหากม้าไม่มีอาการหัวตกค่าจะติดลบหรือเท่ากับศูนย์ และค่าจะเข้าใกล้ 1 มากขึ้นเมื่อมีมีอาการหัวตกมากขึ้น ทั้งนี้จะไม่มีค่าอาการหัวตกที่มากกว่า 1 เนื่องจากม้าจะไม่สามารถทรงตัวได้และจะล้มตัวลงนอน ซึ่งจะบันทึกข้อมูลเป็นเชิงพรรณนาแทน การบันทึกอาการหัวตกกระทำที่นาที่ที่ 1,2,3,4,5,10,15,20,25 และ 30

4. ระดับของอาการเดินเซ (degree of ataxia) วัดที่เวลา 30 นาทีหลังได้รับยาสงบประสาท โดยให้สัตว์ออกจากชองบังคับและเดินเป็นเส้นตรงและเดินข้ามสิ่งกีดขวาง จำนวน 5 รอบ ระดับของอาการเดินเซถูกแบ่งเป็น 6 ระดับ ดังนี้ (ดัดแปลงจาก Grant, 2008; Mama, et al., 2009)

คะแนน 0 (normal) = เดินได้ตรงปกติ สามารถข้ามแท่งกีดขวางได้

คะแนน 1 (minimal ataxia) = เดินตรงได้มากกว่า 5 ก้าวของขาหน้า แล้วค่อยเดินแต่เซยังสามารถข้ามสิ่งกีดขวางได้

คะแนน 2 (mild ataxia) = เดินตรงได้ 1-2 ก้าว แล้วค่อยเดินเซ แต่ยังสามารถรับน้ำหนักขาได้ทั้ง 4 ข้าง และสามารถข้ามสิ่งกีดขวางได้

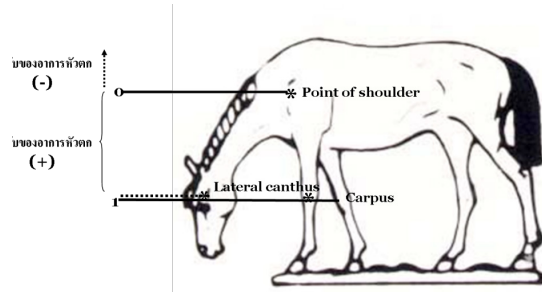
คะแนน 3 (moderate ataxia) = เดินเซอย่างชัดเจนตั้งแต่เริ่มเดิน แต่ไม่ล้มเมื่อเดินเร็ว ข้ามสิ่งกีดขวางได้อย่างลำบาก

คะแนน 4 (very ataxia) = เดินเซมาก ทำท่าจะล้มได้เมื่อเดินเร็ว และไม่สามารถข้ามสิ่งกีดขวางได้

คะแนน 5 (recumbent) = ล้มตัวลง ไม่สามารถรับน้ำหนักทั้ง 4 ขาได้เลย

5. การแกว่งหาง (tail movement) บันทึกว่ามีการแกว่งหรือขยับหางหรือไม่ ในนาที่ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60

6. การหย่อนตัวของอวัยวะเพศ (penile prolapse) บันทึกว่ามีการหย่อนของอวัยวะเพศหรือไม่ในนาที่ที่ 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60



รูปที่ 1 ไต่อะแกรมแสดงการวัดระดับของอาการหัวตกผ่านภาพที่บันทึกได้จากกล้องหลังการให้ยาสงบประสาท เริ่มต้นจากการวัดระยะอ้างอิงระหว่าง point of shoulder ถึง carpus และกำหนดค่าให้เท่ากับ 1 หลังจากนั้นวัดระดับระหว่าง point of shoulder และ lateral canthus เพื่อหาสัดส่วนกับระยะอ้างอิง หากหัวอยู่ต่ำกว่า point of shoulder จะให้ค่าเป็นลบและหากหัวอยู่สูงกว่าจะให้ค่าเป็นบวก

การวิเคราะห์ทางสถิติ

เปรียบเทียบข้อมูลต่างๆระหว่างกลุ่มล่อที่ได้รับไซลาซีนและติโหมติน โดยใช้สถิติดังต่อไปนี้

1. สัญญาณชีพ (vital signs) ระดับของอาการหัวตก (head ptosis) ระดับการสงบประสาท (degree of sedation) และระดับของการเดินเซ (degree of ataxia) ใช้วิธีการสร้างสมการเส้นตรงโดยนัยทั่วไปที่มีการวัดซ้ำของข้อมูล (Generalized linear mixed model with repeated measurement)

2. เปรียบเทียบการแกว่งหาง และอาการหย่อนของอวัยวะเพศ ใช้วิธี ANOVA ที่มีการปรับในกรณีที่ประชากรกระจายตัวแบบไม่ปกติ (Permutation test)

ผลการทดลอง

ข้อมูลเบื้องต้นของตัวล่อ

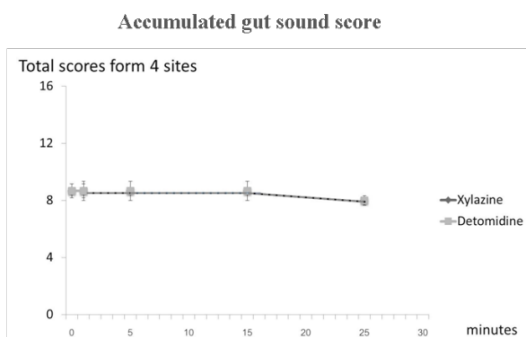
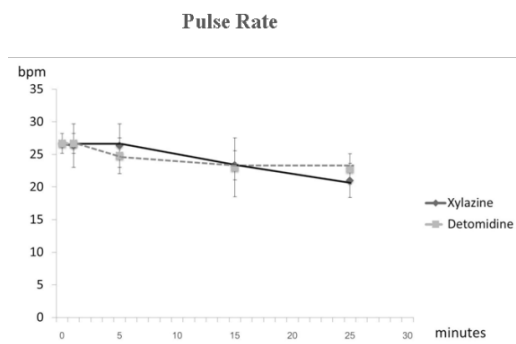
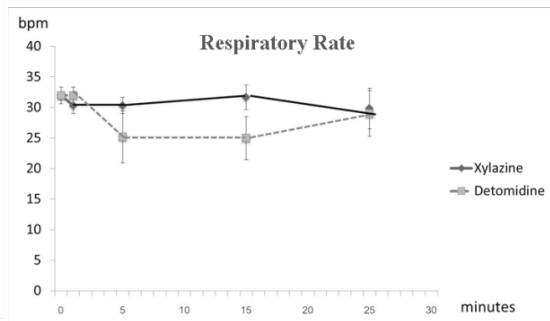
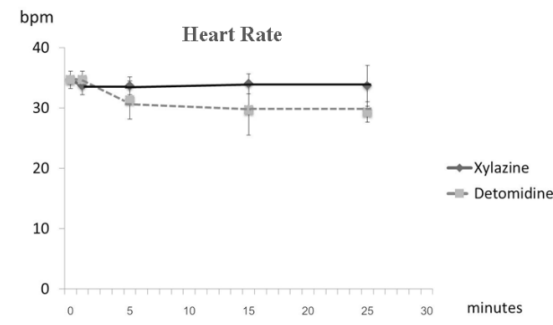
ล่อเพศผู้ 6 ตัวที่ผ่านการทำหมันทั้งหมดที่ถูกคัดเลือกเข้าการทดลองมีอายุเฉลี่ย 24 ± 3 เดือน และมีน้ำหนักเฉลี่ยอยู่ที่ 223.5 ± 18.61 กิโลกรัม ล่อทุกตัวมีความคุ้นชินกับการเข้าช่องเป็นอย่างดี ไม่ขัดชินหรือแสดงอาการตื่นเต้นขณะที่น่าเข้าช่อง

คำสัญญาณชีพ

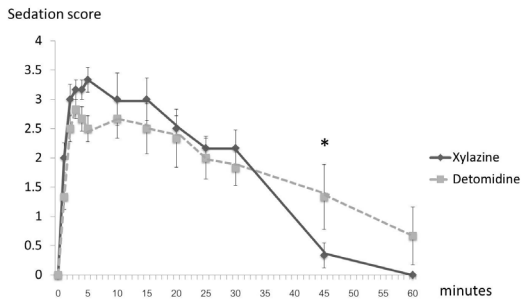
จากผลการทดลองแสดงถึงแนวโน้มที่ลดลงของคำสัญญาณชีพเพียงเล็กน้อยหรือไม่เปลี่ยนแปลงเลยหลังจากที่ได้รับยาสงบประสาททั้งสองตัว (รูปที่ 2) และผลต่อสัญญาณชีพในล่อที่ได้รับยาดีโทมิดีนและไซลาซีนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เป็นที่น่าสนใจว่ามีล่อหนึ่งตัวที่ปรากฏเสียง murmur จากการฟังผ่านหูฟังทางการแพทย์อย่างชัดเจนหลังจากได้รับยาดีโทมิดีน และเสียงนี้ก็หายไปเมื่อเสร็จสิ้นการทดลอง

ระดับของอาการซึม

รูปที่ 3 แสดงถึงระดับของอาการซึมภายหลังจากได้รับยาสงบประสาททั้ง 2 ชนิดเปรียบเทียบกับกัน จะเห็นได้ว่าคะแนนอาการซึม (sedation score) เพิ่มสูงขึ้นถึงระดับซึมปานกลางถึงหนัก (moderate-heavy sedation) อย่างรวดเร็วภายใน 5 นาทีแรกโดยไซลาซีนมีคะแนนการซึมมากกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ล่อหนึ่งตัวที่ตอบสนองต่อไซลาซีนอย่างมากจนไม่สามารถพยุงตัวขึ้นได้ หลังจาก 5 นาทีผ่านไป ระดับคะแนนจะค่อยๆ ลดลงจนเป็นแนวโน้มที่ใกล้เคียงกันมากจนกระทั่งหลังจากนาทีที่ 30 ไซลาซีนได้หมดฤทธิ์ลงอย่างรวดเร็วแต่ดีโทมิดีนยังคงมีฤทธิ์ให้เกิดอาการซึมในระดับอ่อนถึงอ่อนมาก (mild-very mild sedation) ซึ่งความแตกต่างหลังนาทีที่ 30 นี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปที่ 2 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate), อัตราการเต้นของชีพจร (pulse rate), อัตราการหายใจ (respiratory rate) และผลรวมของระดับความดังของลำไส้ทั้ง 4 ด้าน (accumulated gut sound score) ภายหลังจากได้รับไซลาซีน (เส้นทึบสีดำ) และดีโทมิดีน (เส้นประสีเทา) ตั้งแต่ที่นาทีที่ 0 ถึง นาทีที่ 25



รูปที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของระดับอาการสงบประสาท (sedation score) ระหว่างภายหลังการได้รับไซลาซีน (เส้นทึบสีดำ) และติโหมติติน (เส้นประสีเทา) ตั้งแต่นาทีที่ 1 ถึง 60 หลังได้รับยาสงบประสาท (* $p < 0.05$)

อาการหวัตค

อาการตกหัวตคนอกจากจะเป็นสิ่งบ่งบอกอย่างหนึ่งถึงอาการซึมหลังได้รับยาสงบประสาท ยังมีประโยชน์สำหรับการควบคุมล่อเพื่อหัตถการในบริเวณหัว ผลการทดลองพบความแตกต่างของระดับอาการหวัตคระหว่างยาทั้งสองชนิดอย่างเห็นได้ชัด (รูปที่ 4) โดยที่ไซลาซีนมีผลให้ม้าหวัตคมากกว่าติโหมติตินอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ตลอดการบันทึกข้อมูลตั้งแต่นาทีที่ 1 จนถึงนาทีที่ 30 และแนวโน้มของระดับการหวัตคก็สอดคล้องกับผลการวัดระดับของอาการซึม โดยล่อจะก้มหัวลงต่ำที่สุดในช่วง 5 นาทีแรก หลังจากนั้นล่อจะค่อยๆสามารถยกหัวขึ้นได้เป็นลำดับ

ระดับของอาการเดินเซ

ในนาทีที่ 30 หลังได้รับยาสงบประสาท ยายังคงมีฤทธิ์ทำให้ล่อมีอาการเดินเซเมื่อเดินออกจากของบังคับ โดยระดับคะแนนอาการเดินเซเมื่อล่อได้รับติโหมติตินจะสูงกว่าไซลาซีนเล็กน้อย (รูปที่ 5) แต่ยังคงอยู่ไม่เกินระดับอ่อน (mild ataxia) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

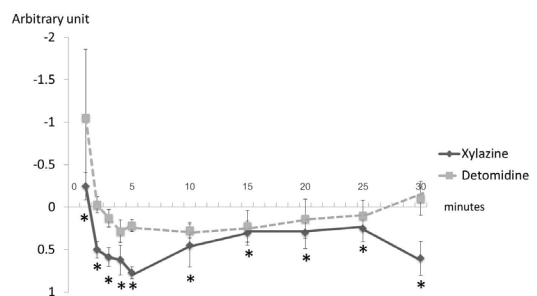
การแกว่งของหาง

ยาสงบประสาทมีผลให้สัตว์ลดการขยับเคลื่อนไหวส่วนต่างๆของร่างกาย รวมถึงการแกว่งหางด้วยรูปที่ 6 แสดงถึงจำนวนร้อยละของล่อที่ไม่แสดงอาการแกว่งหาง

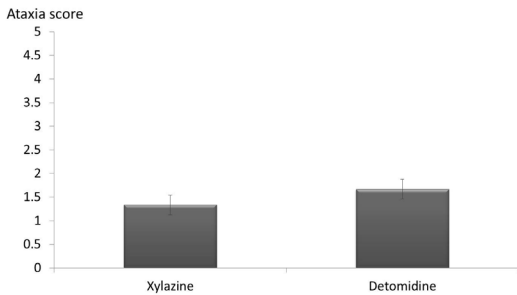
หลังได้รับยาทั้งสองชนิด พบว่าเมื่อล่อได้รับไซลาซีนในช่วง 5 นาทีแรก ล่อทุกตัวแทบจะไม่แสดงอาการแกว่งหางเลย แต่หลังจากนั้นจำนวนดังกล่าวก็ค่อยๆลดลง ในขณะที่ร้อยละของล่อที่ไม่แสดงอาการแกว่งหางหลังได้รับยาติโหมติตินกลับไม่มีแนวโน้มที่แตกต่างกันใดๆ อย่างไรก็ตามความแตกต่างที่เห็นได้นี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การหย่อนของอวัยวะเพศ

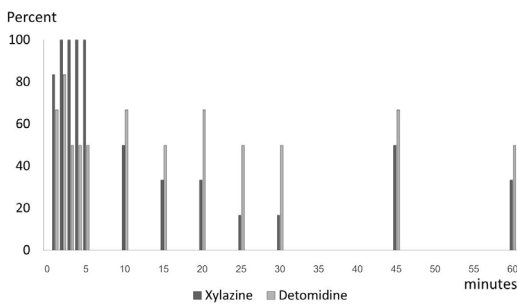
สัตว์ตระกูลม้าเพศผู้ที่ได้รับยาสงบประสาทประเภท alpha2-adrenergic agonist มักจะมีอาการหย่อนของอวัยวะเพศ (penis) ออกมานอกถุงหุ้มอวัยวะเพศ (prepuce) (Muir, et al., 2009) ผลการทดลอง (รูปที่ 7) พบว่า ล่อทุกตัวเมื่อได้รับไซลาซีนจะแสดงอาการหย่อนของอวัยวะเพศ และอาการนี้จะคงอยู่นานตลอดการทดลอง 60 นาที แต่เมื่อให้ยาติโหมติตินแกล่อจะมีล่อเพียงประมาณ 70% เท่านั้นที่แสดงอาการดังกล่าว และจำนวนค่อยๆลดลง จนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ตั้งแต่นาทีที่ 25 เป็นต้นไป และเหลือล่อเพียงประมาณ 16 % ที่ยังมีอาการหย่อนของอวัยวะเพศเมื่อสิ้นสุดการทดลองในนาทีที่ 60



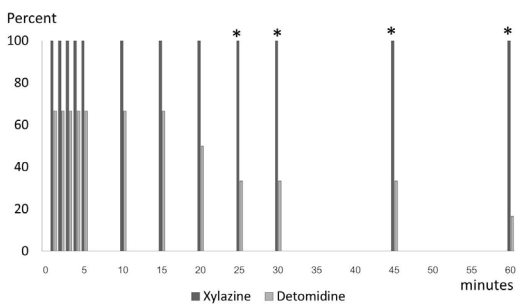
รูปที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและความคลาดเคลื่อนมาตรฐานระดับตคของหัว (head ptosis) ระหว่างภายหลังการได้รับไซลาซีน (เส้นทึบสีดำ) และติโหมติติน (เส้นประสีเทา) ตั้งแต่นาทีที่ 1 ถึง 30 หลังได้รับยาสงบประสาท (* $p < 0.05$) (ข้อสังเกต: แสดงค่าแกน Y แบบกลับด้าน)



รูปที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของคะแนนระดับการเดินเซ (ataxia score) ภายหลังจากได้รับไซลาซีน และดีโทมิดีน 30 นาที



รูปที่ 6 เปรียบเทียบร้อยละของล่อที่มีการแหว่งทางหลังจากได้รับไซลาซีน (แท่งสีดำ) และดีโทมิดีน(แท่งสีเทา) ตั้งแต่นาทีที่ 1-60



รูปที่ 7 เปรียบเทียบร้อยละของล่อที่มีอาการหย่อนของอวัยวะเพศ (penile prolapse) หลังจากได้รับไซลาซีน (แท่งสีดำ) และดีโทมิดีน (แท่งสีเทา) ตั้งแต่นาทีที่ 1-60 (* p<0.05)

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

การควบคุมบังคับล่อมีความจำเป็นเฉกเช่นเดียวกับการควบคุมบังคับม้าซึ่งสามารถกระทำได้ทั้งทางกายภาพและทางเคมี หากแต่ข้อมูลเพื่อการควบคุมล่อโดยวิธีทางเคมีมีอยู่น้อยมาก จากประสบการณ์ของผู้วิจัยในการใช้ไซลาซีนในขนาดที่มีการแนะนำไว้ก่อนหน้านี้เพื่อใช้ในล่อพบว่าให้ผลดีในระดับหนึ่ง แต่บ่อยครั้งก็ไม่เพียงพอที่จะควบคุมล่อสำหรับเหตุการณ์ที่มีความซับซ้อนและใช้เวลานาน ในขณะที่ดีโทมิดีนอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยลดข้อจำกัดดังกล่าว ด้วยคุณสมบัติที่สามารถออกฤทธิ์ที่จำเพาะและยาวนานกว่า (Clarke, et al., 1988; England, et al., 1996; Rohrbach, et al., 2009) จึงเกิดความสนใจที่จะทำการทดลองเปรียบเทียบ การออกฤทธิ์ระหว่างไซลาซีนและดีโทมิดีนในล่อโดยอาศัยการอ้างอิงขนาดยาสูงสุดของยาทั้งสองที่แนะนำไว้ใช้สำหรับล่อ (Muir, et al., 2009)

ล่อเป็นสัตว์ที่มีความปราดเปรียวและฉลาด การตอบสนองต่อสิ่งเร้าของล่อแต่ละตัวมีความแตกต่างกันโดยธรรมชาติ อย่างไรก็ตาม การทดลองนี้ได้พยายามกำจัดอาการตื่นกลัวของล่อจากการจับบังคับเข้าของด้วยการนำล่อฝักเข้าของเป็นประจำก่อนการทดลองเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เพื่อให้ล่อเคยชินกับสภาพแวดล้อมระหว่างการศึกษาวิจัยให้มากที่สุด ซึ่งพบว่าวิธีการดังกล่าวสามารถลดอาการตื่นกลัว และชัดเจนได้เป็นอย่างดีไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

alpha2-adrenergic agonists ออกฤทธิ์เมื่อจับกับตัวรับชนิด alpha2-adrenergic (alpha2-adrenergic receptors) ซึ่งสามารถพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ผลของยากลุ่มนี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจะทำให้ความดันโลหิตต่ำลง และหัวใจเต้นช้าลง (Buhl, et al., 2007; Clarke, et al., 1986; England, et al., 1992; Sarazan, et al., 1989) แต่ผลการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจล่อจากการทดลองนี้มีน้อยมาก และไม่มีความสำคัญทางสถิติระหว่างชนิดของยา ส่วนการวัดความดันโลหิตไม่อาจกระทำได้ในการทดลองนี้เนื่องจากเครื่องมือที่ใช้วัดอาจกลายเป็นสิ่งเร้าทำให้ล่อตื่นตกใจ

กล่าวได้ มีรายงานว่ายานในกลุ่มนี้อาจก่อให้เกิด sinoatrial หรือ atrioventricular block ที่หัวใจ (Buhl, et al., 2007; Dyson, et al., 1987) แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าการทดลองนี้ไม่สามารถระบุลักษณะการเต้นของหัวใจได้ เนื่องจากไม่สามารถบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจในขณะที่ล่อไม่ได้อยู่ภายใต้ฤทธิ์ยาสงบ จึงไม่สามารถกล่าวได้ว่ามีลักษณะผิดปกติดังกล่าวเกิดขึ้นหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยพบ murmur ผ่านการฟังด้วยหูฟังทางการแพทย์ ในล่อตัวหนึ่งที่ได้รับดีโทมิดีน ซึ่งก่อนหน้านี้ก็เคยมีรายงานพบลักษณะนี้ในม้าเช่นกัน โดยรายงานดังกล่าวระบุว่า detomidine มีผลทำให้เกิด pulmonary regurgitation เพิ่มขึ้นจากการตรวจด้วย echo cardiograph (Buhl, et al., 2007) ซึ่งเป็นไปได้ว่าล่อตัวนี้อาจเกิดลักษณะเช่นเดียวกันซึ่งควรจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติมถึงสาเหตุต่อไป นอกจากนี้ในรายงานฉบับดังกล่าวได้ให้ข้อเสนอแนะว่าไม่ควรใช้ดีโทมิดีนสำหรับการควบคุมม้าที่จะต้องได้รับการตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือด จากข้อสังเกตแบบเดียวกันที่พบในล่อ จึงอาจจะต้องหลีกเลี่ยงการใช้ดีโทมิดีนกับล่อที่ต้องได้รับการตรวจระบบดังกล่าวเช่นกัน

alpha2-adrenergic agonists ยังออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomous nervous system: ANS) เช่น ลดการเคลื่อนที่ของกระเพาะอาหารและลำไส้ (Zullian, et al., 2011) ซึ่งอาจทำให้ม้าเสี่ยงต่อการเกิดอาการเสียดท้องในม้าได้ แต่ผลการทดลองนี้ในล่อไม่พบผลของยาดังกล่าวต่อการเปลี่ยนแปลงของเสียงการทำงานของลำไส้ (gut sound) ทั้ง 4 ตำแหน่ง

การออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) เกิดขึ้นจากการระงับการหลั่งสารสื่อประสาทชนิด norepinephrine ไปยังไขสันหลัง มีผลให้กล้ามเนื้อคลายตัวซึ่งเป็นผลให้เกิดอาการหัวตกหนังตาตก ริมฝีปากหย่อน อวัยวะเพศหย่อนตัว กล้ามเนื้อโดยทั่วไปอ่อนแรง เดินเซ เป็นต้น นอกจากนี้ทำให้เกิดอาการง่วงซึม ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม (England, et al., 1996) อาการเหล่านี้ถูกนำมารวบรวมและสร้างเป็นค่าลำดับคะแนนเพื่อนำมาประเมินความรุนแรงมากน้อย

ของระดับการซึม (DeRossi, et al., 2008; Mama, et al., 2009) แม้ว่าทั้งไซลาซีนและดีโทมิดีนจะสามารถทำให้ล่อมีอาการซึมได้ในระดับปานกลางถึงหนัก (moderate – heavy sedation) แต่ไซลาซีน กลับให้ระดับคะแนนการซึมที่สูงกว่า ระดับของอาการหัวตกมากกว่า และมีจำนวนล่อที่เกิดอาการหย่อนของอวัยวะเพศ และไม่แกว่งหางมากกว่าดีโทมิดีน ซึ่งดูเหมือนไม่สอดคล้องกับรายงานการศึกษาในม้าที่ระบุว่าดีโทมิดีนให้ผลของการสงบประสาทที่หนักกว่าไซลาซีน (Dyson, et al., 1987) แต่การทดลองดังกล่าวใช้ดีโทมิดีนที่ขนาด 0.03 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดเดียวกันกับขนาดที่ผู้วิจัยใช้ในล่อ ในขณะที่ใช้ไซลาซีนที่ขนาดสำหรับม้าคือ 1.1 มก./กก. (Dyson, et al., 1987) ซึ่งน้อยกว่าที่ใช้ในการทดลองในล่อนี้ จึงยากที่จะกล่าวว่ายานชนิดใดให้ผลสงบประสาทที่หนักกว่ากันอย่างแท้จริง เนื่องจากขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ด้วย และควรจะมีการศึกษาถึงขนาดยาที่สมมูลกันสำหรับใช้ในล่อต่อไป ทั้งนี้ทั้งนั้นจากการทดลองพบว่ายาทั้งสองก็สามารถควบคุมล่อได้เป็นที่น่าพอใจ และผลที่เกิดขึ้นในม้าหลังจาก 20 นาทีก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการทดลองในล่อนี้ โดยที่ดีโทมิดีนมีการออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่าไซลาซีนซึ่งประเมินได้จากระดับคะแนนการสงบประสาท (Dyson, et al., 1987) ซึ่งน่าจะเป็นข้อดีสำหรับการควบคุมล่อเพื่อหัตถการที่ต้องอาศัยระยะเวลา เช่นการตกแต่งบาดแผลขนาดใหญ่ หรือการตัดแต่งกีบ เป็นต้น

อาการการหัวตกเป็นผลจากยาสงบประสาที่มีประโยชน์ในทางคลินิกสำหรับหัตถการที่ต้องการควบคุมหัวสัตว์ให้หัวอยู่ต่ำลงเพื่อความสะดวกในการทำงานและความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานและตัวสัตว์ เทคนิคการประเมินอาการหัวตก จากรายงานการทดลองที่ผ่านมา อาศัยการวัดความเปลี่ยนแปลงของระยะความสูงตั้งแต่คางถึงพื้น (Mama, et al., 2009) แต่วิธีการดังกล่าวมีข้อเสียตรงที่ไม่สามารถกำหนดความสูงของสัตว์ที่ร่วมการทดลองได้ ซึ่งจะเป็นผลให้ค่าระดับความสูงของหัวมีความแตกต่างกันตั้งแต่ยังไม่เริ่มทดลอง การทดลองในครั้งนี้จึงได้ประเมินอาการหัวตกโดยอาศัยระยะระหว่าง

หัวไหล่ (head of shoulder) จนถึงข้อเข่า (carpal joint) เป็นค่าอ้างอิงของล่อแต่ละตัว และนำระยะห่างระหว่างหางตา (lateral canthus) จนถึงหัวไหล่ (head of shoulder) ของล่อแต่ละตัว หลังจากได้รับยาแต่ละชนิด มาคิดเป็นสัดส่วนกับค่าอ้างอิง ซึ่งทำให้การประเมินอาการหัวตกสามารถเปรียบเทียบกันได้ในกลุ่มล่อที่ร่วมการทดลอง จากผลการทดลองพบว่า การวัดระดับอาการหัวตกดังกล่าวมีความสัมพันธ์เป็นไปในทางเดียวกันกับคะแนนระดับการสงบประสาท ซึ่งอาจจะสามารถนำไปใช้เป็นค่าเชิงปริมาณที่ระบุความรุนแรงของการสงบประสาทได้สำหรับงานวิจัยต่อไป

อาการเดินเซจากยาทั้งสองชนิดอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันระบุถึงความบกพร่องในการควบคุมกล้ามเนื้อขา ซึ่งจะมีผลช่วยลดการขยับขาหนี หรือการเตะในขณะที่ทำหัตถการ อย่างไรก็ตาม ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาที่ต่างกันเพื่อการใช้งานเพื่อหัตถการที่มีความยากง่ายและความรุนแรง ต่างกันในขณะที่ล่อยี่รวมถึงการศึกษาดูถึงการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นบริเวณขา ต่อไป

มีข้อสังเกตที่ได้พบขณะทดลอง ซึ่งแม้ว่าล่อที่ถูกคัดเลือกเข้าการทดลองมีความแตกต่างกันน้อยมาก ทั้งในด้านกายภาพ สรีรวิทยา และการเลี้ยงดู แต่ก็พบว่าบางตัวที่มีการตอบสนองต่อยาสงบประสาทในกลุ่มนี้ได้มากกว่าล่อตัวอื่นๆ ถึงขนาดที่ล้มลงไปนอน หรือพบลักษณะเสียงหัวใจผิดปกติ แต่อาการดังกล่าวค่อยๆ ลดระดับลงตามช่วงเวลาและกลับสู่ภาวะปกติหลังจากหมดฤทธิ์ยา ข้อสังเกตเหล่านี้จึงเป็นข้อพึงระมัดระวังในการใช้ยากลุ่ม alpha-2 adrenergic agonist กับล่อ และควรจะต้องมีการเตรียม antidote สำหรับยากลุ่มนี้ไว้เสมอ เพื่อป้องกันอันตรายจากการตอบสนองต่อยาที่ไวเกินกว่าที่คาด ซึ่งมักจะเป็นลักษณะเฉพาะตัว

โดยสรุป การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่า ขนาดยาของไซลาซีนที่ 1.6 มก./กก. และดีโทมิดีน 0.03 มก./กก. สามารถนำมาใช้ควบคุมล่อได้ โดยไซลาซีนให้ผลการสงบประสาทโดยรวม มากกว่าดีโทมิดีนอย่างชัดเจน แต่ผลดังกล่าวจะลดลงเร็วกว่าดีโทมิดีน การเลือกใช้ยาทั้ง

สองในทางคลินิกจึงอาจมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของหัตถการและระยะเวลาที่ต้องใช้ อย่างไรก็ตามขนาดยาดีโทมิดีนที่มีผลสมมูลกับไซลาซีนสำหรับล่อเป็นสิ่ง ที่ควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการใช้ยาชนิดนี้ให้มีประสิทธิภาพได้เท่ากับไซลาซีน นอกจากนี้ควรมีความระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ในล่อเนื่องจากอาจพบการตอบสนองต่อยาที่ไวกว่าปกติได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความรู้จาก กองการสัตว์และเกษตรกรรมที่ 3 กรมการสัตว์ทหารบก ที่ให้ความเอื้อเฟื้อในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างสำหรับการทดลอง และอำนวยความสะดวกตลอดการปฏิบัติงานเป็นอย่างดี คณาจารย์คลินิกม้า ภาควิชาคลินิกสัตว์เลี้ยง และสัตวป่า คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ทุกท่านที่ร่วมให้คำแนะนำประเมินล่อก่อน และหลังได้รับยาสงบประสาท อ.สพ.ญ.ดร.กรรณิการ์ ณ ลำปาง และอ.น.สพ.ดร.วีระศักดิ์ ปัญญาพรวิทยา ผู้ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติ และคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณ

เอกสารอ้างอิง

- มาริชค์กร์ กัลล์ประวิทย์. การวางยาสลบสัตว์ (พิมพ์ครั้งที่ 3 ed.): กรุงเทพฯ : ภาควิชาสัตวศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2552.
- Buhl, R., Ersboll, A. K., Larsen, N. H., Eriksen, L., & Koch, J. (2007). The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Vet Anaesth Analg*, 34(1), 1-8.
- Clarke, K. W., & Paton, B. S. (1988). Combined use of detomidine with opiates in the horse. *Equine Vet J*, 20(5), 331-334.
- Clarke, K. W., & Taylor, P. M. (1986). Detomidine: a new sedative for horses. *Equine Vet J*, 18(5), 366-370.
- DeRossi, R., Medeiros Jr, U., de Almeida, R. G., Righetto, F. R., & Frazilio, F. O. (2008). Meperidine prolongs lidocaine caudal epidural anaesthesia in the horse. *Veterinary Journal*, 178(2), 294-297.

- Dyson, D. H., Pascoe, P. J., Viei, I., Staempfli, H., Baird, J. D., & Stevenson, E. (1987). Comparison of detomidine hydrochloride, xylazine, and xylazine plus morphine in horses: a double blind study. *Equine Vet Sci*, 7, 211-215.
- England, G. C., & Clarke, K. W. (1996). Alpha 2 adrenoceptor agonists in the horse--a review. *Br Vet J*, 152(6), 641-657.
- England, G. C., Clarke, K. W., & Goossens, L. (1992). A comparison of the sedative effects of three alpha 2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther*, 15(2), 194-201.
- Grant, B. (2008). Equine Wobbler Syndrome. Retrieved 13 Sep, 2010, from http://www.equinewobblers.com/Diagnostics/Neurological_Examination.htm
- Mama, K. R., Grimsrud, K., Snell, T., & Stanley, S. (2009). Plasma concentrations, behavioural and physiological effects following intravenous and intramuscular detomidine in horses. *Equine Veterinary Journal*, 41(8), 772-777.
- Matthews, N. S., & Taylor, T. S. (2002). Anesthesia of donkeys and mules: How they differ from horses. 48, 110-112
- Matthews, N. S., Taylor, T. S., & Hartsfield, S. M. (2005). Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Vet Educ*, 15(S7), 102-107.
- Muir, W., W., & Hubbell, J., A.E. (Eds.). (2009). *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy* (2nd ed.). United States of America: Saunders Elsevier.
- Rohrbach, H., Korpivaara, T., Schatzmann, U., & Spadavecchia, C. (2009). Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Vet Anaesth Analg*, 36(4), 384-395.
- Sarazan, R. D., Starke, W. A., Krause, G. F., & Garner, H. E. (1989). Cardiovascular effects of detomidine, a new alpha 2-adrenoceptor agonist, in the conscious pony. *J Vet Pharmacol Ther*, 12(4), 378-388.
- Virtanen, R., & MacDonald, E. (1985). Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some alpha 2-adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. *Eur J Pharmacol*, 115(2-3), 277-284.
- Zullian, C., Menozzi, A., Pozzoli, C., Poli, E., & Bertini, S. (2011). Effects of alpha2-adrenergic drugs on small intestinal motility in the horse: an in vitro study. *Vet J*, 187(3), 342-346.