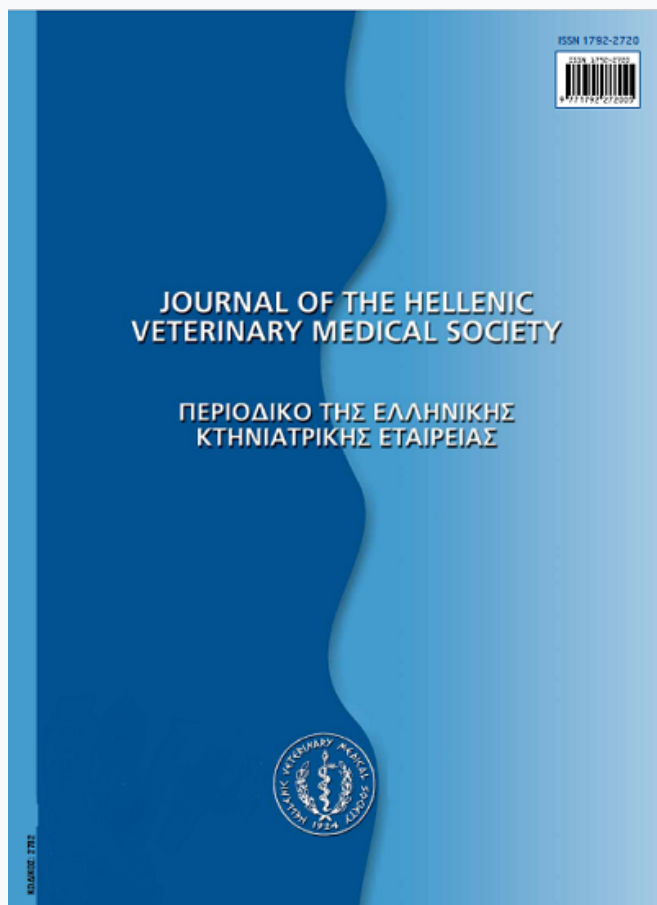


## Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 57, No 2 (2006)



### Seizure activity after xylazine administration in a horse

I. SAVVAS (Ι. ΣΑΒΒΑΣ)

doi: [10.12681/jhvms.15014](https://doi.org/10.12681/jhvms.15014)

#### To cite this article:

SAVVAS (Ι. ΣΑΒΒΑΣ) Ι. (2017). Seizure activity after xylazine administration in a horse. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 57(2), 116–121. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15014>

## Επιληπτικές κρίσεις ύστερα από χορήγηση ξυλαζίνης σε ίππο

Ι. Σάββας

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Δύστροπος επιβήτορας, που προσκομίστηκε για ορχεκτομή, εμφάνισε έντονο στρες κατά την προσπάθεια συγκράτησής του για την τοποθέτηση σφαγνυδικού καθετήρα. Η χορήγηση ξυλαζίνης ενδοφλέβια κατευθείαν από τη σύριγγα προκάλεσε την κατάρρευση του ζώου και την ανάπτυξη επιληπτικής κρίσης. Η κατάσταση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τη χορήγηση ακετυλοπρομαζίνης και υγρών ενδοφλεβίως. Η επιληπτική κρίση λύθηκε μέσα σε δύο περίπου λεπτά. Περίπου 90 λεπτά μετά την πώση του το ζώο στάθηκε όρθιο. Δεν διαπιστώθηκε ένδειξη σπασμοειδούς αιματώματος στην περιοχή της έγχυσης της ξυλαζίνης. Η επέμβαση έγινε 8 ημέρες μετά το επεισόδιο, χωρίς επιπλοκές. Η ξυλαζίνη σε καταστάσεις στρες μπορεί να διεγείρει περισσότερο τους  $\alpha_1$ - και λιγότερο τους  $\alpha_2$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα τη διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επίσης, υπάρχει η πιθανότητα η ξυλαζίνη να ευαισθητοποιήσει το μυοκάρδιο στις ενδογενείς κατεχολαμίνες, με αποτέλεσμα τις καρδιακές αρρυθμίες και την εγκεφαλική υποξία. Η χρήση της ξυλαζίνης σε στρεσοαρισμένα ζώα μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Λέξεις ευρετηρίασης:** ίππος, ξυλαζίνη, επιληπτικές κρίσεις

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ξυλαζίνη θεωρείται γενικά ως ένα αξιόπιστο και ασφαλές φάρμακο για την ηρέμηση και προνάρκωση πολλών ειδών ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ίππων. Ωστόσο, ο επιθυμητός βαθμός ηρέμησης δεν είναι πάντα εφικτός, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που προϋπάρχουν στρες, φόβος, διέγερση ή κάποια επώδυνη κατάσταση του ζώου. Επιληπτικές και λιποθυμικές κρίσεις έχουν περιγραφεί σε ίππους, ύστερα από ενδοαρτηριακή έγχυση ή από ενδοφλέβια χορήγηση υπερδοσίας ξυλαζίνης. Πιστεύεται ότι κάποιες από τις αναφερόμενες περιπτώσεις ενδοαρτηριακής έγχυσης είναι στην πραγματικότητα ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου ύστερα από ενδοφλέβια έγχυσή του (Thurmon et al. 1996, Hall et al. 2001).

## Seizure activity after xylazine administration in a horse

Savvas I.

**ABSTRACT.** A vicious stallion, schedule for castration, became very stressed during the attempts to place a jugular catheter. Finally, xylazine was injected directly from the syringe into the jugular vein and immediately the animal fell down and developed seizures. Acepromazine and fluids were administered to successfully treat the condition. No evidence of haematoma formation was noticed. Xylazine in stressed animals may activate  $\alpha_1$ -adrenoceptors, resulting to central neural system excitement and seizures. Moreover, xylazine may have sensitized the myocardium to endogenous catecholamines, resulting to cardiac arrhythmias, cerebral hypoxia and seizures. Xylazine administration in stressed animals may increase the incidence of adverse reactions.

**Key words:** horse, xylazine, seizures

## INTRODUCTION

Xylazine is known to be a generally reliable and safe sedative and premedicant in a wide variety of animals, including horses. However, desirable degree of sedation may not be achieved because of pre-existing stress, fear, excitement or pain. Seizures followed by collapse have been reported in horses, probably after intracarotid administration or an overdose given intravenously. It is believed that a few of the "intraarterial cases" may have been true drug reactions (Thurmon et al. 1996, Hall et al. 2001).

## The case

A 3-year old Thoroughbred stallion, weighing 520 kg, was submitted to the Companion Animal Clinic for

Κλινική των Ζώων Συντροφιάς, Τομέας Κλινικών, Κτηνιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Στ. Βουτυρά 11, 546 27 Θεσσαλονίκη

Ημερομηνία υποβολής: 30.01.2006  
Ημερομηνία εγκρίσεως: 07.06.2006

Companion Animal Clinic, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, St. Voutyra 11, GR-546 27 Thessaloniki, Greece

Submission date: 30.01.2006  
Approval date: 07.06.2006



## Περιγραφή περιστατικού

Επιβήτορας, 3 ετών, φυλής Thoroughbred, βάρους 520 kg, προσκομίστηκε στην Κλινική Ζώων Συντροφιάς για ορχεκτομή. Από το ιστορικό και την κλινική εξέταση προέκυψε ότι το ζώο ήταν υγιές. Η επέμβαση αποφασίστηκε να γίνει υπό γενική αναισθησία με τη χρήση ξυλαζίνης και κεταμίνης. Το ζώο στερήθηκε τροφής για 12 ώρες και η επέμβαση προγραμματίστηκε για τις 10 π.μ. Ο επιβήτορας ήταν ιδιαίτερα δύστροπος και η εισαγωγή ενδοφλέβιου καθετήρα στη σφαγίτιδα και η συγκράτηση του ζώου προκαλούσε έντονο στρες. Αν και η ενδοδεσμική και υποδόρια έγχυση λιδοκαΐνης (Xylocaine inj 2%, Astra Zeneca, Sweden) στην περιοχή του καθετηριασμού ήταν εύκολη, το ζώο αντιδρούσε βίαια σε κάθε προσπάθεια εισαγωγής του καθετήρα. Ύστερα από αρκετές προσπάθειες το ζώο έδειχνε σε κατάσταση έντονου στρες και αφέθηκε σε ήσυχο μέρος για να ηρεμήσει.

Ύστερα από περίπου μία ώρα, έγινε άλλη μία προσπάθεια εισαγωγής του καθετήρα, αλλά χωρίς αποτέλεσμα. Έτσι, αποφασίστηκε ο καθετήρας να εισαχθεί μετά τη χορήγηση του ηρεμιστικού για να αποφευχθεί περαιτέρω διέγερση του ζώου. Δόση ξυλαζίνης (Rompun inj 2%, Bayer, Germany) ίση με 572 mg (1,1 mg/kg), όγκου 28,6 ml, χορηγήθηκε απευθείας στη δεξιά σφαγίτιδα από σύριγγα με βελόνη των 2 ιντσών μεγέθους 19G, μέσα σε περίπου ένα λεπτό. Το ζώο δεν αντέδρασε ιδιαίτερα στην έγχυση, η οποία έγινε με τη χρήση ήπιας συγκράτησής του. Αμέσως μετά το τέλος της έγχυσης, το ζώο άρχισε να ταλαντεύεται, ο μυϊκός τόνος των άκρων αυξήθηκε σημαντικά και τελικά έχασε την ισορροπία του και έπεσε. Αμέσως μετά την πτώση του εμφανίστηκαν γενικευμένες τονικοκλονικές συσπάσεις των μυών με οπισθότονο. Μέσα σε λιγότερο από ένα λεπτό μετά την πτώση του ζώου χορηγήθηκαν 30 mg ακετυλοπρομαζίνης (Calmivet inj 0.5%, Vétoquinol, France) ενδοφλέβια στη δεξιά σφαγίτιδα. Η επιληπτική κρίση σταμάτησε μέσα σε δύο περίπου λεπτά, ενώ παράλληλα άρχισε η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος Lactated Ringer's στη δεξιά σφαγίτιδα, με ρυθμό 40 ml/kg/h. Ο οπισθότονος λύθηκε σε περίπου 10 λεπτά. Για τα επόμενα 30 λεπτά ο επιβήτορας βρισκόταν σε αριστερή πλάγια κατάκλιση, με ελαφρές κινήσεις ποδηλατισμού των πρόσθιων άκρων. Η λειτουργία του κυκλοφορικού ήταν σταθερή (καρδιακή συχνότητα 45, μέση αρτηριακή πίεση 100 mmHg μετρομένη έμμεσα στην κοκκυγική αρτηρία με τη χρήση του Dynamap 1846SX, Criticon, USA). Ωστόσο, η αναπνευστική συχνότητα και ο όγκος αναπνοής ήταν αυξημένοι. Νευρολογικά, διαπιστώθηκε οριζόντιος νυσταγμός και άνοια (dementia). Μία ώρα μετά την πτώση του, το ζώο έκανε τις πρώτες προσπάθειες ανέγερσης. Τελικά στάθηκε σε όρθια θέση 30 λεπτά αργότε-

ρα. There was no evidence of disease from the history and the physical examination revealed no abnormality. The horse was scheduled to be anaesthetized with a standard protocol (xylazine and ketamine). Food was withheld for 12 hours and the operation was to be performed at 10 a.m. The horse was extremely vicious and the insertion of a catheter into a jugular vein was impossible. The application of physical restraint caused severe stress to the animal. Although the intradermal and subcutaneous injection of lidocaine (Xylocaine inj 2%, Astra Zeneca, Sweden) at the site of the venipuncture was easily performed, the horse was straggling violently in every attempt to introduce the catheter. After several attempts, the horse became very excited and he was left in a quiet place to calm.

About one hour later, it was attempted once again to introduce the catheter, yet with no result. So, it was decided that the catheter would be introduced after the administration of a sedative, in order to avoid further excitement of the animal. A dose of 1.1 mg/kg of xylazine (Rompun inj 2%, Bayer, Germany) was drawn into a syringe (572 mg in 28.6 ml). The injection was made directly from the syringe to the right jugular vein with a 2-inch 19G needle, within about one minute. The horse responded well to the injection, i.e. a moderate degree of physical restraint was applied. Just after the injection was finished, the horse started to tremble, the muscle tone of all limbs was significantly increased and he finally lost balance and fell down. Immediately, generalized convulsions with opisthotonus were developed. Within one minute after the collapse of the horse, 30 mg of acepromazine (Calmivet inj 0.5%, Vétoquinol, France) were injected intravenously, in the right jugular vein. Convulsions ceased within 2 minutes and an intravenous infusion of Lactated Ringer's solution started via the right jugular vein, at a rate of 40 ml/kg/h. Opisthotonus lasted for about 10 more minutes and then it resolved. For the next 30 minutes the horse was down, in left lateral recumbency, slightly paddling the forelimbs. Cardiovascular function seemed to be stable (heart rate 45, mean arterial blood pressure 100 mmHg, indirect measurement in coccygeal artery using a Dynamap 1846SX, Criticon, USA). However, respiratory rate and tidal volume (deep breaths) were increased. Neurologically, there was horizontal nystagmus and dementia. One hour after the episode, the horse made the first attempts to stand. He finally stood up after a further 30 minutes. For the next two hours the horse seemed to be normal. The only abnormal sign was the increased respiratory rate (20-25/min). No evidence of haematoma formation was detected in the area of the injection.



ρα. Για τις επόμενες δύο ώρες το ζώο φαινόταν φυσιολογικό. Το μόνο σύμπτωμα ήταν η αυξημένη αναπνευστική συχνότητα (20-25/min). Δεν διαπιστώθηκε καμία ένδειξη σχηματισμού αιματώματος στην περιοχή της έγχυσης της ξυλαζίνης.

Τρεις ώρες μετά το περιστατικό το ζώο έδειχνε φυσιολογικό και διακόπηκε η χορήγηση των υγρών. Κρίθηκε σκόπιμο η επέμβαση να αναβληθεί για 7-10 ημέρες. Την επόμενη ημέρα το ζώο ήταν κλινικά υγιές. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων: αιματοκρίτης 41,2%, λευκοκύτταρα  $7,9 \times 10^9/L$ , αιμοπετάλια  $248 \times 10^9/L$ , ολικές πρωτεΐνες 69 g/L, ουρεϊκό άζωτο 6,3 mmol/L, κρεατινίνη 117  $\mu\text{mol/L}$ , SGOT 302 U/L,  $\gamma\text{GT}$  45 U/L. Για την επόμενη εβδομάδα δεν διαπιστώθηκαν συμπτώματα και το ζώο προγραμματίστηκε να υποβληθεί στην επέμβαση 8 ημέρες μετά το επεισόδιο. Χρησιμοποιήθηκε το ίδιο αναισθητικό πρωτόκολλο: ξυλαζίνη 1,1 mg/kg ενδοφλέβια και κεταμίνη (Imalgene inj 10%, Merial, France) 2,2 mg/kg ενδοφλέβια. Αυτή τη φορά ο καθετήρας τοποθετήθηκε εύκολα στη σφαγίτιδα πριν από τη χορήγηση των φαρμάκων. Η όλη αναισθητική διαδικασία (εγκατάσταση, διατήρηση, ανάνηψη) κύλησαν κανονικά, χωρίς κανένα πρόβλημα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές είναι φάρμακα που διεγείρουν τους  $\alpha_2$ -αδρενεργικούς υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και στους περιφερικούς ιστούς. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά διεγείρουν ως ένα βαθμό και τους  $\alpha_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς. Έτσι, ουσιαστικά οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές χαρακτηρίζονται από την ειδικότητά τους και τα ίδια φάρμακα σε μεγαλύτερες δόσεις μπορούν να διεγείρουν τόσο  $\alpha_2$ - όσο και τους  $\alpha_1$ -υποδοχείς. Σε αυτήν την ιδιότητά τους οφείλονται οι παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κλινικά μετά τη χρήση τους. Λίγα μόνο και νεότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι πολύ ειδικά για τους  $\alpha_2$ -υποδοχείς. Ενδεικτικά, η  $\alpha_2/\alpha_1$  αναλογία της ειδικότητας της ξυλαζίνης είναι 160, της κλονιδίνης 220, της δετομιδίνης 260, της ρομιφιδίνης 340 και της μεδετομιδίνης 1.620 (Virtanen 1989, Muir 1996, Hall et al. 2001).

Οι  $\alpha_2$ -αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν διάφορες φυσιολογικές δράσεις σε πολλά όργανα. Η διέγερση των  $\alpha_2$ -υποδοχέων στο ΚΝΣ προκαλεί αναλγησία, ηρέμηση, αγγόλωση, μυοχάλαση, και έχει αντιεπιληπτική δράση. Αυτές οι δράσεις οφείλονται στην υπερπόλωση των νευρώνων και στην αναστολή της αποθήκευσης και ελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης. Οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές έχουν ελεγχθεί και για αντιεπιληπτική δράση. Η κλονιδίνη σε μικρές δόσεις αμβλύνει τις επιληπτικές κρίσεις που προκαλούν οι φαινοθειαζίνες και αυτή η

Three hours after the incident, the horse was normal and the administration of fluids was discontinued. The operation was postponed for 7-10 days. The next day the horse was clinically normal. Laboratory evaluation revealed no abnormality: PCV 41.2%, WBC  $7.9 \times 10^9/L$ , PLT  $248 \times 10^9/L$ , TS 69 g/L, BUN 6.3 mmol/L, creatinine 117  $\mu\text{mol/L}$ , SGOT 302 U/L,  $\gamma\text{GT}$  45 U/L. For the next week no clinical signs were diagnosed and the horse was scheduled to be operated 8 days after the episode. The same anaesthetic protocol was applied, i.e. xylazine 1.1 mg/kg IV and ketamine (Imalgene inj 10%, Merial, France) 2.2 mg/kg IV. This time it was possible to place an indwelling intravenous catheter in the jugular vein before the administration of the drugs with no problem. The whole anaesthetic process (induction, maintenance and recovery) was absolutely uneventful.

## DISCUSSION

$\alpha_2$ -adrenoceptor agonists are drugs that activate  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the CNS and peripheral tissues. However, most of them produce some degree of  $\alpha_1$ -adrenoceptor activation and they can only be described as showing selectivity, thus at higher doses the alternative  $\alpha$ -adrenoceptors may also be stimulated. This may explain the side effects and adverse reactions seen occasionally with their clinical use. Only very few and newer drugs are highly selective for the  $\alpha_2$ -adrenoceptors. The  $\alpha_2/\alpha_1$ -selectivity ratio for xylazine is 160, for clonidine 220, for detomidine 260, for romifidine 340 and for medetomidine 1,620 (Virtanen 1989, Muir 1996, Hall et al. 2001).

$\alpha_2$ -adrenergic receptors possess a variety of physiological actions on many organs. The activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors within the CNS produces analgesia, sedation, anxiolysis, muscle relaxation and anticonvulsant effect. These actions are produced by the hyperpolarization of the neurons and the inhibition of norepinephrine and dopamine storage and release.  $\alpha_2$ -agonists have been tested for anticonvulsant activity. Clonidine in low doses blunts phenothiazine-induced seizures and this action is blocked by yohimbine ( $\alpha_2$ -mediated mechanism). On the other hand, high doses of clonidine have the opposite effect (reverse this inhibitory effect on phenothiazine-induced seizures). These high-dose effects can be reversed by prazosin ( $\alpha_1$ -mediated mechanism). This suggests that low doses can activate  $\alpha_2$ -adrenoceptors, whereas high doses result in  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation and CNS excitation. The cases of CNS stimulation in horses following an intravenous overdose or an inadvertent intracarotid normal dose of xylazine (a not very highly selective  $\alpha_2$ -agonist) may be explained by this



δράση της αναστέλλεται από την νοχιμβίνη (μηχανισμός στον οποίο εμπλέκονται οι  $\alpha_2$ -υποδοχείς). Αντίθετα, υψηλές δόσεις κλονιδίνης έχουν αντίστροφο αποτέλεσμα (αντιστρέφουν την ανασταλτική δράση στις επιληπτικές κρίσεις που προκαλούν οι φαινοθειαζίνες). Αυτή η δράση των υψηλών δόσεων μπορεί να αναστραφεί με τη χρήση πραζοσίνης (μηχανισμός στον οποίο εμπλέκονται οι  $\alpha_1$ -υποδοχείς). Έτσι, φαίνεται πως χαμηλές δόσεις μπορούν να ενεργοποιήσουν τους  $\alpha_2$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, ενώ υψηλές δόσεις προκαλούν διέγερση των  $\alpha_1$ -αδρενεργικών υποδοχέων και του ΚΝΣ. Τα περιστατικά διέγερσης του ΚΝΣ σε ίππους, ύστερα από υπερδοσία ενδοφλεβίως ή ενδαρτηριακή έγχυση ξυλαζίνης (η οποία δεν είναι πολύ ειδικός  $\alpha_2$ -αγωνιστής), μπορούν να εξηγηθούν με αυτόν το μηχανισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ηρεμιστική δράση της ξυλαζίνης σε χαμηλές δόσεις χάνεται όταν υψηλές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ διεγείρουν τους  $\alpha_1$ -υποδοχείς. Ενδιαφέρον είναι ότι δεν έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις ύστερα από ακούσια ενδαρτηριακή έγχυση πιο ειδικών  $\alpha_2$ -αγωνιστών, όπως η δετομιδίνη ή η μεδετομιδίνη (Thurmon et al. 1996).

Η αυξημένη συγκέντρωση ενδογενών κατεχολαμινών (σε καταστάσεις στρες, φόβου, ανησυχίας ή πόνου) επηρεάζει τη μείωση της ελευθέρωσης διεγερτικών νευροδιαβιβαστών που προκαλούν οι  $\alpha_2$ -αγωνιστές. Έτσι, μπορεί να μην επιτευχθεί το αναμενόμενο ηρεμιστικό αποτέλεσμα. Όταν  $\alpha_2$ -αγωνιστές χορηγούνται σε ήρεμο ζώο, σε ήρεμο περιβάλλον, με ελάχιστη εξωτερική διέγερση, πετυχαίνεται σταθερά ηρεμιστικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, ζώο σε διέγερση είναι ανθεκτικά στην ηρέμηση και σε τέτοια ζώα είναι πιθανό να εμφανιστούν παρενέργειες των φαρμάκων (Thurmon et al. 1996).

Αιφνίδιοι θάνατοι ίππων ύστερα από χορήγηση ξυλαζίνης έχουν αναφερθεί, αλλά είναι πολύ σπάνιοι. Συνήθως παρατηρούνται σε ζώα σε διέγερση, με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών στο αίμα. Επιληπτικές και λιποθυμικές κρίσεις μπορεί να παρατηρηθούν ύστερα από ενδαρτηριακή έγχυση, αλλά και ύστερα από ενδοφλέβια. Στην τελευταία περίπτωση, πιθανώς να πρόκειται για ακούσιες ενδαρτηριακές εγχύσεις, αν και πιστεύεται ότι κάποιες είναι πραγματικές αντιδράσεις στο φάρμακο (Fuentes 1978, Short 1992, Hall et al. 2001).

Είναι αλήθεια ότι μια ενδαρτηριακή έγχυση μπορεί να μη γίνει αντιληπτή όταν χρησιμοποιείται λεπτή βελόνη (Hall et al. 2001). Στην παρούσα περίπτωση δεν υπάρχει ένδειξη ενδαρτηριακής έγχυσης της ξυλαζίνης. Μετά τη φλεβοκέντηση, αναρροφήθηκε σκοτεινό ερυθρό αίμα στη σύριγγα, που πιθανότατα ήταν φλεβικό.

mechanism. In these cases, the “window of sedation” achieved with low doses of xylazine is lost when  $\alpha_1$ -adrenoceptors are stimulated with higher CNS concentrations. Interestingly, seizure activity has not been reported after inadvertent intracarotid injection of more selective  $\alpha_2$ -agonists, like detomidine or medetomidine (Thurmon et al. 1996).

Pre-existing stress, fear, excitement or pain can increase endogenous catecholamine levels, which interfere with  $\alpha_2$ -agonist-induced reduction in excitatory neurotransmitter release. This may result in failure to achieve optimum sedation. When  $\alpha_2$ -agonists are administered to calm patients in quiet surroundings with minimal environmental stimuli, sedation is consistently achieved. Extremely apprehensive patients may be refractory to the sedative action and they are good candidates for untoward reactions (Thurmon et al. 1996).

Sudden deaths in horses after xylazine administration have been reported, but they are very rare. They are usually associated with the administration to an excited horse, where excessive sympathetic activity and high concentrations of circulating catecholamines are expected. Violent seizures and collapse may be seen after inadvertent intracarotid injection. There have also been reports of violent excitement and collapse after intravenous administration. However, some of these incidents may have been due to inadvertent intraarterial injection, although it is probable that a few have been genuine drug reactions (Fuentes 1978, Short 1992, Hall et al. 2001).

It is true that an intracarotid injection may not be recognized if a small bore needle is used (Hall et al. 2001). In our case there was no evidence of intracarotid administration of xylazine. After the venipuncture, dark-red blood was aspirated into the syringe, which most probably was from the jugular vein. Moreover, if the 19G needle, which was used for the venipuncture, had accidentally been introduced into the carotid artery, a haematoma would have been formed, while a pulsating stream of bright-red blood would have gushed out of the needle. However, no apparent haematoma formation or any other sign of haemorrhage was noticed. We believe that it is rather unlikely that an artery was perforated without haematoma formation, in a condition of increased arterial blood pressure (increased sympathetic activity, increased muscle tone and convulsions).

In our case, the horse literally “fell off the needle”. However, the injection was very slow (it took about 1 min), because the concentration of xylazine was low (2%). Hence, the volume of the solution was high and the injection of almost 30 ml could not be rapid. So, the



Επιπλέον, αν η βελόνη 19G, που χρησιμοποιήθηκε για την έγχυση, είχε ακούσια εισαχθεί στην καρωτίδα, θα είχε σχηματιστεί αιμάτωμα, ενώ παράλληλα ανοιχτό ερυθρό αίμα θα είχε γεμίσει με πίεση τη σύριγγα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός αιματώματος ή κάποια άλλη ένδειξη αιμορραγίας. Είναι μάλλον απίθανο να διαπεράστηκε η καρωτίδα χωρίς το σχηματισμό αιματώματος, σε μια κατάσταση υπέρτασης (αυξημένη δράση του συμπαθητικού, αυξημένος μυϊκός τόνος, επιληπτικές κρίσεις).

Στο παρόν περιστατικό, ο ίππος κυριολεκτικά «έμεινε κάτω από τη σύριγγα». Ωστόσο, η έγχυση ήταν αρκετά αργή (περίπου ένα λεπτό), επειδή η συγκέντρωση της ξυλαζίνης ήταν μικρή (2%). Έτσι, ο όγκος του διαλύματος ήταν μεγάλος και η χορήγηση σχεδόν 30 ml δεν μπορούσε να είναι γρήγορη. Επομένως, η διάρκεια της έγχυσης ήταν αρκετή, έτσι ώστε το φάρμακο να φτάσει στον εγκέφαλο, όπου δρα. Στους ίππους η ξυλαζίνη προκαλεί άμεσο αποτέλεσμα σε 30-60 sec ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση και η μέγιστη ηρέμηση πετυχαίνεται ύστερα από 3-5 min (Clarke and Hall 1969, Thurmon et al. 1996).

Στο παρόν περιστατικό, ήταν αδύνατη η εισαγωγή του φλεβοκαθετήρα πριν από την ηρέμηση του ζώου. Η συγκράτηση του ζώου προκάλεσε στρες με ελευθέρωση κατεχολαμινών και διέγερσή του. Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη είναι μη ειδικοί α-αγωνιστές, δηλαδή διεγείρουν και τους  $\alpha_1$ - και τους  $\alpha_2$ -αδρενεργικούς υποδοχείς. Ο συνδυασμός υψηλών συγκεντρώσεων κατεχολαμινών και η χορήγηση ξυλαζίνης, ενός μικτού αδρενεργικού αγωνιστή, μπορεί να συνέβαλε στην υπερχρή της διέγερσης των  $\alpha_1$ -υποδοχέων, με αποτέλεσμα τη διέγερση του ΚΝΣ και τις επιληπτικές κρίσεις.

Η ξυλαζίνη μπορεί να ενισχύσει και να αυξήσει την ευαισθητοποίηση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες κατά τη διάρκεια αναισθησίας με αλοθάνιο, αποτέλεσμα της διέγερσης των  $\alpha_1$ -υποδοχέων. Ακόμα, έχει αναφερθεί αιφνίδιος θάνατος από κοιλιακή μαρμαρυγή ύστερα από χορήγηση ξυλαζίνης σε ίππους σε εγρήγορη (Muir 1996). Στο συγκεκριμένο περιστατικό, ο συνδυασμός αυξημένων συγκεντρώσεων κατεχολαμινών λόγω στρες και η ευαισθητοποίηση του μυοκαρδίου από την ξυλαζίνη μπορεί να συνέβαλαν στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών. Αυτές οι αρρυθμίες μπορεί να προκάλεσαν μείωση του ΚΛΟΑ, εγκεφαλική υποξία και επιληπτικές κρίσεις.

Πρέπει να αναφερθεί ότι η ενδομυϊκή χορήγηση μιας φαινοθειαζίνης πριν από την ξυλαζίνη μπορεί να βοηθούσε. Μερικοί συγγραφείς προτείνουν σε περιπτώσεις δύστροπων ζώων να αποφεύγεται η χρήση  $\alpha_2$ -αγωνιστών, όποτε αυτό είναι δυνατό. Αν η χρήση τους είναι αναπόφευκτη, η ενδομυϊκή έγχυση είναι ασφα-

duration of the injection was long enough for the drug to circulate and reach the brain, where it could exert its action. In horses, xylazine produces almost immediate effects over 30 to 60 sec after an intravenous administration, and maximal sedation is reached after 3 to 5 min (Clarke and Hall 1969, Thurmon et al. 1996).

In our case, it was impossible to introduce a catheter into the jugular vein prior to the administration of xylazine. Physical restraint of the animal induced a stress response with apparently a release of catecholamines and a clinically severe excitement. Epinephrine and norepinephrine are non-selective alpha-adrenoceptor agonists, i.e. they activate both  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. The combination of the increased concentration of catecholamines and the administration of xylazine, a mixed adrenoceptor agonist, may have contributed to predominance of  $\alpha_1$ -adrenoceptors activation and to the CNS excitation and convulsions.

Xylazine may potentiate and increase the sensitization of the myocardium to catecholamines during halothane anaesthesia, an effect attributed to  $\alpha_1$ -adrenoceptor stimulation. Sudden death, following ventricular fibrillation after xylazine administration, has been reported in conscious horses (Muir 1996). In our case, the combination of increased plasma catecholamines resulting from stress and the sensitization of the myocardium by the xylazine may have contributed to cardiac arrhythmias. These arrhythmias could have caused a reduction in cardiac output and brain hypoxia followed by convulsions.

It should be added that the intramuscular administration of a phenothiazine prior to xylazine may have been beneficial. Some authors suggest that in such cases, the administration of  $\alpha_2$ -agonists should be avoided where possible. If the administration can not be avoided, intramuscular injections are safer, but intravenous ones are more effective. They also suggest the combination of an  $\alpha_2$ -agonist with a phenothiazine to safely sedate a difficult horse (Short 1992, Hall et al. 2001). For an intramuscular injection a larger dose of xylazine, up to 2 mg/kg, is needed (Thurmon et al. 1996), hence an even larger volume of this solution would be required, in order to sedate an apprehensive and already stressed horse. This large volume would be impossible to be administered in that horse, as long as only a 2% solution of xylazine was available at the time that the case occurred. So, it was decided that an intravenous injection was mandatory for the horse to be adequately sedated.

The treatment of horses with seizures after xylazine administration is symptomatic and supportive. It usually includes the administration of an anticonvulsant (e.g.



λέστερη, αλλά η ενδοφλέβια είναι αποτελεσματικότερη. Επίσης, προτείνουν το συνδυασμό ενός  $\alpha_2$ -αγωνιστή και μιας φαινοθειαζίνης για την ασφαλέστερη ηρέμηση δύστροπων ίπων (Short 1992, Hall et al. 2001). Για ενδομυϊκή χορήγηση απαιτείται μεγαλύτερη δόση ξυλαζίνης, έως και 2 mg/kg (Thurmon et al. 1996), έτσι θα χρειαζόταν ακόμη μεγαλύτερος όγκος για να ηρεμήσει ένας δύστροπος και στρεσαρισμένος ίππος. Τέτοιος όγκος θα ήταν αδύνατο να χορηγηθεί στο συγκεκριμένο ζώο, καθώς μόνο διάλυμα 2% ξυλαζίνης ήταν διαθέσιμο την ημέρα που συνέβη το περιστατικό. Έτσι, αποφασίστηκε ότι η ενδοφλέβια έγχυση ήταν απαραίτητη για την ικανοποιητική ηρέμηση του ζώου.

Η αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων σε ίππους ύστερα από χορήγηση ξυλαζίνης είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Συνήθως περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός αντιεπιληπτικού (π.χ. διαζεπάμη) ή γενικού αναισθητικού φαρμάκου (θειοπεντόνη) και οξυγονοθεραπεία. Η ακετυλοπρομαζίνη μειώνει τον ουδό της επιληπτογένεσης και αντενδίκνυται στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων από συγκεκριμένα φάρμακα (π.χ. πικροτοξίνη), καθώς και σε επιληπτικά ζώα. Ωστόσο, έχει αντιεπιληπτικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιείται σε άλλες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων. Αυτή η δράση της ακετυλοπρομαζίνης οφείλεται στην αναστολή της δοπαμίνης και πιθανώς και άλλων κατεχολαμινών, όπως η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη (Thurmon et al. 1996, Muir 1996). Στο παρόν περιστατικό, το μόνο φάρμακο άμεσα διαθέσιμο για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων ήταν η ακετυλοπρομαζίνη. Χορηγήθηκε άμεσα (σε λιγότερο από ένα λεπτό από την πτώση του ίππου) και η δράση της ήταν ικανοποιητική. Η κρίση σταμάτησε σε 2 min και δεν επανεμφανίστηκε.

Η ξυλαζίνη θεωρείται ασφαλές φάρμακο για την προνάρκωση του ίππου, αν και έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε πολύ ανήσυχα και στρεσαρισμένα ζώα είναι πιθανότερο να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε πολύ δύστροπα ζώα η συγκράτηση μπορεί να επιτείνει το στρες και να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτες καταστάσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δράσης της ξυλαζίνης σε αυτά τα ζώα. Για την αποφυγή τέτοιων καταστάσεων προτείνεται η ενδομυϊκή χορήγηση της ή ο συνδυασμός της με μια φαινοθειαζίνη. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί ακόμα και να αναβληθεί η επέμβαση. Πρέπει να τονιστεί ότι η ηρέμηση ενός ανήσυχου ίππου είναι δύσκολη υπόθεση για τον αναισθησιολόγο, ο οποίος πρέπει να προσέχει ιδιαίτερα για να αποφύγει ατυχήματα στο ζώο, αλλά και στο προσωπικό. □

diazepam) or an anaesthetic (thiopentone) and oxygenation. Acepromazine is known to lower the convulsive seizure threshold and it is contraindicated in treating selected drug-induced seizures (e.g. picrotoxin) and in epileptics. Nevertheless, it has anticonvulsant properties when used in other instances of seizures. This action of acepromazine is related to the blockade of dopamine and probably of other catecholamines, like norepinephrine and epinephrine (Thurmon et al. 1996, Muir 1996). In our case, the only drug readily available at the time to control seizures was acepromazine. It was administered immediately (within one minute after the horse fell down) and its action was quite good. Convulsions ceased within 2 min and they did not recur.

Xylazine is believed to be a safe premedicant for horses, although adverse effects may be seen. In very apprehensive and stressed animals adverse effects are more likely to occur. In very vicious horses, physical restrain may worsen stress and potentially lead to uncontrollable situations. Seizures after xylazine administration may be a genuine drug effect in these animals. In order to avoid this drug action, intramuscular administration of the  $\alpha_2$ -agonists or its combination with a phenothiazine may be addressed. In selected cases, even the postponement of the operation may be advised. It must be stressed out that sedating an excited horse is a challenging task for the anaesthetists, who must pay increased attention in avoiding hazards to both the animal and the personnel. □

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Clarke KW and Hall LW (1969). "Xylazine"-A New Sedative for Horses and Cattle. *Vet Rec* 85, 512-517.
- Fuentes VO (1978). Sudden death in a stallion after xylazine medication. *Vet Rec* 102, 106.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001). *Veterinary Anaesthesia* (10th edn). W.B.Saunders, London.
- Muir WW (1996). Standing Chemical Restrain in Horses. In: *Equine Anaesthesia* (3rd edn). Muir WW, Hubbel JAE (eds). Mosby-Year Book, St.Louis, pp. 247-280.
- Short CE (1992).  $\alpha_2$ -agents in animals Briling Hill, Santa Barbara.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (1996). Pre-anesthetic and anaesthetic adjuncts. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia* (3rd edn). Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 183-209.
- Virtanen R (1989). Pharmacological Profiles of Medetomidine and its Antagonist, Atipamezole. *Acta Vet Scand* 85, 29-37.