

Isoflurane으로 마취된 개에 medetomidine, medetomidine-buprenorphine, medetomidine-fentanyl의 경막외 투여 시 심혈관계 반응과 진통효과의 비교

장화석 · 김혜진 · 최치봉 · 이정선 · 김휘율*

건국대학교 수의과대학
(게재승인: 2007년 3월 21일)

Comparision of cardiovascular and analgesic effects of epidural administration of medetomidine, medetomidine-buprenorphine and medetomidine-fentanyl in dogs anesthetized with isoflurane

Hwa-Seok Chang, Hye-Jin Kim, Chi-Bong Choi, Jung-Sun Lee, Hwi-Yool Kim*

College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
(Accepted: March 21, 2007)

Abstract : The aim of this study was to compare the reaction of the cardiovascular system, and the anesthetic effect among 3 experimental groups, epidural administration of medetomidine as a single agent, the combination of buprenorphine and medetomidine, and the combination of fentanyl and medetomidine. Twenty one dogs were anesthetized with isoflurane and allowed to breathe spontaneously. Epidural, arterial, and venous catheters were inserted. The tip of epidural catheter was positioned at the level of the space between the sixth and seventh lumbar vertebra. After a stable plane of anesthesia was achieved, these dogs were each administered one of the following treatments epidurally : medetomidine 10 µg/kg (Group M), a combination of medetomidine 5 µg/kg and buprenorphine 10 µg/kg (Group M/B), and a combination of medetomidine 5 µg/kg and fentanyl 10 µg/kg (Group M/F). Heart rate (HR), Respiratory rate (RR), End-tidal carbon dioxide (EtCO₂), and arterial blood pressure were measured before drug administration (base line) and 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, and 60 min postinjection. Blood gas analysis was performed before injection and 5, 15, 25, 35, 45, 60 min postinjection. Isoflurane was discontinued 80 min postinjection and pain/motor function were evaluated up to 260 min postinjection every 15 min. At the early stage of drug introduction (until 5 min), the HR was decreased significantly in all 3 groups compared with base line. In Group M, HR was significantly decreased compared with the other 2 groups. With time (starting 20 min after drug introduction), the HR was decreased significantly in Group M/B in respect to base line. However, no significant difference was seen number-wise in all 3 groups. During 60 min after drug introduction, the systolic, diastolic and mean arterial pressures were highest in Group M and lowest in Group M/F. Among 3 groups, drug action and motor loss duration were longest in Group M/F. Analgesic effect observed in the M/F group was the most prominent and long-lasting, compared to those seen in the other 2 groups. Given the fact that the recovery of motor function takes place in a short period of time after analgesic effects disappeared, additional use of M/F depending on the patient's condition would be a good way to achieve effective pain management. However, proper care should be taken to ensure the function of cardiovascular system in the patient because the administration of M/F under isoflurane anesthesia results in a significant decline in arterial blood pressure (65 ± 10 mmHg).

Key words : analgesic effect, buprenorphine, epidural administration, fentanyl, medetomidine

*Corresponding author: Hwi-Yool Kim
College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea
[Tel: +82-2-450-3710, Fax: +82-2-446-9876, E-mail: hykim@konkuk.ac.kr]

서 론

지금까지 경막외 마취효과나 경막외 약물투여에 따른 진통 효과에 대한 많은 연구들이 행해져 오고 있으며, 이들 연구 중 메디토미딘이나 부프레놀핀, 펜타닐의 각각의 효과나 다른 약물과의 병용투여에 대한 효과를 주제로 한 연구들은 많이 이루어지고 있다 [2, 8, 12, 14, 33, 35]. 그러나 메디토미딘과 부프레놀핀 또는 메디토미딘과 펜타닐의 합제 투여에 대한 연구 결과는 보고된 경우가 많지 않으며, 특히 수의 영역에서 또한 그러하다.

메디토미딘은 α_2 수용체의 작용약으로서 중추신경계와 말초신경계에 강력한 진정 작용을 나타내며, 경막 외 투여 시에도 이러한 작용이 있음이 많이 보고되고 있다. 메디토미딘은 자일라진이나 데토미딘보다 중추신경계의 α_2 수용체에 더욱 선택적인 작용약으로서 작용하며, 경막 외 투여 시 척수에서 신경전달 물질인 substance P의 방출을 억제하여 진통작용을 나타내고, 전신적인 진통과 진정의 효과를 나타낸다. 펜타닐은 친지성이 매우 높은 아편양 물질(opioid)로서 작용 도입시간이 빠르나, 혈관이나 주위 지방조직으로 빠르게 흡수되어 작용 시간이 짧아질 수 있으며, 국소작용이 아닌 전신적인 작용이 나타날 수 있다. 알려진 바에 의하면 경막 외 투여 시, 펜타닐을 체중 kg당 0.001~0.01 mg으로 사용하였을 때 이 약물의 도입시간 즉 진통 작용이 시작되는 시간은 이 약물의 투여 후 약 15~20분 정도이며, 진통 작용의 유지 시간은 약 3~5시간 정도이다 [20]. 부프레놀핀 또한 친지성이 높고, 부분적인 작용약(partial agonist)의 역할을 하며, 장시간(18~24시간) 작용하는 아편양 물질로 알려져 있다 [1, 20].

본 연구의 목적은 메디토미딘 단독 투여와 메디토미딘과 부프레놀핀의 합제와 메디토미딘과 펜타닐의 합제의 경막 외 투여 시 세 실험군 간의 심혈 관계 반응과 진통 효과를 비교해 보고자 하였다.

재료 및 방법

실험 동물

환경 적응을 위하여 독립 분할된 사육장에서 7일 이상 사육된 21마리 비글견(21마리 모두 수컷, 체중 7.1~11.8 kg, 평균 8.97 kg)을 실험에 이용하였다. 모든 실험군은 사육되는 동안과 실험 하는 동안 시판용 건식 개 사료(Eukanuba Puppy; Eukanuba, Korea)를 권장량으로 하루에 두 번씩 급여하였고, 물은 자유 음수할 수 있게 하였으며, 실험 12시간 전부터 금식시켰다. 모든 실험군은 실험 전에 일반적인 신체 검사, 혈액검사, 혈청생화학 검사, 전해질 검사, 흉부, 복부 및 척추 골격계 방사

선 검사, 심장사상충검사를 실시하였으며, 그 결과 특별한 이상이 발견되지 않았다.

실험군

21마리의 실험견을 7마리씩 3군(M군, M/B군, M/F군)으로 나누어 각 군에 따라 약물을 투여한 후 장착되어 있던 경막외 카테터를 제거하였다. M군의 투여액은 체중 kg 당 10 μ g의 메디토미딘(Domitor; Orion Pharma, Finland)에 투여액의 총량이 체중 kg 당 0.25 ml가 되도록 0.9% 생리 식염액(대한 멸균생리식염수; 대한약품공업(주), 한국)을 첨가하였다 [8, 17]. M/B군의 투여액은 체중 kg 당 5 μ g의 메디토미딘에 체중 kg 당 10 μ g의 부프레놀핀 (레놀핀; 한림제약주식회사, 한국)을 첨가하고 투여액의 총량이 체중 kg 당 0.25 ml가 되도록 0.9% 생리 식염액을 첨가하였다 [8, 11, 17, 20]. M/F 군의 투여액은 체중 kg 당 5 μ g의 메디토미딘에 체중 kg 당 10 μ g의 펜타닐(구연산 펜타닐; 명문제약, 한국)을 첨가하고 투여액의 총량이 체중 kg 당 0.25 ml가 되도록 1 mmol/l의 고장성 생리식염액(hypertonic NaCl, NaCl 40; 대한약품공업(주), 한국)을 첨가하였다 [8, 9, 11, 17].

실험 방법

실험견의 준비: 모든 실험견은 실험 12시간 전부터 사료와 물을 제한하였다. 우선 요천추 부위, 양측 경정맥, 경동맥 부위의 피부의 제모를 실시하고, 실험 전 과정동안 제 2 유도로 심전도를 모니터링하기 위해 양 전지와 좌 후지 발바닥에 전극(electrode)을 장착하고, 이 연결선을 모니터(BSM-8301; Nihon kohden, Japan)에 장착하였다. 마취 전 마스크로 적절한 산소를 공급한 후, 5 volume % 이소플로란(로디아이소플루란; Rhodia, UK)으로 삽관이 가능해 질 때까지(약 5분) 마스크를 이용하여 마취 유도를 실시하였다. 좌측 횡와위로 기관튜브(Endotracheal Tube; Rusch, USA)를 삽관하였으며, 실험견의 실험 전 준비과정 동안 반 폐쇄성 호흡 회로의 용적 조절 인공호흡기가 부착된 흡입 마취기(Delta-88X; Royal medical, Korea)의 기화기를 통해 1.5 volume % 이소플루란과 100% 산소 1.5 l/min를 공급하였다. 실험견은 자발호흡이 유지되도록 하였다. 좌측 요골 정맥에 22G 정맥 카테터(over-the-needle-catheter, Angiocath; Becton Dickinson Vascular Access, UK)를 삽입한 후 링 거액(Hartman; Daehan Pharm, Korea)을 10 ml/kg/hr으로 주입하고 체온 측정 소식자를 항문을 통해 직장에 위치시켜 모니터에 연결시켰다. 실험견의 자세를 복와위로 보정한 후 Tuohy type needle(Perifix Soft 500 Filter Set, G183¹/₄; B. Braun Melsungen AG, Germany)을 이용하여 경막 외 카테터(epidural catheter)를 7번째 요추

와 천추 사이의 경막 외공간(epidural space)에 삽입한 후 X-선 투시기(Mobile C-ARM System, MCA-6100; MedisonXray, 한국)를 이용하여 카테터의 끝 부분이 6번째 요추와 7번째 요추 사이에 위치되도록 카테터를 장착하였다 [7, 18, 20]. 실험견을 다시 양와위로 보정한 후 경부의 정중 절개를 통하여 우측 경동맥과 좌측 경정맥에 동·정맥 카테터(Central Venous Catheterization Set, 18G; ARROW International, USA)를 장착하였다. 경동맥의 카테터 장착 시, 그 끝이 대동맥 기시부에 위치하도록 하였으며, 경정맥의 카테터 끝은 중심 정맥에 가깝도록 장착하였다. 카테터 장착이 완료된 후 경부의 절개된 피부는 타월 클램프(Towel clamp)를 사용하여 일시적으로 폐쇄하였다. 본 실험을 위해 실험견을 다시 우측 횡와위로 체위를 바꾼 후 체온이 $38.3 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$, 호기의 마취가스 농도가 개의 일반적인 이소플로란 최소폐포농도(minimum alveolar concentration, MAC)인 1.2% 정도가 되도록 약 20분간 안정화시켰다. 체온 유지를 위해 가온(heating)이 되는 실험용 테이블(Pettron. TU-202; Dasan medical, 한국)과 담요를 사용하였다.

실험 protocol: 약물 투여 전 실험견의 안정화된 체온, 이소플로란의 최소폐포농도, 심박수, 호흡수, 호기말 이산화탄소 농도, 수축기 동맥압, 이완기 동맥압, 평균 동맥압, 중심 정맥압, 동맥의 산성도, 이산화탄소분압, 산소분압, 중탄산, 산소포화도, 헤마토크리트치, 헤모글로빈치를 측정하였다. 이소플로렌의 최소폐포농도, 호흡수, 호기말 이산화탄소 농도는 가스분석기(capnometer, Capnomac ultima; Dadox-ohmeda, Finland)를 이용하였고 체온, 심박수, 수축기 동맥압, 이완기 동맥압, 평균 동맥압, 중심 정맥압은 patient monitor(BSM-8301; Nihon kohden, Japan)를 이용하였으며, 동·정맥의 산성도, 이산화탄소분압, 산소분압, 중탄산, 산소포화도, 헤마토크리트치, 헤모글로빈치는 혈액가스분석기(blood gas analyzer, Gem 3000; Instrumentation Laboratory, USA)를 이용하여 측정하였다.

각 군에 따라 준비된 투여액을 미리 장착해 놓은 경막의 카테터를 통해 투여한 후 체온, 이소플로란의 최소폐포농도, 심박수, 호흡수, 호기말 이산화탄소농도, 수축기, 이완기, 평균 동맥압, 중심 정맥압은 약물 투여 후 60분 동안 매 5분마다 측정, 기록하였고, 혈액 가스 분석 수치(동·정맥의 산성도, 이산화탄소분압, 산소분압, 중탄산, 산소포화도, 헤마토크리트치, 헤모글로빈치)는 약물 투여 후 5, 15, 25, 35, 45, 60분에 측정, 기록하였다. 약물 투여 직후 60분 동안 심혈관계 반응 측정을 마친 후 20분 동안 경동·정맥에 장착되어있던 카테터를 제거하고 혈관, 근층, 피하, 피부봉합이 실시되었다. 봉

합 후 이소플로란을 차단하고 100% 산소만 1.5 l/min으로 공급하였다. 마취 종료 직후(경막의 공간의 약물 투여 80분 후)부터 180분 동안 15분 마다 통감검사(pain control test)를 실시하였다.

통감검사: 이 검사의 항목은 크게 통감효과검사(analgesia effect test)와 운동기능검사(motor function test)로 나뉘며, 통감효과검사는 T12~L1 척수 신경 분절이 관장하는 갈비뼈의 등쪽 후방 부분(caudodorsal area of the ribs), L2~L5 척수 신경 분절이 관장하는 견부(flank), L5~L7 척수 신경 분절이 관장하는 양측 후지 말단(right, left hind toeweb), S3 척수 신경 분절이 관장하는 서혜부, 꼬리(perineum, tail) 이렇게 4부위로 나누어 각각의 부위를 혈관검사(Spencer-wells haemostatic forcep; Martin, Germany)로 죄어(clamping) 그에 따른 반응을 점수(score)로 평가하였다.

각 개체마다 통감을 나타내는 정도의 차이가 있을 수 있기 때문에 약물 처치 전 실험견 준비 과정에서 각 부위의 정상 통감 반응을 미리 평가하였다 (P0: 반응 없음, P1: 반응을 나타내는 속도가 5초 이상 지연되며, 고개를 들지 않고 작은 신음 등의 미약한 통감을 나타냄, P2: 5초 이내로 반응을 나타내며, 고개를 돌려 약하게 통감을 표시함, P3: 1초 이내로 통감을 나타내거나, 5초 이내로 반응을 나타내어도 매우 강한 통감을 나타냄, P4: 마취 전과 같은 정상 통감을 나타냄). 운동기능검사는 근 긴장도(muscle tone), 뛰기(hopping), 위치 인지(placing) 반응을 수치로 나타내었다. 이 검사도 마찬가지로 약물 처치 전 실험견 준비 과정에서 근 긴장도, 뛰기, 위치 인지반응을 검사하여 정상 반응을 미리 체크하였다(근 긴장도: M0 완전 근 이완, M1 미약, M2 힘을 주려 하나 정상보다는 미약, M3 정상, 뛰기, 위치 인지반응: H0 반응 없음, H1 test를 5회 실시하여 1번 정도 미약하게 반응을 나타냄, H2 5회 모두 반응을 나타내나 미약함, H3 5회 모두 반응을 나타내고, 정상 반응 보다는 1~2초 느림, H4 정상 반응). 이소플로란 마취를 종료하고 통감검사를 하는 동안 실험견이 인·후두 반사를 강하게 나타내면 삽관되어 있던 기관 튜브를 신속히 제거하여 주었다.

통계처리

본 연구의 수집된 자료는 SPSS(Statistical Package for the Social Science) WIN 11.5 프로그램을 이용하여 분석하였다. 분석기법으로는 Repeated Measures analysis of variance(ANOVA), *t*-test(검증), Duncan's 다중비교검정을 실시하였다. 비교분석 결과 $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의성 있음으로 판정하였다.

Table 1. Effects of lumbosacral epidural injection of 3 (M, M/B, and M/F) groups on heart and respiratory rate and EtCO₂ in dogs

	Time (min)												
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
HR													
M	128.86 ± 12.68	82.14 ± 12.56*	77.86 ± 15.27*	81.14 ± 14.92*	78.71 ± 12.92*	80.14 ± 1.25*	79.29 ± 9.55*	79.00 ± 9.29*	81.14 ± 0.16*	81.14 ± 9.92*	81.43 ± 9.07*	80.57 ± 8.04*	82.14 ± 8.63*
M/B	149.14 ± 21.79	105.14 ± 15.51*	97.00 ± 10.46*	97.86 ± 13.32*	98.29 ± 13.96*	98.71 ± 13.10*	97.00 ± 13.05*	95.86 ± 13.11*	95.29 ± 3.26*	95.86 ± 13.99*	97.29 ± 14.60*	97.57 ± 15.43*	96.86 ± 14.89*
M/F	128.29 ± 21.98	82.00 ± 14.07*	75.00 ± 6.43*	76.43 ± 6.55*	77.86 ± 5.98*	78.86 ± 5.34*	80.71 ± 6.80*	81.00 ± 8.79*	81.29 ± 0.48*	82.29 ± 9.69*	82.57 ± 10.36*	82.86 ± 9.75*	82.86 ± 9.87*
RR													
M	27.29 ± 2.75	21.71 ± 7.59	18.43 ± 5.62	16.57 ± 4.86*	17.00 ± 4.12*	17.71 ± 3.73*	17.14 ± 3.85*	17.57 ± 4.12*	18.00 ± 4.51*	18.00 ± 4.51*	17.86 ± 4.71*	17.43 ± 5.00*	16.57 ± 5.22*
M/B	44.43 ± 13.43	37.86 ± 19.52	30.71 ± 16.81*	26.86 ± 11.74*	23.57 ± 7.74*	21.86 ± 7.36*	22.29 ± 5.32*	20.86 ± 4.85*	21.29 ± 4.61*	21.14 ± 4.67*	20.57 ± 5.35*	21.43 ± 5.03*	19.86 ± 2.91*
M/F	28.57 ± 14.36	32.00 ± 17.19	31.00 ± 21.76	26.14 ± 18.36	25.86 ± 19.59	25.71 ± 19.32	23.43 ± 16.10	23.57 ± 12.50	22.00 ± 12.88	23.29 ± 11.90	22.29 ± 9.45	20.00 ± 8.96*	20.14 ± 7.71*
EtCO ₂													
M	41.86 ± 5.52	42.29 ± 4.72	42.43 ± 4.35	43.29 ± 4.07	42.86 ± 3.93	42.71 ± 4.23	42.14 ± 4.56	41.86 ± 4.56	41.71 ± 4.61	41.57 ± 4.86	41.29 ± 5.22	41.43 ± 4.76	41.57 ± 4.50
M/B	41.29 ± 3.09	40.86 ± 6.84	43.43 ± 2.30	44.57 ± 3.26	44.43 ± 3.21	44.29 ± 3.30	44.00 ± 3.32	43.29 ± 3.40	44.29 ± 3.64	44.71 ± 3.64	44.71 ± 3.64	45.86 ± 4.38*	45.00 ± 3.61*
M/F	38.71 ± 7.39	38.71 ± 10.27	44.14 ± 7.90*	43.29 ± 11.15	44.57 ± 9.00*	45.71 ± 5.28*	46.43 ± 4.79*	46.71 ± 3.99*	46.14 ± 4.02*	46.43 ± 3.82*	46.29 ± 3.25*	46.43 ± 3.15*	46.57 ± 3.36*

* Values significantly ($p < 0.05$) different from values recorded at base line ($t = 0$). Data are given as mean \pm SD. ($n = 7$ dogs/group); HR = Heart rate (beats/min), RR = Respiratory rate (breaths/min), M = Medetomidine (10 μ g/kg), M/B = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and buprenorphine (10 μ g/kg), M/F = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and fentanyl (10 μ g/kg).

결 과

심순환기에 대한 영향

심박수: Table 1에서, M군과 M/B군, M/F군 모두 약물투여 전(base line)과 비교하였을 때, 약물 투여 후 5분부터 5분 간격으로 60분까지 모두 유의한 차이를 보였다. 5분 경과 후에는 M군이 심박수의 변화량 감소에 있어 가장 높았으며, 10분과 15분 경과 후에는 M/F군이, 20분부터 60분까지는 M/B군이 심박수의 변화량 감소가 가장 높았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 전 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 수치의 차이를 보이지 않았으나, 약물 투여 후 5분부터 실험을 마치는 60분까지 M/B군이 M군과 M/F군에 비해 높은 수치를 유지하고 있음이 유의성 있게 나타났다.

호흡수: Table 1에서, 10분 경과 후 M/B군이 base line 으로부터 유의한 차이를 보였고, 15분에서 50분 경과 후

까지는 M군과 M/B군이, 55분과 60분 경과 후에는 M군과 M/B군, M/F군 모두 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 이를 구체적으로 살펴보면, 5분부터 60분 경과 후까지 모두 M/B군이 호흡수의 변화량의 감소가 가장 높았다. 또한 M/F군은 5분 경과 후와 10분 경과 후에 호흡수의 변화량이 증가한 반면에 M군과 M/B군은 감소하였다. 그러나 M군과 M/B군, M/F군 모두 시간이 경과할수록 그 변화량이 지속적으로 감소하는 추세를 보였다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때 약물 투여 전에서는 M/B군이 M군, M/F군에 비해 유의성 있게 높은 수치를 나타내었으나, 약물 투여 후 5분부터 실험이 끝나는 60분까지 M군, M/B군, M/F군 세 군의 수치가 모두 유의성 있는 차이를 보이지 않았으며, 특히 시간이 흐를수록 세 군의 수치 차이가 작아지고 있음을 볼 수 있었다.

호기말 이산화탄소 농도: Table 1에서, 10분에서 50분 경과 후까지 M/F군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유

Table 2. Effects of lumbosacral epidural injection of 3 (M, M/B, and M/F) groups on systolic, diastolic and mean arterial pressure in dogs

	Time (min)												
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
SAP													
M	93.71 ± 18.35	110.43 ± 20.40*	114.57 ± 19.72*	113.43 ± 17.65*	108.29 ± 16.49*	106.29 ± 14.49*	102.00 ± 14.06	101.14 ± 14.58	98.29 ± 14.07	98.14 ± 13.57	96.57 ± 15.88	95.86 ± 15.37	95.00 ± 15.02
M/B	95.29 ± 8.32	112.71 ± 21.07	109.86 ± 18.52	106.00 ± 16.09	101.29 ± 15.22	96.43 ± 13.61	93.57 ± 12.66	91.14 ± 12.31	87.14 ± 11.85*	85.86 ± 10.84*	83.29 ± 10.14*	82.14 ± 10.01*	80.43 ± 9.66*
M/F	89.43 ± 10.42	96.14 ± 12.14	90.86 ± 5.52	87.71 ± 6.70	84.14 ± 6.44	82.43 ± 6.78	79.71 ± 6.47	78.43 ± 5.53*	76.29 ± 5.38*	75.43 ± 5.38*	73.00 ± 6.25*	72.14 ± 5.40*	71.00 ± 6.83*
DAP													
M	70.71 ± 14.22	85.43 ± 17.83	90.29 ± 16.89*	88.29 ± 14.07*	84.00 ± 13.53*	80.57 ± 12.07*	78.57 ± 11.73	76.29 ± 11.67	74.86 ± 12.48	71.29 ± 12.46	72.29 ± 13.01	70.14 ± 13.93	70.00 ± 13.88
M/B	71.14 ± 4.10	86.43 ± 14.62*	85.43 ± 13.50*	81.71 ± 12.92	77.86 ± 12.13	73.14 ± 10.04	70.29 ± 9.83	64.71 ± 8.14*	63.00 ± 7.90*	60.14 ± 7.76*	59.00 ± 7.05*	57.29 ± 7.09*	55.14 ± 6.64*
M/F	71.86 ± 9.46	76.14 ± 14.22	70.00 ± 7.19	65.86 ± 8.84	63.43 ± 10.66	60.57 ± 9.69*	58.43 ± 10.16*	55.71 ± 10.42*	53.43 ± 11.47*	52.29 ± 11.32*	50.00 ± 11.27*	49.29 ± 11.40*	47.71 ± 10.67*
MAP													
M	82.29 ± 16.40	97.14 ± 17.59*	101.57 ± 17.36*	99.29 ± 15.89*	95.00 ± 14.28*	92.29 ± 12.96	90.43 ± 12.70	88.43 ± 12.83	86.71 ± 13.43	81.86 ± 12.94	84.00 ± 13.66	82.14 ± 14.24	82.00 ± 14.13
M/B	83.71 ± 6.34	99.00 ± 15.57*	97.71 ± 14.87*	93.71 ± 13.54	89.86 ± 12.98	85.00 ± 11.30	81.86 ± 10.90	77.43 ± 9.40	74.86 ± 9.26*	72.71 ± 8.86*	71.00 ± 8.49*	69.14 ± 8.17*	66.57 ± 7.57*
M/F	81.86 ± 9.70	87.14 ± 12.40	81.29 ± 6.24	77.43 ± 8.30	74.29 ± 8.79	72.00 ± 8.85*	69.00 ± 9.27*	67.00 ± 8.93*	64.57 ± 10.18*	63.29 ± 10.03*	61.57 ± 9.71*	60.29 ± 9.84*	59.00 ± 9.68*

* Values significantly ($p < 0.05$) different from values recorded at base line ($t = 0$). Data are given as mean \pm SD ($n = 7$ dogs/group); SAP = Systolic arterial pressure (mmHg), DAP = Diastolic arterial pressure (mmHg), MAP = Mean arterial pressure (mmHg), M = Medetomidine (10 μ g/kg), M/B = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and buprenorphine (10 μ g/kg), M/F = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and fentanyl (10 μ g/kg).

의한 차이를 보였고, 55분, 60분 경과 후에는 M군과 M/B군, M/F군 모두 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 5분에서 30분 경과 후까지는 호기말 이산화탄소 농도의 변화량이 증가한 반면에 35분($\Delta M = 41.86$)에는 약물 투여 전과 동일하였으며, 40분 경과 후부터 그 변화량이 감소하기 시작하여 50분 경과 후에는 변화량이 가장 많이 감소하였다. M/B군은 10분 경과 후부터 변화량이 증가하기 시작하여 55분 경과 후에 그 변화량($\Delta M = 4.57$)이 가장 많이 증가하였다. M/F군은 10분 경과 후부터 변화량이 증가하기 시작하여 30분 경과 후에 그 변화량($\Delta M = 8.00$)이 가장 많이 증가하였다. 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 전부터 약물 투여 후 60분까지 M군, M/B군, M/F군 세군 모두 유의성 있는 차이는 보이지 않았다.

수축기 동맥압: Table 2에서, M군은 약물 투여 전에

서부터 25분 경과 후까지 유의한 차이를 보였고, MF군은 35분 경과 후에, M/B군과 M/F군은 40분부터 60분 경과 후까지 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 보면, M군은 시간이 경과할수록 수축기 동맥압의 변화량 증가폭이 줄어들었다. 이에 반해 M/B군은 25분 경과 후까지는 그 변화량이 증가하다가 35분 경과 후부터 변화량이 감소하기 시작하여 시간이 경과할수록 변화량이 지속적으로 감소하였다. M/F군은 10분 경과 후까지는 그 변화량이 증가하다가 15분 경과 후부터 감소하기 시작하여 시간이 경과할수록 변화량이 지속적으로 감소하였다. 변화량 감소에 있어서는 M/F군이 모든 시간에 있어 가장 높았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 후 10분에서 30분까지 M/F군이 M군, M/B군에 비해 낮은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 약물 투여 후 35분, 40분에서는 M군, M/B군, M/F군 세군 모두 유

의성 있는 차이를 보였으며, M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 약물 투여 후 45분, 50분, 55분, 60분에서 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다.

이완기 동맥압: Table 2에서, 5분 경과 후에는 M/B군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였으며, 10분과 15분, 20분 경과 후에는 M군이, 25분 경과 후에는 M군과 M/F군이, 30분 경과 후에는 M/F군이, 30분 경과 후부터 60분 경과 후까지는 M/B군과 M/F군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 50분 경과 후까지 이완기 동맥압의 변화량이 감소하였으나 그 폭은 점차 줄어들었으며, 55분 경과 후부터 변화량이 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량 감소가 가장 증가하였다. M/B군은 25분 경과 후까지 그 변화량이 증가하였으나 그 증가량은 점점 줄어들었고, 30분 경과 후부터 변화량이 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량($\Delta M = -16.00$)이 가장 많이 감소하였다. M/F군은 5분 경과 후까지는 그 변화량이 증가하였으나 10분 경과 후부터 변화량이 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량($\Delta M = -24.14$)이 가장 많이 감소하였다. 변화량 감소에 있어서는 M/F군이 모든 시간에 있어 가장 높았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 후 10분에서 25분까지 M/F군이 M군, M/B군에 비해 낮은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 약물 투여 후 30분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내었으며, M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 약물 투여 후 35분에서는 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 약물 투여 후 40분, 45분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내었으며, M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 약물 투여 후 50분, 55분, 60분에서는 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다.

평균 동맥압: Table 2에서, 5분과 10분, 15분, 20분 경과 후에는 M군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였고, 25분과 30분, 35분 경과 후에는 M/F군이, 40분 이후부터는 M/B군과 M/F군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 40분 경과 후까지 평균 동맥압의 변화량이 증가하였으나 그 폭은 점차 줄어들었으며, 45분 경과 후에는 변화량이 감소하다가 50분 경과 후에는 다시 증가하였고, 55분 경과 후부터 다시 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량이 가장 많이 감소하였다. M/B군은 25분 경과 후까지 그 변화량이 증가하였으나 그 증

가량은 점점 줄어들었고, 30분 경과 후부터 변화량이 지속적으로 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량($\Delta M = -17.14$)이 가장 많이 감소하였다. M/F군은 5분 경과 후까지는 그 변화량이 증가하였으나 10분 경과 후부터 변화량이 점차 감소하기 시작하여 60분 경과 후에 변화량($\Delta M = -22.86$)이 가장 많이 감소하였다. 변화량 감소에 있어서는 M/F군이 모든 시간에 있어 가장 높았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 후 10분에서 30분까지 M/F군이 M군, M/B군에 비해 낮은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 약물 투여 후 35분, 40분, 45분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내었으며, M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 약물 투여 후 50분, 55분, 60분에서는 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다.

동맥혈 이산화탄소 분압: Table 3에서, 5분과 15분 경과 후에는 M/F군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였으며, 25분 경과 후에는 M/B군과 M/F군이, 35분 이후부터는 M/F군이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 5분 경과 후에는 동맥혈 이산화탄소 분압의 변화량이 감소하다가 15분 경과 후부터 증가하기 시작하다가 45분 경과 후부터 다시 감소하기 시작하였으며, M군의 변화량은 45분 경과 후에 가장 많이 감소하였고, 35분 경과 후($\Delta M = .50$)에 가장 많이 증가하였다. 또한 M/B군은 60분 경과 후까지도 그 변화량이 계속해서 증가하였으며, 25분 경과 후($\Delta M = 2.67$)에 가장 많이 증가하였다. M/F군도 60분 경과 후까지도 그 변화량이 계속 증가하였으며, 15분 경과 후($\Delta M = 6.07$)에 가장 많이 증가하였고, 25분 경과 후부터 변화량의 증가에 있어 점차 감소하는 추세를 보였다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 약물 투여 후 5분, 15분, 25분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어 M군이 가장 낮은 수치를, M/F군이 가장 높은 수치를 나타내었다. 약물 투여 후 45분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어 M군이 가장 낮은 수치를, M/F군이 가장 높은 수치를 나타내었다.

동맥혈 산소 분압: Table 3에서, 15분 경과 후와 25분 경과 후에 M군만이 약물 투여 전과 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 보면, M군은 동맥혈 산소 분압의 변화량은 모든 시간에 있어 감소하였으며, 35분 경과 후까지 변화량 증가폭이 계속 감소하다가 35분 경과 후부터 증가폭이 줄어들기 시작하였고, 변화량의 증가가 45분 경과 후($\Delta M = 3.19$)에 가장 낮은 반면에 35

Table 3. Effects of lumbosacral epidural injection of 3 (M, M/B, and M/F) groups on arterial blood gas analysis in dogs

	Time (min)						
	0	5	15	25	35	45	60
PaCO₂							
M	38.30 ± 4.70	37.01 ± 5.19	38.51 ± 4.90	38.53 ± 4.48	38.80 ± 4.08	37.77 ± 4.29	37.90 ± 5.37
M/B	38.80 ± 4.33	39.87 ± 3.07	40.17 ± 3.74	41.47 ± 3.30*	39.80 ± 3.50	41.12 ± 3.51	41.23 ± 3.62
M/F	38.92 ± 3.86	42.52 ± 4.90*	44.98 ± 5.48*	43.78 ± 4.52*	43.60 ± 5.03*	43.65 ± 4.93*	43.02 ± 4.71*
PaO₂							
M	587.40 ± 27.06	589.63 ± 30.83	594.03 ± 33.08*	598.27 ± 27.11*	609.84 ± 21.43	590.59 ± 30.94	592.03 ± 36.12
M/B	594.75 ± 18.82	571.87 ± 47.14	591.50 ± 17.94	605.32 ± 27.29	596.32 ± 25.56	604.15 ± 21.42	598.58 ± 21.98
M/F	586.83 ± 23.02	599.67 ± 11.11	606.97 ± 19.90	601.40 ± 16.61	606.95 ± 13.75	605.08 ± 19.32	608.53 ± 11.66
SaO₂							
M	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00
M/B	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00
M/F	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00	100.0 ± 0.00

* Values significantly ($p < 0.05$) different from values recorded at base line ($t = 0$). Data are given as mean ± SD ($n = 7$ dogs/group); PaCO₂ = Arterial partial pressure of carbon dioxide, PaO₂ = Arterial partial pressure of oxygen, SaO₂ = Arterial oxygen saturation, M = Medetomidine (10 µg/kg), M/B = Combination of medetomidine (5 µg/kg) and buprenorphine (10 µg/kg), M/F = Combination of medetomidine (5 µg/kg) and fentanyl (10 µg/kg).

분 경과 후($\Delta M = 22.44$)에 가장 높았다. 또한 M/B군은 15분 경과 후까지는 그 변화량이 감소하였으나 25분 경과 후부터 변화량이 증가하기 시작하여 60분 경과 후까지도 변화량이 증가하였으며, 25분 경과 후($\Delta M = 10.57$)에 변화량 증가가 가장 높았다. M/F도 그 변화량이 60분 경과 후까지도 증가하였으며, 변화량 증가는 60분 경과 후($\Delta M = 21.70$)가 가장 높았다. 60분 경과 후에 변화량 증가폭은 M/F군($\Delta M = 21.70$)이 M군($\Delta M = 4.63$)과 M/B군($\Delta M = 2.83$)보다 월등히 높았다.

동맥혈 산소 포화도: 시간에 따른 동맥혈 산소 포화도의 변화량에 있어서는 M군과 M/B군, M/F군 모두 모든 시간대에서 100%로 약물 투여 전과 동일하였다(Table 3).

진통 효과

진통 효과 검사

① 서혜부와 꼬리: Table 4에서, 30분 경과 후 M군과 M/B군이, 45분 경과 이후부터는 M군, M/B군, M/F군 모두 마취 종료 시와 비교하였을 때 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 서혜부와 꼬리의 통감 효과의 변화량이 60분 경과 이후까지 지속적으로 증가하다가, 120분 경과 후까지는 별다른 변화가 없었으며, 135분 경과 후에 다시 증가하기 시작하였다. M/B군은 변화량이 계속 증가하다가 90분 경과 후부터 150분 경과 후까지 변화량 증가가 같았으며, 165분 경과 이후

부터 다시 증가하기 시작하였다. M/F군은 시간이 경과 할수록 변화량이 계속 증가하였다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 마취 종료 후 30분에서 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내었으며, M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 마취 종료 후 45분, 60분, 75분, 90분에서는 M/F군이 M군, M/B군에 비해 낮은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다.

② 양측 후지 말단: Table 4에서, 30분 경과 이후부터 M군과 M/B군, M/F군 모두 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군과 M/B군, M/F군 모두 시간이 경과 할수록 후지 양측 말단의 통감 효과의 변화량이 계속 증가하였다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 마취 종료 직후부터 실험 종료까지 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

③ 갈비뼈의 등쪽·후방 부분과 견부: 갈비뼈의 등쪽·후방 부분과 견부의 통감 효과 검사에서는 이소플로란 마취 종료부터 실험 종료까지 모든 실험견에서 통감을 나타내지 않았다.

운동기능 검사

① 위치 인지검사: Table 5에서, 45분 경과 후 M군이 유의한 차이를 보였으며, 60분과 75분 경과 후에는 M군과 M/B군이, 90분 경과 이후부터는 M군과 M/B군,

Table 4. The mean analgesic score in response to a standard noxious stimulus (clamping) at the perineum, tail and right and left hind toe after lumbosacral epidural injection of 3 (M, M/B, and M/F) groups in dogs

	Time after discontinuation of isoflurane (min)												
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
perineum, tail													
M	0.00 ± 0.00	1.71 ± 1.89	2.57 ± 1.40 ^{a b}	2.86 ± 0.90 ^a	3.43 ± 0.79 ^a	3.42 ± 0.79 ^a	3.57 ± 0.79 ^a	4.00 ± 0.00 ^a	4.00 ± 0.00 ^a	4.00 ± 0.00 ^a			
	M/B	0.00 ± 0.00	0.57 ± 0.79	2.00 ± 1.15 ^{a b}	2.43 ± 0.79 ^a	3.43 ± 0.79 ^a	3.71 ± 0.49 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	4.00 ± 0.00 ^a
M/F		0.00 ± 0.00	0.57 ± 1.13	0.86 ± 1.21 ^b	1.14 ± 1.21 ^{a b}	1.57 ± 1.27 ^{a b}	1.86 ± 1.07 ^{a b}	2.43 ± 0.98 ^{a b}	3.14 ± 1.07 ^a	3.14 ± 1.07 ^a	3.43 ± 1.13 ^a	3.43 ± 1.13 ^a	3.57 ± 0.79 ^a
	right, left hind toe												
M	0.00 ± 0.00	1.43 ± 1.62	2.29 ± 1.38 ^a	2.71 ± 1.11 ^a	3.00 ± 0.82 ^a	3.00 ± 0.82 ^a	3.14 ± 0.69 ^a	3.14 ± 0.69 ^a	3.71 ± 0.49 ^a	3.71 ± 0.49 ^a	4.00 ± 0.00 ^a	4.00 ± 0.00 ^a	4.00 ± 0.00 ^a
	M/B	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.53	1.29 ± 0.76 ^a	2.57 ± 0.79 ^a	3.00 ± 0.82 ^a	3.43 ± 0.79 ^a	3.57 ± 0.53 ^a	3.71 ± 0.49 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	3.86 ± 0.38 ^a	4.00 ± 0.00 ^a
M/F		0.00 ± 0.00	0.86 ± 1.21	1.14 ± 1.21 ^a	1.86 ± 1.07 ^a	2.43 ± 0.98 ^a	2.86 ± 0.90 ^a	3.14 ± 0.69 ^a	3.29 ± 0.76 ^a	3.57 ± 0.53 ^a	3.57 ± 0.53 ^a	3.71 ± 0.49 ^a	3.86 ± 0.38 ^a

^a: Values significantly ($p < 0.05$) different between values of group.

^b: Values significantly ($p < 0.05$) different from values recorded at base line ($t = 0$). Data are given as mean \pm SD ($n = 7$ dogs/group); M = Medetomidine (10 μ g/kg), M/B = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and buprenorphine (10 μ g/kg), M/F = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and fentanyl (10 μ g/kg).

M/F군 모두 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군과 M/F군은 시간이 경과할수록 점수의 변화량이 지속적으로 증가하였으나 M/B군은 150분 경과 후부터는 변화량 증가에 있어서 별다른 변화를 보이지 않았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 마취 종료 후 30분, 45분에서는 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 마취 종료 후 60분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내었으며, M군이 가장 높은 수치를 M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 마취 종료 후 75분에서는 M/F군이 M군, M/B군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 마취 종료 후 105분, 120분, 135분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어 M군이 가장 높은 수치를 M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다.

② 튀기 검사: Table 5에서, 30분과 45분 경과 후에 마취 종료 시와 비교하였을 때 M군이 유의한 차이를 보였고, 60분 경과 후에는 M군과 M/B군이, 75분 경과 후부터는 군과 M/B군, M/F군 모두 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군은 점수의 변화량이 계속 증가하다가 165분 경과 후부터는 그 증가량에 있어 별다른 변화를 보이지 않았다. M/B군과 M/F군은 시간이 경과할수록 변화량 증가에 있어서 별다른 변화를 보이지

않았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 30분에서 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 마취 종료 후 45분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어 M군이 가장 높은 수치를 M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 135분에서 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어 M/B군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다.

③ 근 긴장도: Table 5에서, 30분과 45분 경과 후 마취 종료 시와 비교하였을 때 유의한 차이를 보였고, 60분 경과 후부터는 M군과 M/B군, M/F군 모두 유의한 차이를 보였다. 구체적으로 살펴보면, M군과 M/B군은 시간이 경과할수록 점수의 변화량이 지속적으로 증가하였으며, M/F군은 105분 경과 후까지는 변화량이 지속적으로 증가하였으나 120분 경과 후부터는 변화량 증가에 있어 별다른 차이를 보이지 않았다. 또한 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때, 30분에서 M군이 M/B군, M/F군에 비해 높은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다. 마취 종료 후 120분, 135분에서는 M군, M/B군, M/F군 세 군 모두 유의성 있는 차이를 나타내어, M/B군이 가장 높은 수치를 M/F군이 가장 낮은 수치를 나타내었다. 마취 종료 후 150분부터 실험 종료까지는

Table 5. The mean motor function score in response to a placing, hopping and muscle tone test after lumbosacral epidural injection of 3 (M, M/B, and M/F) groups in dogs

	Time after discontinuation of isoflurane (min)												
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
Placing													
M	0.00 ± 0.00	0.29 ± 0.76	1.14 ± 1.46	2.00 ± 1.91*	2.14 ± 2.04*	2.29 ± 2.14*	2.29 ± 2.14*	2.86 ± 1.46*	3.00 ± 1.29*	3.43 ± 0.98*	3.86 ± 0.38*	4.00 ± 0.00*	4.00 ± 0.00*
M/B	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.79	1.14 ± 1.21*	2.29 ± 0.76*	2.86 ± 1.14*	3.14 ± 1.21*	3.57 ± 0.79*	3.71 ± 0.76*	3.86 ± 0.38*	3.86 ± 0.38*	3.86 ± 0.38*
M/F	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.00	0.43 ± 0.79	1.14 ± 1.21*	1.57 ± 1.27*	2.14 ± 1.21*	2.43 ± 1.27*	3.29 ± 0.95*	3.57 ± 0.79*	4.00 ± 0.00*
Hopping													
M	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.38	1.14 ± 1.21*	2.00 ± 1.91*	2.14 ± 2.04*	2.29 ± 2.14*	2.29 ± 2.14*	3.00 ± 1.29*	3.29 ± 0.95*	3.57 ± 0.79*	3.86 ± 0.38*	4.00 ± 0.00*	4.00 ± 0.00*
M/B	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.38	0.86 ± 1.21	1.43 ± 1.13*	2.43 ± 0.98*	2.29 ± 1.50*	3.14 ± 1.21*	3.57 ± 0.53*	3.71 ± 0.49*	3.71 ± 0.49*	3.71 ± 0.49*	3.86 ± 0.38*
M/F	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.38	0.57 ± 0.79	1.14 ± 0.90*	1.57 ± 0.53*	2.43 ± 0.53*	2.71 ± 0.76*	2.86 ± 0.69*	3.43 ± 0.79*	3.71 ± 0.49*	4.00 ± 0.00*
muscle tone													
M	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.79	1.43 ± 1.27*	1.86 ± 1.21*	2.00 ± 1.29*	2.14 ± 1.46*	2.14 ± 1.46*	2.71 ± 0.95*	3.29 ± 0.49*	3.29 ± 0.49*	3.43 ± 0.53*	3.71 ± 0.49*	3.86 ± 0.38*
M/B	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.29 ± 0.49	1.00 ± 1.15	1.43 ± 1.27*	2.43 ± 1.13*	2.43 ± 1.27*	3.00 ± 1.00*	3.43 ± 0.53*	3.57 ± 0.53*	3.57 ± 0.53*	3.57 ± 0.53*	3.57 ± 0.53*
M/F	0.00 ± 0.00	0.14 ± 0.38	0.43 ± 0.53	0.71 ± 0.49*	1.29 ± 0.76*	1.57 ± 0.79*	2.43 ± 0.79*	2.86 ± 0.38*	2.86 ± 0.38*	2.86 ± 0.38*	2.86 ± 0.38*	3.00 ± 0.00*	3.00 ± 0.00*

* Values significantly ($p < 0.05$) different between values of group. Data are given as mean \pm SD ($n = 7$ dogs/group); M = Medetomidine (10 μ g/kg), M/B = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and buprenorphine (10 μ g/kg), M/F = Combination of medetomidine (5 μ g/kg) and fentanyl (10 μ g/kg).

M/F군이 M군, M/B군에 비해 낮은 수치를 나타내고 있음이 유의성 있게 나타났다.

고찰

장시간 동안 진통의 효과를 나타내면서 전신적인 효과(systemic effects) 즉, 심혈관계와 호흡기계의 억압 반응인 부작용을 최소화하는 약물이 환자의 통증 관리에 있어서 가장 이상적이라 할 수 있다. 이런 의미에서 경막의 약물의 투여는 전신적으로 약물을 투여하였을 때 나타내는 전신적인 효과를 최소화하면서도 부분 마취 시 보다 좀더 광범위한 부분의 통증을 관리할 수 있고, 또한 진통 시간을 연장시킬 수 있는 유용성을 가지고 있다 [20]. 주로 사용되어지는 약물로는 α_2 수용체의 작용약(메디토미딘, 데토미딘, 자일라진 등), 아편양 약물(부프레놀핀, 펜타닐, 모르핀 등), 국소 마취제(부피바카인,

리도카인 등)가 있으며, 수의학 분야에서도 오래 전부터 이러한 약물들을 수의 임상에 적절하게 적용하기 위해 약리학, 분자학, 생리학, 생화학, 그리고 다양한 임상 등의 분야에서 많은 연구와 실험이 행해지고 있다 [22]. 약물의 단독 또는 혼합 제제들에 관한 실험, 약물의 용량에 따른 실험, 그리고 약물의 적용 방법에 따른 실험 등은 최근에도 수많은 연구의 과제가 되고 있다. 인의에 있어서, 수술 후 통증 관리나 암으로 인한 통증 관리 시 아편양 약물이나 α_2 수용체의 작용약이 주로 많이 쓰이고 있다.

본 실험에 있어서 다른 약물 반응의 효과를 최소화하기 위해 마취 전 투여약은 사용하지 않았으며, 마스크를 이용하여 이소플로란으로 마취를 유도하여 삼관을 실시하였다. 실험에 필요한 기구들을 모두 장착한 후 안정화 시간을 두어 수치들이 모두 정상 범위 내에서 유지되는 때에 실험을 시작하였다.

α_2 수용체의 작용약은 뇌간에서 유래된 descending antinociceptive fibers의 작용과 유사하다. 이러한 섬유들은 말단 신경 전달 물질인 노르에피네프린을 발현시킨다. 이러한 antinociceptive mechanism은 척수의 dorsal horn의 ascending fibers와 말초신경 사이의 시냅스에서 외상수용기의 임펄스가 두측(rostral)으로 이동하는 것을 억제한다 [3]. 메디토미딘은 자일라진이나 데토미딘보다 중추의 α_2 수용체에 더욱 선택적인 작용약물이다. 근육이나 정맥 내의 전신적인 투여로 진통과 진정의 효과를 나타내는 것은 이미 잘 알려져 있으며, 진단을 위한 가벼운 진정에서부터 마취 전 투여약으로 사용되어 지거나 간단한 수술 시 마취제로도 흔히 사용되어 지고 있다. 개에서 일반적인 메디토미딘의 사용 용량은 5~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 가벼운 진정이나 진통의 효과를 얻을 수 있다 [18, 20, 27]. 또한 경막의 투여를 통한 진통의 효과도 많은 연구를 통해 알려져 있는 바이다 [3, 12, 16, 30].

염소를 대상으로 한 연구에서도 메디토미딘의 요천추 부위의 경막 외 투여 시 전신적인 진통 작용과 약물 용량에 따라 진정, 황와 등의 효과가 나타났다고 보고하고 있다 [12]. 다른 연구에서도 염소뿐만 아니라 말, 버팔로 등에서도 이런 효과를 볼 수 있었다고 보고하고 있다 [9, 34]. 종에 따라 메디토미딘의 작용의 차이가 있겠으나, 염소에서는 자일라진과 데토미딘의 α_2/α_1 선택적 비율이 각각 160과 260임에 비해 메디토미딘의 α_2/α_1 비율은 1,620 이상인 것으로 연구되었다 [10, 30]. 또한 염소에서 다른 전 처치없이 메디토미딘을 체중 kg 당 10 μg 을 경막의 투여했을 때 호흡수, 심박수, 평균 동맥압이 저하되는 것을 관찰할 수 있었고, 이러한 변화들은 이전에 돼지, 말, 소에서 보고되었던 결과들과 같은 것이었으며, 개를 대상으로 한 본 실험에서도 같은 결과를 얻었다 [10, 21-23]. 이러한 결과는 α_2 수용체의 작용약의 중추신경과 연관된 효과라 볼 수 있다 [12]. 소를 대상으로 한 또 다른 연구에서 메디토미딘을 요천추부의 경막의 공간에 투여했을 때 서혜부 진통 작용이 412 ± 156 분 정도 유지되었음을 보여주었다 [10].

전신적으로 투여된 α_2 수용체의 작용약은 뇌의 청반(locus coeruleus)에서 신경의 신호가 발생하는 것을 억제하여, 진정과 진통 작용을 나타내고, 척수와 중추 신경에서 α_2 수용체를 자극하여 신경 전달 물질인 노르에피네프린과 substance P의 방출을 억제시킴으로써 진통 작용을 나타낸다 [4]. 메디토미딘은 척수에서 신경 전달 물질인 'substance P'의 방출을 억제하여 진통 작용을 나타내며, 그러므로 전신적인 진통, 진정의 효과를 유발한다 [12].

개를 대상으로 수술 후 진통 효과를 연구한 한 논문을 보면, 수술 시간은 125 ± 25 분이었고 수술하는 동안 마취는 1~1.5%의 이소플루란과 65%의 아산화 질소

(nitrous oxide)로 유지하였으며, 수술 완료 후 경막의 카테터를 장착하여 메디토미딘을 체중 kg 당 0.015 mg을 투여한 후 5분 후 순차적으로 마취를 종료시켰다. 이 연구에서 개체에 따라 230분에서 480분 이상 진통이 유지되는 개체까지 그 반응이 다양하였으며, 평균 진통 유지 시간은 424 ± 30 분으로 나타났다 [30]. 개를 대상으로 한 또 다른 연구에서 모르핀(0.1 mg/kg)의 단독 제제와 모르핀(0.1 mg/kg)과 메디토미딘(0.005 mg/kg)의 합제를 각각 경막 외 투여 하였을 때 혈중 모르핀의 농도는 모르핀 단독 제제의 투여 시가 현저하게 높았으나, 통감 반응에 있어서는 모르핀과 메디토미딘의 합제를 투여하였을 때 통감을 더 느끼지 못하는 것으로 나타났으며, 경막 외로 메디토미딘(0.005 mg/kg)의 단독 투여시 진통 작용을 나타내지 못하였다 [16]. 본 연구에서는 메디토미딘(0.01 mg/kg) 단독 제제를 경막 외로 투여하였을 때 이소플루란 마취 종료 후에도 약 60분 정도 진통 작용을 나타내었다.

실험관계에서 α_2 수용체의 작용약의 경막 외 투여 시 전신적인 투여에서와 마찬가지로 서맥이 발생되는데 이는 중추신경계로부터 교감신경계의 활성을 억제하여, 교감신경의 말단에서 노르에피네프린의 방출을 억제하고 혈압 상승(hypertension)에 따른 압수용체(baroreceptor)의 반응으로부터 미주신경계가 활성화되고, 1차적으로 심장의 부교감 신경에서 아세틸콜린의 분비가 증가되기 때문이다 [30]. 본 실험에서도 메디토미딘의 경막 외 투여 5분 후 관찰 시 급격한 심박수의 감소를 볼 수 있었는데, 이는 친지성 물질인 메디토미딘이 경막의 공간으로부터 전신적인 순환계로 빠르게 흡수되어 중추와 말초적인 효과를 모두 나타내기 때문이다. 또한 메디토미딘의 경막 외 투여 시 전신적인 투여(정맥, 근육, 피하 투여)시와 마찬가지로 심전도 상에서 부정맥과 2도 방실 블록이 많은 논문에서 보고되고 있다 [30]. 본 실험에서도 M군에서 5마리, M/B군에서 1마리, M/F군에서 6마리가 부정맥을 보였으며, 이 중 M군의 2마리에서 2도 방실 블록을 관찰할 수 있었다.

평균 동맥압은 개를 대상으로 한 한 실험 논문에서 메디토미딘을 체중 kg 당 0.015 mg 경막 외 투여하였을 때 10마리 중 5마리가 고혈압을 나타내었다. 즉, 약물 투여 후 60분에 평균 동맥압이 120 mmHg 이상 증가하였다고 보고하였다 [30]. 이는 메디토미딘이 혈관의 평활근에 있는 후 시냅스의 α_2 수용체에 직접적으로 작용하여 말초 혈관들을 수축시키기 때문이다. 본 실험에서도 M군이 다른 두군(M/B군, M/F군)에 비해 평균 동맥압의 많은 상승치를 보여, 약물 투여 10분 후에 101.57 ± 17.66 mmHg로 상승하였다. 그러나 앞의 실험 수치만큼 고혈압을 나타내지 않은 이유는 본 실험 시간 동안

이소플루란이 1 volume %로 유지되어 그 영향으로 인해 혈관 확장 효과를 나타내어 메디토미딘의 혈관 수축 작용이 이소플루란에 의해 상쇄된 것으로 보인다 [25].

아편양 물질의 비경구적 투여 시 진정, 서맥, 호흡 억압, 구토, 배변, 뇨 정제, 장 폐색 등의 부작용이 나타날 수 있으나, 경막 외 투여 시 이러한 전신적인 부작용을 감소시킬 수 있으며, 척수 분절이 관여하는 일정 부분의 진통 효과를 좀더 연장시킬 수 있고, 후지의 운동 기능을 계속 유지시킬 수 있다 [11]. 아편양 물질은 경막외로 투여되면 수막(meninges)을 통과하여 척수로 들어가는데, 이때 척수의 배각 부위에 있는 외상수용기작용의 시작을 유발하는 수용체와 결합한다. 따라서 운동 기능의 소실없이 비교적 장시간 동안 신경 분절이 관장하는 일정한 부위의 진통 효과를 얻을 수 있다. 아편양 물질과 α_2 수용체의 작용약의 합제의 경막 외 투여는 서로의 약물 작용을 상승시키는 효과를 가지며, 각각의 약물의 단독 투여 시 보다 진통 시간을 연장시킨다. 개를 실험 대상으로 한 연구에서는 모르핀과 메디토미딘의 합제를 경막 외 투여 시 모르핀을 단독으로 투여했을 때 보다 두 배 정도 약물 작용 시간의 연장 효과가 있었다고 보고했다 [3, 16].

부프레놀핀은 μ (μ)-수용체에 높은 친화성과 높은 친지성을 가지고 있으며, 인의에서는 진통 작용을 위한 경막 외 투여약으로 널리 사용되고 있다. 개를 대상으로 한 한 연구에서 메디토미딘(30 μ g/kg)과 부프레놀핀(10 μ g/kg)을 근육내 투여하였을 때 심박수가 약 55%까지 감소하였고, 호흡수 또한 62%까지 감소하였다고 보고하였다 [19]. 본 실험에서는 M/B 투여 후 심박수가 37% 정도까지 감소하였고, 호흡수는 52% 정도까지 감소함을 보였다. 또 다른 연구 논문에서 수술 직후 근육 내 부프레놀핀을 투여 시 50%의 개에서 약 90분 동안 적절한 진통 효과를 나타내었다고 보고하였다 [32]. 다른 의학연구에서는 부프레놀핀의 경막 외 투여 시 약효의 발현 시간은 약 20분 정도라는 보고가 있으며, 약효의 유지 시간은 6시간, 10시간, 12시간 이라고 보고한 논문들도 있다 [2, 13, 33, 35]. 또한 부프레놀핀(4 μ g/kg)의 경막 외 투여와 정맥 내 투여 시 약효의 작용 시간을 연구한 인의 논문에서 그 결과는 각각 15~18시간과 7시간으로 나타나, 경막 외 투여 시 그 약효 작용 시간이 더 연장되었음을 보고하였다 [8]. 개의 수술 후 부프레놀핀과 모르핀의 경막 외 투여 시 진통 효과를 비교한 또 다른 연구에서 부프레놀핀이 모르핀만큼의 효과가 있다는 결론을 얻었다 [24]. 본 실험에서는 M/B 투여 시, 마취 종료 후 통감 반응이 거의 정상적으로 나타나는데 소요시간은 항문 주위는 평균 90분, 양 발끝은 평균 120분 정도였다.

펜타닐도 부프레놀핀과 같이 μ -수용체에 높은 친화성

을 가지고 있으며, 다른 아편양 물질들 중에서 약물 도입 시간이 비교적 짧은 것은 것으로 알려져 있다. 개에서 펜타닐의 경막 외 투여 시 체중 kg당 1~20 μ g이 권장되나 이 약물은 단독으로 투여되기 보다는 대부분 다른 약물들(모르핀, 부피바카인 등)과 합제로 투여된다. 개를 대상으로 한 한 연구에서는 모르핀 단독 제제의 경막 외 투여 시, 심·호흡기계의 측정값들은 큰 변화를 나타내지 않았으나, 펜타닐과의 합제 투여 시 확장기 동맥압과 평균 동맥압, 그리고 총 말초 저항이 유의하게 감소하고 동맥혈 이산화탄소 분압이 유의하게 증가됨이 관찰되었다 [14]. 또 다른 연구에서, 메디토미딘(1.5 μ g/kg/h, continuous rate infusion)과 펜타닐(1.5 μ g/kg, volus)을 정맥 내 투여하였을 때, 심박수, 호흡수 등 심혈관계 반응이 유의성 있게 감소하는 것으로 나타났다 [7]. 본 실험에서도 M/F의 경막 외 투여 시 심박수와 호흡수의 급격한 감소를 관찰할 수 있었다.

약물의 경막 외 투여 시 주된 진통의 효과는 그 약물이 경막 외 척수를 통과하는 정도에 따라 그 차이가 나타나며, 따라서 약물의 분자량, 모양, 지질 용해도가 진통의 효과 차이를 나타내는 것이다. 약물은 경막을 통과한 후 척수의 dorsal horn 쪽으로 퍼져나간다. 또한 약물을 주입하는 척추의 위치에 따라 그 부위의 척수분절(spinal cord segment)이 관장하는 부분의 진통 효과를 얻을 수 있다. 즉, 요천추 경막 외 투여시 서혜부나 양측 견부, 양 후지의 진통 효과를 얻을 수 있으며, 약물을 투여하는 척추의 위치에 따라 두측이나 흉부의 진통 효과도 얻을 수 있다. 본 실험은 요천추 경막 외 투여를 실시하였다. 해부학적으로 뇌 부분에서부터 시작된 척수의 끝부분은 중간에 차이가 있어, 반추류의 경우 척수는 요천추 부위에서 끝이 나며, 그 이후에는 경막초가 뺏어 나간다 [5]. 개의 경우는 요추 5번과 6번 사이에서 끝이 나 경막초로 뺏어 나간다 [6]. 경막 외 약물 투여 시 나타날 수 있는 부작용에는 약물이 두측으로 퍼져나가면서 호흡근의 마비를 유발하여 이차적인 저환기, 교감신경계의 억제에 의한 저혈압, 호너 신드롬(Homer's syndrome), 저혈당증, 쉬프-셰링톤 증후군(Shiff-Sherrington syndrome)과 유사한 반응, 국소 마취 시 혈장 내 독성 물질에 의한 근 경련, 혼수, 발작, 심순환계의 부전 등의 증상이 나타날 수 있다 [17, 20, 28]. 본 연구에서 실험을 마치고 한달 이상 관찰 시 이러한 부작용을 나타내는 개체는 없었다.

개체마다 자극에 따른 반응을 약간씩 다르게 표현할 수 있고 실험자도 완전한 객관성을 가지고 실험에 임하기는 쉽지 않았기 때문에 통감과 운동 기능 검사 시 정확하게 점수를 평가하는 것은 쉬운 작업은 아니었으나, 최대한으로 정확한 평가를 위해 한 개체당 5번씩의 검

사를 하였으며 통감 점수(pain score)와 운동 기능 점수(motor function score)를 작성하여 이 실험 결과에 객관성을 갖기 위하여 최대한 노력하였다 [15, 26].

통증 관리 시, 세 군 중 M/F군이 진통 작용이 가장 강하게 발현되며 그 기간도 길게 작용하지만 진통 효과 소실 후 기능의 회복은 단시간에 이루어지므로, 환축의 상태에 따라 약물의 추가 투여 시 더욱 효과적인 통증 관리에 적합한 약물로 사료된다. 그러나 이소플로란 마취 하에서 M/F의 투여는 동맥 혈압이 유의성(65 ± 10 mmHg) 있게 저하되므로 이를 중심으로 한 심순환계의 변화에는 충분한 주의가 필요하다.

결 론

21마리의 실험견을 세 군(M군, M/B군, M/F군)으로 나누어 각 약물의 심혈관 반응과 진통 효과를 관찰한 본 실험에서 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

약물 도입 초기(5분까지)에는 약물 도입 전 안정화된 심박수로부터 세 군(M군, M/B군, M/F군) 모두 급격한 심박수의 감소를 나타내었으며, 그 중 M군이 다른 두 군(M/B군, M/F군)에 비해 심박수의 감소가 가장 크게 나타났고, 시간이 흐를수록(약물 도입 후 20분 경과 시부터) 약물 도입 전 안정화된 심박수로부터 M/B군이 다른 두 군(M군, M/F군)에 비해 심박수의 감소가 가장 크게 나타났으나 수치상 세 군 모두 큰 차이를 나타내지 않았다.

약물 도입부터 60분 동안 수축기, 이완기, 평균 동맥압은 M군이 가장 높은 수치를, M/F군이 가장 낮은 수치를 유지하였다.

동맥혈의 이산화탄소 분압은 한 집단군을 약물 도입 전 안정화된 수치와 그 변화량을 비교하였을 때와, 각 집단군을 시간대 별로 비교하였을 때 세 군(M군, M/B군, M/F군) 모두 큰 차이를 보이지는 않았으나, 약물 도입부터 60분 동안 대체적으로 M/F군이 가장 높은 수치를, M군이 가장 낮은 수치를 나타내었다.

서혜부, 꼬리, 그리고 양측 후지 말단의 통감 효과 검사에서 대체적으로 M/F군이 다른 두군(M군, M/B군)에 비해 가장 느리게 통증을 지각하는 것으로 나타났다.

위치 인지, 뛰기, 근 긴장도를 평가하는 운동 기능 검사에서 대체적으로 M/F군이 다른 두군(M군, M/B군)에 비해 가장 느리게 운동 기능이 돌아오는 것을 볼 수 있었다.

참고문헌

1. **Benson GJ, Tranquilli WJ.** Advantages and guidelines for using opioid agonist-antagonist analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992, **22**, 363-365.
2. **Bilsback P, Rolly G, Tampubolon O.** Efficacy of the extradural administration of lofentanil, buprenorphine or saline in the management of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1985, **57**, 943-948.
3. **Branson KR, Ko JCH, Tranquilli WJ, Benson J, Thurmon JC.** Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1993, **16**, 369-372.
4. **Cedarbaum JM, Aghajanian GK.** Catecholamine receptors on locus coeruleus neurons: pharmacological characterization. *Eur J Pharmacol* 1977, **44**, 375-385.
5. **Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG.** Textbook of Veterinary Anatomy. 1st ed. pp. 225-327, Saunders, Philadelphia, 1987.
6. **Fletcher TF.** Spinal cord and meninges. In: Evans HE (ed.). *Miller's Anatomy of the Dog*. 3rd ed. pp. 804-805, Saunders, Philadelphia, 1993.
7. **Grimm KA, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, Greene SA, Martin-Jimenez T.** Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res* 2005, **66**, 1222-1226.
8. **Inagaki Y, Mashimo T, Yoshiya I.** Mode and site of analgesic action of epidural buprenorphine in humans. *Anesth Analg* 1996, **83**, 530-536.
9. **Ko JCH, Thurmon JC, Benson JG, Tranquilli WJ, Olson WA.** Evaluation of analgesia induced by epidural injection of detomidine or xylazine in swine. *J Vet Anaesth* 1992, **9**, 56-60.
10. **Lin HC, Trachte EA, DeGraves FJ, Rodgerson DH, Steiss JE, Carson RL.** Evaluation of analgesia induced by epidural administration of medetomidine to cows. *Am J Vet Res* 1998, **59**, 162-167.
11. **McMurphy RM.** Postoperative epidural analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1993, **23**, 703-716.
12. **Mpanduji DG, Bittgeco SBP, Mgasa MN, Batamuzi EK.** Analgesic, behavioural and cardiopulmonary effect of epidurally injected medetomidine (Domitor®) in goats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2000, **47**, 65-72.
13. **Murphy DF, MacEvelly M.** Pain relief with epidural buprenorphine after spinal fusion: a comparison with intramuscular morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984, **28**, 144-146.
14. **Naganobu K, Maeda N, Miyamoto T, Hagio M,**

- Nakamura T, Takasaki M.** Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. *J Am Vet Med Assoc* 2004, **224**, 67-70.
15. **Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN.** Neurologic history and examination. In: *Handbook of Veterinary Neurology*. 3rd ed. pp. 9-31, Saunders, Philadelphia, 1997.
 16. **Pacharinsak C, Greene SA, Keegan RD, Kalivas PW.** Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. *J Vet Pharmacol Ther* 2003, **26**, 71-77.
 17. **Paddleford RR.** Analgesia and pain management. In: *Manual of Small Animal Anesthesia*. 2nd ed. pp. 12-13, Saunders, Philadelphia, 1999.
 18. **Paddleford RR.** Analgesia and pain management. In: *Manual of Small Animal Anesthesia*. 2nd ed. pp. 244-246, Saunders, Philadelphia, 1999.
 19. **Robinson KJ, Jones RS, Cripps PJ.** Effects of medetomidine and buprenorphine administered for sedation in dogs. *J Small Anim Pract* 2001, **42**, 444-447.
 20. **Skarda RT.** Local and regional anesthetic and analgesic techniques. In: *Lumb and Jone's Veterinary Anesthesia*. 3rd ed. pp. 437-598, Wolters Kluwer, Baltimore, 1996.
 21. **Skarda RT, Muir WW 3rd.** Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. *Am J Vet Res* 1994, **55**, 670-680.
 22. **Skarda RT, Muir WW 3rd.** Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered xylazine hydrochloride solution in mares. *Am J Vet Res* 1996, **57**, 193-200.
 23. **Skarda RT, Muir WW 3rd.** Comparison of antinociceptive, cardiovascular, and respiratory effects, head ptosis, and position of pelvic limbs in mares after caudal epidural administration of xylazine and detomidinehydrochloride solution. *Am J Vet Res* 1996, **57**, 1338-1345.
 24. **Smith LJ, Yu JK.** A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2001, **28**, 87-96.
 25. **Steffey EP, Howland D Jr.** Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977, **38**, 1833-1836.
 26. **Thomas WB, Dewey CW.** Performing the neurologic examination. In: Dewey CW (ed.). *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 1st ed. pp. 31-55, Iowa State Press, Ames, 2003.
 27. **Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ.** Local anesthetic and analgesia techniques. In: *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 1st ed. pp. 48-51, Willams & Wikins, Baltimore, 1999.
 28. **Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ.** Local anesthetic and analgesia techniques. In: *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 1st ed. pp. 213-224, Willams & Wikins, Baltimore, 1999.
 29. **Tiwari SK, Kumar A, Vainio O.** Reversal of sedative and clinicophysiological effects of epidural xylazine and detomidine with atipamezole and yohimbine in buffaloes(*Bubalus bubalis*). *Vet Rec* 1998, **143**, 529-532.
 30. **Vesal N, Cribb PH, Frketic M.** Postoperative analgesic and cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidine administered epidurally: a comparative clinical study. *Vet Surg* 1996, **25**, 361-369.
 31. **Virtanen R.** Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 1989, **85**, 29-37.
 32. **Waterman AE, Kalthum W.** Use of opioids in providing postoperative analgesia in the dog: A double-blind trial of pethidine, pentazocine, buprenorphine, and butorphanol. In: Short CE, Van Poznak A (eds.). *Animal Pain*. 1st ed. pp. 466-476, Churchill Livingstone, New York, 1992.
 33. **Wilde GP, Whitaker AJ, Moulton A.** Epidural buprenorphine for pain relief after spinal decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1988, **70**, 448-450.
 34. **Wittern C, Hendrickson DA, Trumble T, Wagner A.** Complications associated with administration of detomidine into the caudal epidural space in horse. *J Am Vet Med Assoc* 1998, **213**, 516-518.
 35. **Wolff J, Carl P, Crawford ME.** Epidural buprenorphine for postoperative analgesia. A controlled comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1986, **41**, 76-79.