

CLONIDINA INTRAVENOSA. SUS EFECTOS EN EL CONSUMO DE ANESTESICOS Y EN LA RESPUESTA HEMODINAMICA EN CIRUGIA ABDOMINAL MAYOR

*ALFONSO RAMÍREZ-GUERRERO
*FRANCISCO MANFRINI-MADRID
*JOSÉ MANUEL PORTELA-ORTIZ
**JUAN GALLARDO
***JAIME BURCKLE

RESUMEN

Por haber poca experiencia con el uso de Clonidina (C) intravenosa (IV) en anestesiología, realizamos un estudio en 30 pacientes ASA I-III sometidos a cirugía mayor electiva para evaluar el efecto de este agonista alfa 2 adrenérgico sobre la estabilidad hemodinámica y el consumo de anestésicos. Cinco minutos antes de la inducción se inyectaron lentamente (1 min) 2 mcg/kg de C a 15 enfermos. La inducción se realizó en los 30 pacientes precurarización con atracurio 50 mcg/kg, fentanil 2 mcg/kg, tiopental 5 mg/kg y succinilcolina 1.5 mg/kg. El mantenimiento fue con: oxígeno 100%, isoflurano (máximo 1.5 MAC), fentanil en bolos de 1 mcg/kg en caso de llegar a 1.5 MAC de isoflurano y atracurio. El objetivo fue mantener los signos vitales dentro de un 20% respecto a los basales.

El 100% de los pacientes del grupo control llegaron a 1.5 MAC de isoflurano y 85% requirieron bolos de fentanil. Esto ocurrió en 33% y 47% respectivamente de los que recibieron C ($p < 0.001$). La dosis total en mcg/kg/hr de fentanil fue de 2.6 ± 0.9 y 1.29 ± 0.6 . En consecuencia hubo un descenso en el consumo de isoflurano de 45% y de 50% de fentanil con el uso de C.

La variación en los signos vitales fue estadísticamente menor en el grupo de C después de la intubación y de la incisión. En conclusión, la C IV a 2 mcg/kg no tiene efectos hemodinámicos adversos, atenúa en forma significativa la respuesta hiperdinámica ante los estímulos nociceptivos y reduce significativamente el consumo de isoflurano y fentanil.

Palabras clave: Alfa 2 adrenérgicos: clonidina. Requerimientos anestésicos: Anestésicos: inhalatorios, isoflurano; analgésicos: narcóticos, fentanil.

SUMMARY

The reports in the medical literature about the use of intravenous (IV) clonidine (C) in anesthesia are scant. We conducted a prospective and controlled study in 30 patients ASA I to III scheduled to elective major surgical procedures in order to evaluate the effects of IV clonidine over the hemodynamics and anesthetic requirements. The induction was accomplished after a single dose of 2 mcg/kg IV clonidine or placebo, using a prime dose of atracurium 50 mcg/kg, fentanyl (2 mcg/kg), thiopental (5 mg/kg) and the paralyzing dose of suxamethonium (1.5 mg/kg). The anesthetic state was maintained with 100% oxygen, isoflurane up to 1.5 MAC and fentanyl boluses (1 mcg/kg) when required to keep the vital signs within a range of $\pm 20\%$ of their basal values.

All the patients in the control group needed 1.5 MAC of isoflurane, and 85% of them required also fentanyl boluses, as compared with only 33% and 47% of the treated group ($p < 0.001$). The requirements of fentanyl and isoflurane were reduced in 45% and 50% respectively, with the use of IV clonidine.

The alteration in the vital signs was statistically less in the clonidine group after the intubation and surgical incision.

We concluded that the use of IV clonidine at a dose of 2 mcg/kg has no adverse hemodynamic effects, diminished the hemodynamic response to nociceptive stimulus and reduce significantly the requirements of isoflurane and fentanyl.

Key words: Alpha 2 adrenergics: clonidine, anesthetic requirements. Inhalatory anesthetics: isoflurane; narcotic analgesic: Fentanyl.

*Médico de base.

**Residente de Anestesiología.

***Pasante de Servicio Social.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología y Medicina Crítica. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga núm. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

Correspondencia: Alfonso Ramírez-Guerrero.

Recibido: Agosto 12 de 1991. Aceptado para publicación: Septiembre 12 de 1991.

Los alfa 2 agonistas han demostrado efectos benéficos cuando son usados como coadyuvantes para la anestesia¹⁻⁵. La clonidina (C), aunque no es el más potente, es el único disponible para uso clínico y sus ventajas incluyen: disminución en los requerimientos de halogenados¹⁻³ y narcóticos^{2,4}, efectos sedantes^{2,5}, mayor estabilidad hemodinámica durante los momentos de mayor estimulación^{2,7} así como en el postoperatorio inmediato^{7,9}, menor frecuencia de calosfríos¹⁰, tiempos menores para lograr la extubación⁴, analgesia^{11,12} y todo esto sin causar depresión respiratoria¹³ ni prolongar la recuperación postanestésica¹⁴.

Se recomienda su uso a razón de 5 mcg/kg por vía oral de 60 a 90 minutos previos a la cirugía¹⁵. Sin embargo su aplicación por vía intravenosa (IV) para anestesia no se ha reportado, y de hecho, en una revisión reciente¹⁶ se considera como una desventaja su uso por esta vía por la probabilidad de desencadenar hipertensión.

En el presente trabajo estudiamos los efectos de la C IV en: 1. la atenuación en la respuesta cardiovascular a los estímulos nociceptivos, 2. la estabilidad hemodinámica y 3. los requerimientos transoperatorios de isoflurano y fentanil.

MATERIAL Y METODOS

Se eligieron a 30 pacientes ASA I-III programados para cirugía abdominal mayor electiva. Los pacientes que recibían tratamiento previo con beta bloqueadores, clonidina, que padecían de insuficiencia cardíaca o tenían trastornos de la conducción AV fueron excluidos. Las características de la población estudiada se observan en el cuadro I.

La medicación preanestésica fue a base de midazolam 0.1 mg/kg por vía intramuscular 1 hora antes de la cirugía. La inducción consistió de: precurarización con 50 mcg/kg de atracurio, fentanil 2 mcg/kg, tiopental 5 mg/kg y la intubación se facilitó con succinilcolina 1.5 mg/kg. A 15 de los pacientes se les aplicaron 2 mcg/kg de C IV en el lapso de 1 minuto, 5 minutos antes de la inducción. La anestesia se mantuvo con oxígeno 100%, isoflurano, atracurio y fentanil. El objetivo hemodinámico del manejo anestésico fue mantener la presión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC) dentro de un 20% de los valores basales. Los signos vitales se tomaron la tarde previa a la cirugía (basal), 1 y 5 minutos después de la intubación, 1 y 5 minutos después de la incisión de la piel, 1 y 5 minutos después de entrar a cavidad peritoneal y posteriormente cada 30 minutos.

Después de la inducción se mantuvo una concentración de isoflurano de 1 MAC. Si durante la intubación los signos vitales se modificaban en más de un 20%, se incrementaba a 1.3 MAC por 3 minutos y de ser necesario hasta 1.5 MAC por 3 minutos. A partir de ese momento, si aún la TA y la FC permanecían por arriba del 20%, se aplicaban bolos de fentanyl de 1 mcg/kg

CUADRO I. CARACTERISTICAS GENERALES

(Promedios \pm D.E. con rangos entre paréntesis)

	CONTROL	CLONIDINA
EDAD (años)	40 \pm 14 (20-66)	40 \pm 13 (25-60)
SEXO		
Masculino	8	10
Femenino	7	5
PESO (kg)	60 \pm 14 (40-90)	63 \pm 16 (40-100)
CIRUGIAS		
Yeyunostomía	2	2
Colecistectomía	2	2
Resección intestinal	2	2
Transplante renal	2	1
Drenaje de quiste pancreático	2	1
Lap. exploratoria	2	-
Nefrectomía	-	2
Esplenectomía	1	1
Histerectomía	1	1
Operación de Warren	1	-
Derivación biliar	-	1
Plastia hiatal	-	1
Gastrectomía	-	1

cada 5 minutos hasta lograr el objetivo deseado.

Los resultados se reportan como valores promedio \pm desviación estándar (DE). Las comparaciones intergrupos se hicieron con el método de la t de student y la chi cuadrada.

RESULTADOS

Las características generales de la población estudiada se observan en el cuadro I. En el cuadro II se muestra el porcentaje de pacientes de cada grupo que tuvieron una elevación superior al 20% en los signos vitales en cada momento de la evaluación, y en las figuras 1, 2, 3 y 4, los cambios promedio de la TAS, TAD, FC y doble producto.

Después de la intubación, la TAS promedio del grupo control fue de 135 mm Hg, en comparación con el grupo tratado, que tuvo una TAS promedio de 112 mm Hg ($p < 0.05$). La TAD en el grupo control tuvo un promedio de 87 mm Hg. y en el grupo de clonidina de 72 mm Hg; la FC tuvo en promedio 98 y 80 latidos por minuto en los grupos control y tratado respectivamente. Cinco minutos después de la intubación, los valores de la TAS, TAD y FC tendieron a regresar a los valores basales en el grupo control, y alcanzaron valores inferiores a los basales en el grupo tratado.

Después de la incisión, nuevamente hubo un aumento en los promedios de los signos vitales, que fue mayor en

el grupo control que en el grupo que recibió clonidina. La TAS se elevó hasta 133 mm Hg en el primero, mientras que el grupo tratado tuvo en promedio 106 mm Hg ($p < 0.025$). La TAD tuvo promedios de 91.5 y 73 mm Hg en cada grupo, y la FC de 96 y 75 latidos por minuto respectivamente.

En el momento de entrar a cavidad peritoneal, la TAS promedio fue de 128.8 mm Hg en el grupo control, y de 113 mm Hg en el grupo tratado. La TAD y la FC registraron promedios de 85.6 y 77 mm Hg y de 89 y 76 latidos por minuto en los grupos control y clonidina respectivamente.

En cuanto a los requerimientos anestésicos, todos los pacientes del grupo control necesitaron 1.5 MAC de isoflurano desde la incisión de la piel, mientras que el grupo tratado requirió en promedio 1.0 MAC durante el desarrollo de la cirugía. Todos los pacientes (100%) del grupo control requirieron 1.5 MAC de isoflurano en algún momento de la cirugía, mientras que solamente 5 (33%) del grupo que recibió clonidina requirieron 1.5 MAC en algún momento de la cirugía ($p < 0.001$).

Trece pacientes (85%) del grupo control requirieron bolos adicionales de fentanil, en comparación con sólo 7 (47%) del grupo tratado. Cuando se calcularon los re-

CUADRO II
CASOS CON ELEVACION DE MAS DEL 20% EN LOS SIGNOS VITALES (EN PORCENTAJES)

		T I E M P O											
		Intub		Incis		Perit							
		1	5	1	5	1	5	30	60	90	120	150	180
		1	5	1	5	1	5						
TAS	C	21	7	23	7	23	15	7	8	22	28	20	0
	CL	0	0	0	6	0	6	0	0	10	0	20	0
TAD	C	30	7	38	30	23	23	23	8	22	14	0	50
	CL	0	6	13	13	13	20	6	8	10	12	0	0
FC	C	53	7	38	38	15	15	23	33	33	42	40	50
	CL	13	6	0	0	6	6	0	8	0	12	20	0

TAS = tensión arterial sistólica, TAD = tensión arterial diastólica, FC = frecuencia cardíaca, C = control, CL = clonidina.
1 y 5 = minutos después de: Intub = intubación, Incis = incisión, Perit = entrada a cavidad peritoneal.

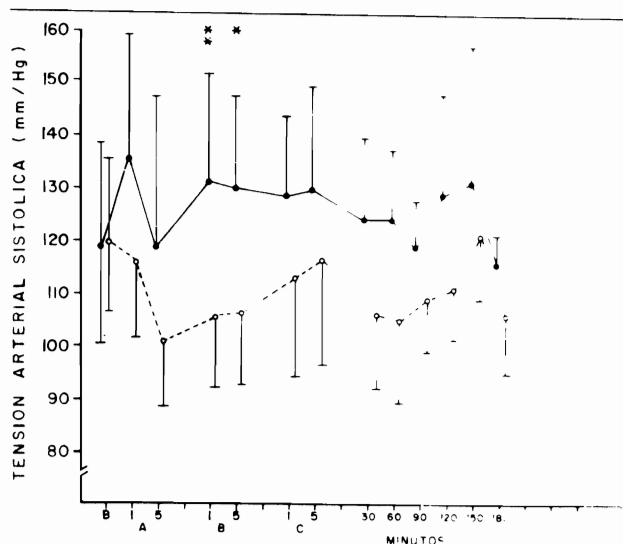


Figura 1. Cambios promedio (\pm D.E.) en la tensión arterial sistólica durante el estudio. ** = $p < 0.025$, * = $p < 0.05$. B = basal, A = 1 y 5 minutos postintubación, B = 1 y 5 minutos postincisión, C = 1 y 5 minutos después de entrar a cavidad peritoneal. Círculos llenos: grupo control, círculos vacíos: grupo clonidina.

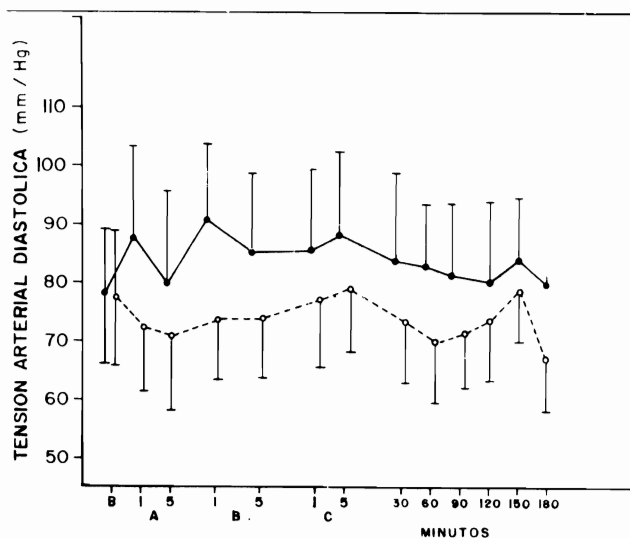


Figura 2. Cambios promedio (\pm D.E.) en la tensión arterial diastólica durante el estudio. (ver pie de la figura 1).

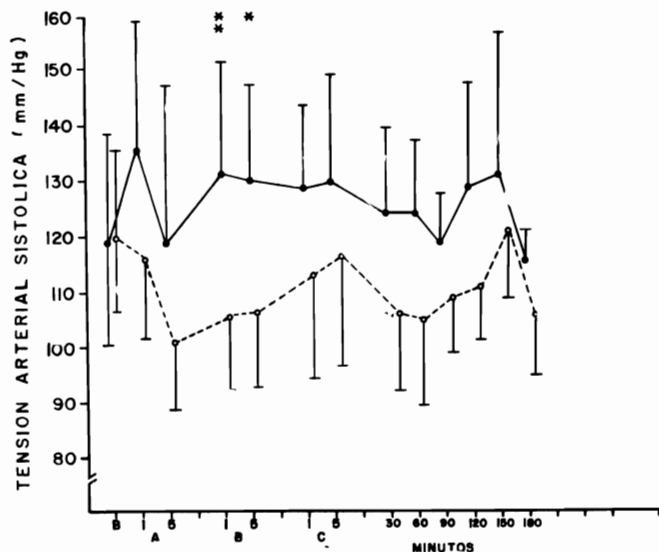


Figura 3. Cambios promedio (\pm D.E.) en la frecuencia cardíaca durante el estudio. (ver pie de figura 1).

querimientos totales de fentanil por kilogramo de peso corporal y por hora de cirugía, se encontró que el grupo control requirió en promedio 2.8 mcg/kg/hr contra 1.2 mcg/kg/hr del grupo tratado ($p < 0.05$).

DISCUSION

Los beneficios de la medicación preanestésica con C por vía oral han sido ya demostrados en publicaciones previas²⁻¹⁴. Su uso IV algunos lo consideran inadecuado^{15,16} debido a la posibilidad de desencadenar hipertensión arterial por un efecto directo alfa 2 sobre la vasculatura periférica^{16,17} y el reporte de hipoxemia en animales^{18,19}. Sin embargo, estos efectos indeseables están en relación con la dosis y los niveles plasmáticos alcanzados. Así, en perro la inyección IV de 5 mcg/kg causa una disminución del gasto cardíaco por incremento en las resistencias vasculares periféricas sin modificarse la TA²⁰. En ratas con niveles mayores de 10 ng/ml el efecto sobre la TA es nulo²¹ ya que la acción hipotensora mediada a nivel central se ve atenuada por la vasoconstricción periférica inducida por el estímulo directo sobre los receptores alfa periféricos. Estos niveles sí son capaces de provocar respuestas hipertensoras leves en humanos¹⁷.

Eisenach observó hipoxemia en ovejas después de la inyección de dosis altas de C por vía epidural (17-25 mcg/kg)¹⁸ o IV (3-15 mcg/kg)¹⁹. La agregación plaquetaria transitoria con microembolismo, por estimulación de los receptores alfa 2, se ha sugerido como la causa probable de este fenómeno. Sin embargo, los estudios en humanos no han corroborado esto ya que las dosis empleadas han sido menores. El mismo Eisenach¹¹ inyectó C por vía epidural en dosis variables hasta de 900 mcg

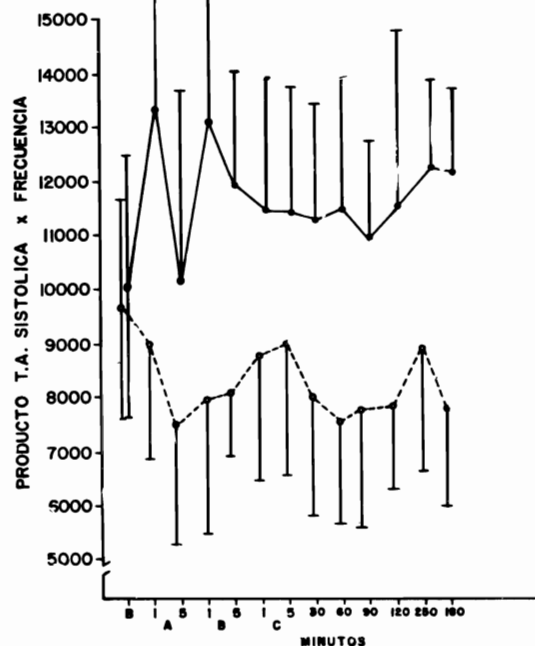


Figura 4. Cambios promedio (\pm D.E.) en el doble producto durante el estudio.

con lo que logró niveles plasmáticos de 3 ng y no se presentó hipoxemia en ninguno de los casos, lo mismo que ha reportado Nishikawa²².

En varios estudios clínicos sobre la farmacocinética se ha concluido que los niveles plasmáticos con los que se obtiene un efecto sedante máximo van de 1.5 a 2 ng/ml²³ y niveles superiores no dan lugar a mayor sedación. El efecto hipotensor se empieza a observar desde niveles de 0.2 ng/ml²⁴ y es máximo con concentraciones de 1 a 2 ng/ml^{17,23}.

La elección en este trabajo de 2 mcg/kg de C IV se basó en el conocimiento de la concentración plasmática deseada, que en este caso se optó por 1 ng/ml, y los parámetros farmacocinéticos de esta droga: volumen de distribución 2090 \pm 190 ml/kg, depuración: 3.05 ml/min/kg y vida media de 8.5 \pm 0.9 hrs²³. Dos fórmulas sencillas²⁵ nos ayudan a calcular la dosis de carga y de mantenimiento:

$$DC \text{ (mcg/kg)} = Cp \text{ (mcg/ml)} \times Vd \text{ (ml/kg)}$$

$$IM \text{ (mcg/kg/min)} = Cp \text{ (mcg/ml)} \times Cl \text{ (ml/kg/min)}$$

donde, DC = dosis de carga, Cp = concentración plasmática deseada, Vd = volumen de distribución, IM = infusión de mantenimiento y Cl = depuración. En el caso de C:

$$DC = 0.001 \text{ mcg/ml} \times 2090 \text{ ml/kg}$$

$$DC = 2.090 \text{ o } 2 \text{ mcg/kg.}$$

Ya que la vida media es muy prolongada, no es necesario el uso de infusión de mantenimiento.

Al igual que en trabajos ya reportados²⁻⁵ con el uso de la C logramos disminuir en forma significativa el consumo de isoflurano y fentanil, en casi 45 y 50% respectivamente. Aunque no fue analizado en este trabajo, esto nace que los pacientes se recuperen más pronto del efecto anestésico residual⁴ y puede abatir los costos de la anestesia ya que en la mayoría se empleó sólo una ampolla (150 mcg) de C.

Es evidente que más pacientes del grupo control respondieron en forma hiperdinámica a los estímulos nociceptivos (cuadro II, Fig. 1 a 4). Esto guarda relación con la mayor liberación de catecolaminas, lo que no sucede en los que reciben C, ya que se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas se pueden disminuir en forma significativa^{4-6,8}. La mayor estabilidad se logra sin abatir el gasto cardíaco^{4-6,8} y en algunos casos mejora el volumen latido al disminuir las resistencias vasculares periféricas^{6,8}, evidencia que tiene apoyo experimental en estudios de preparación de músculo papilar en donde no se observó depresión de la contractilidad²⁶.

Los mecanismos por los que la C logra ejercer estos efectos benéficos son complejos. Algunos consideran que esto es posible por una "simpatectomía" química al estimular en forma selectiva los receptores alfa adrenérgicos postsinápticos localizados en el sitio depresor del centro vasomotor en la región del locus coeruleus^{16,17}. La activación de estos receptores disminuye el tono vasoconstrictor sistémico por una disminución en las catecolaminas circulantes, especialmente norepinefrina¹⁷. Además, la activación del núcleo del tracto solitario produce una acción vagomimética¹⁷.

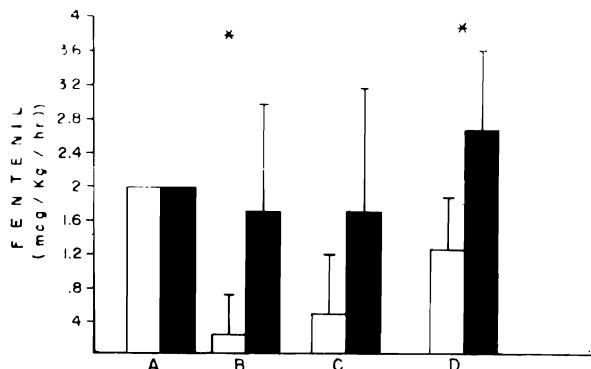


Figura 6. Dosis de fentanil acumulada en los diferentes periodos analizados: A = 5 minutos después de la intubación, B = 5 minutos después de la incisión, C = 5 minutos después de entrada a cavidad peritoneal y D = dosis total acumulada.

Barras llenas: grupo control, Barras vacías: grupo clonidina.

CUADRO III

CONSUMO DE ANESTESICOS.

	CONTROL	CLONIDINA	p
Pacientes que llegaron a 1.5 MAC de isoflurano (%)	100	33	< 0.001
Pacientes que requirieron fentanil	85	47	< 0.02

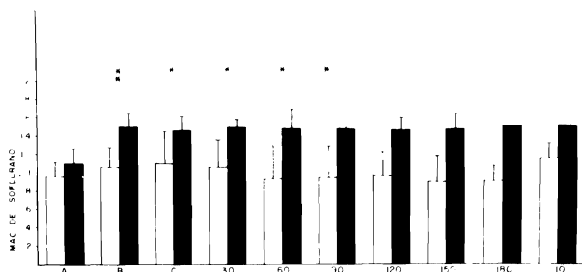


Figura 5. Concentración promedio (\pm D.E.) en MAC de Isoflurano durante el estudio. ** = $p < 0.025$, $p < 0.05$.

A = 5 minutos después de la intubación, B = 5 minutos después de la incisión, C = 5 minutos después de entrar a cavidad peritoneal.

Barras llenas: grupo control, Barras vacías: grupo clonidina.

También se cree que los alfa 2 agonistas pueden ser considerados como un nuevo tipo de agentes anestésicos, debido a que en estudios experimentales en animales a los que previamente se les depletan los depósitos centrales de catecolaminas, la dexmedetomidina un nuevo agente agonista alfa 2, puede aun reducir el MAC de halotano²⁷ y además se han localizado isoreceptores específicos alfa-2²⁸.

Otro efecto farmacodinámico aun poco estudiado es el que ejerce sobre el metabolismo de otros anestésicos. Nishikawa²² aplicó lidocaína con C epidural a un grupo y a otro sólo lidocaína. Los niveles plasmáticos de la lidocaína fueron superiores en el grupo que recibió anestésico local con C y algo similar se encontró con:

uso de alfentanil²⁹ en quienes tenían parches de liberación transdérmica de C. La explicación que se ha dado a esta alteración en el metabolismo es que la C disminuye el flujo sanguíneo hepático en roedores³⁰ lo que modifica la depuración de fármacos como los anestésicos locales y los opioides. Al disminuir la depuración, con una dosis similar es posible mantener niveles plasmáticos más altos y de esta forma disminuir los requerimientos de estos fármacos. Evidentemente que esto no explica el efecto que se obtiene sobre el menor consumo de halogenados.

En casi todos los estudios se han incluido sólo pacientes hipertensos^{2-4,6}. Engelman⁵ no observó diferencias en la dosis de alfentanil, aunque sí en la suplementación con droperidol y comenta que la C es más benéfica si se da sólo a pacientes hipertensos y no en forma indiscrimi-

nada a todos los pacientes, siempre y cuando no esté contraindicada. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan este comentario y por el contrario, demuestran que aun en pacientes normotensos existen claros beneficios tanto en el consumo de anestésicos como en la estabilidad hemodinámica.

CONCLUSIONES

1. La C IV a dosis de 2 mcg/kg aplicada en 1 minuto no ocasiona efectos hemodinámicos adversos.
2. Atenúa en forma significativa la respuesta hiperdinámica mediada por catecolaminas ante los estímulos nociceptivos.
3. Reduce en forma significativa el consumo de isoflurano y fentanil.

REFERENCIAS

1. BLOOR B C, FLACKE W E.: *Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-2 adrenergic agonist*. Anesth Analg 1982; 61:741-745.
2. GHIGNONE M, QUINTIN L, DUKE PC, et al.: *Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic responses during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation*. Anesthesiology 1986; 64:36-42.
3. GHIGNONE M, CALVILLO O, QUINTIN L.: *Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements*. Anesthesiology 1987; 67:3-10.
4. FLACKE WJ, BLOOR BC, FLACKE WE, et al.: *Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery*. Anesthesiology 1987; 67:11-19.
5. ENGELMAN E, LIPSZYC M, GILBERT E, ET AL.: *Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery*. Anesthesiology 1989; 71:178-187.
6. QUINTIN L, BONNET F, SEKELY B, ET AL.: *Aortic surgery. effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability*. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:132-137.
7. LIEPERT DJ, TOWNSEND GE.: *Improved hemodynamic and renal function with clonidine in coronary artery bypass grafting*. Anesth Analg 1990; 70:S 240.
8. BERNARD JM, BOURRELI B, PINAUD M, et al.: *Incidence of clonidine oral premedication and postoperative IV infusion on hemodynamic and adrenergic responses during recovery from anesthesia*. Anesthesiology 1988; 69:A 147.
9. KENT M, THOMSEN B, CICALA R.: *Clonidine decreases ischemic events during coronary artery surgery*. Anesthesiology 1990; 73: A 129.
10. GOLDFARB G, ANG ET, DEBAENE B, et al.: *Effect of clonidine on postoperative shivering in man. a double blind study*. Anesthesiology 1989; 71:A 650.
11. EISENACH JC, LYSAK SZ, VISCOMI CM.: *Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I*. Anesthesiology 1989; 74:640-646.
12. RAMIREZ-GUERRERO A, DIEGO G, MILLE E, et al.: *Analgesia postoperatoria epidural con clonidina*. Rev Mex Anest 1991; 14:15-18.
13. BAILEY PL, SPERRY RJ, JOHNSON K, et al.: *Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans*. Anesthesiology 1991; 74:43-48.
14. BELLAICHE S, BONNET F, SPERANDIO M, et al.: *Clonidine does not delay recovery from anaesthesia*. Br J Anaesth 1991; 66:353-357.
15. BLOOR B.: *Clonidine and other alpha 2 adrenergic agonists. an important new drug class for the perioperative period*. Seminars in Anesthesia 1988; 7:170-177.
16. MAZE M, TRANQUILLI W.: *Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia*. Anesthesiology 1991; 74:581-605.
17. HOUSTON MC.: *Clonidine hydrochloride: review of pharmacologic and clinical aspects*. Prog Cardiovasc Dis 1981; 23:337-350.
18. EISENACH JC, GRICE SG.: *Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep*. Anesthesiology 1988; 68:335-340.
19. EISENACH JC.: *Intravenous clonidine produces hypoxemia by the peripheral alpha-2 adrenergic mechanism*. J Pharmacol Exp Ther 1988; 244:247-252.
20. GHIGNONE M, CALVILLO O, LANIER T, et al.: *Comparison of the hemodynamic effect of clonidine administered epidurally and intravenously*. Anesthesiology 1988; 69:A 408.
21. PAALSOW L, EDLUND PO.: *Multiple receptor responses: a new concept to describe the relationship between pharmacological effects and pharmacokinetics of drug: studies on clonidine in the rat and cat*. J Pharmacokin Biopharm 1979; 7:495-510.
22. NISHIKAWA T, DOHI S.: *Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia*. Anesthesiology 1990; 85:853-859.
23. DAVIES DS, WING LMH, REID JL, et al.: *Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine*. Clin Pharmacol Ther 1977; 21:593-601.
24. FRISK-HOLMBER M.: *Clinical pharmacology of clonidine*. Chest 1983; 83:395-397.
25. WHITE PF.: *Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions*. Anesth Analg 1989; 68:161-171.
26. MOTZ W, IPPISCH R, STRAUER BE.: *The role of clonidine in hypertensive heart disease: influence on myocardial contractility and left ventricular afterload*. Chest 1983; 83 (Suppl) S482-433.
27. SEGAL IS, VICKERY RG, WALTON JK, et al.: *Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a post-synaptic alpha 2 adrenergic receptor*. Anesthesiology 1988; 69:818-823.
28. REGAN JW, DOZE VA, DANIEL K, et al.: *Is dexmedetomidine's anesthetic activity dependent on isoreceptor selectivity?* Anesthesiology 1989; 71 A 519.
29. SEGAL IS, JARVIS DA, DUNCAN SR, et al.: *Perioperative use of transdermal clonidine as an adjunctive agent*. Anesth Analg 1989; 61:S 250.
30. BEN-SZI L, HURWITZ A.: *Clonidine effects on disposition of xenobiotics in the rat: inhibited elimination of flow-limited but not extracellular limited agents*. Br J Pharmacol 1988; 94:97-102.