



11202



155

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

UTILIDAD DE LA CLONIDINA POR VIA PERIDURAL
EN ANESTESIOLOGIA

ARTICULO DE REVISION
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA DE ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. JOAQUIN SANCHEZ VERGARA

México, D.F., 2001

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO FORMALIZADO



DIRECCION DE ENSEANZA

288473

Jo Bo
Alvarez
300101



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



México, D. F., 19 de enero del año 2001.

MESA DIRECTIVA 2000-2001

Dr. Rogelio Chavolla Magaña
Presidente

Dr. Salvador Cuellar Martínez
Vicepresidente

Dr. J. Francisco González Martínez
Secretario

Dr. Isaias Cervantes Zúñiga
Tesorero

Dra. María Estela Arroyo Yllanes
Vicesorero

Dr. Ney Chavolla Contreras
Consejero Propietario

Dr. Rafael Buitrón García
Consejero Suplente

Dr. Vicente García Olivera
*Presidente de la H. Comisión
de Honor y Justicia*

Dr. Juan Collazo Jaloma
Vocal

Dra. Laura Domínguez Danache
Vocal

DRA. YULIANA ISABEL OLIVERO VASQUEZ,
DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS,
DR. JOAQUIN SANCHEZ VERGARA Y
DRA. PAULINA GONZALEZ NAVARRO
UNIDAD DE ONCOLOGIA Y
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.
PRESENTE

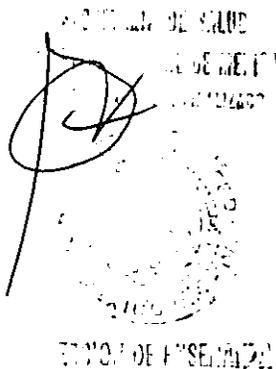
Estimados Doctores:

El Comité Editorial de la Revista Médica del Hospital General de México, hace constar que el escrito titulado: "UTILIDAD DE LA CLONIDINA POR VIA PERIDURAL EN ANESTESIOLOGIA", queda aceptado para publicación como Trabajo de Revisión en el Vol. 63, Núm. 4, octubre – diciembre del año 2000.

De antemano les agradecemos la atención que ha tenido al presentar su trabajo a la Revista Médica del Hospital General de México.

ATENTAMENTE


DR. ROGELIO CHAVOLLA MAGAÑA
DIRECTOR DE LA REVISTA MEDICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.



SOCIEDAD MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, A.C.

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores C.P.06720 México, D.F. Tels.: 5578-1206 5578-0505 socmedhg@df1.telmex.net.mx

INTRODUCCIÓN.

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa 2 han sido explotados por más de 100 años. La cocaína fue el primer anestésico espinal utilizado; produciendo analgesia a este nivel por su acción anestésica local y por la inhibición de la recaptación de norepinefrina (1). En los años 50s, la epinefrina mostró que producía analgesia espinal en animales; un efecto que actualmente es reconocido ser secundario a la estimulación de los adrenoreceptores alfa 2, aunque es más común encontrarla asociada a anestésicos locales (2).

La clonidina fué sintetizada a principios de la década de los 60s e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia, por lo que se inició su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años (3,4) Posteriormente, se inició su utilización en anestesiología con las observaciones de Bradsky y Bravo, quienes advirtieron una crisis hipertensiva aguda en el periodo postoperatorio de pacientes a quienes se les discontinuó abruptamente la clonidina (5). Kaukinen et al la utilizaron continuamente en el periodo perioperatorio observando que era capaz de prevenir las crisis hipertensivas y disminuir la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano en un 50% (6). Después de realizar estudios de neurotoxicidad en animales, Tomson y Gordh fueron los primeros en reportar el uso de la clonidina por vía peridural en dos pacientes con dolor de origen neuropático de difícil control (7). Posteriormente Eisenach et al utilizaron la clonidina en el manejo del dolor postoperatorio y de origen oncológico (8-9). A partir de entonces, la clonidina se utilizó por mucho tiempo como coadyuvante en los procedimientos anestésicos, gracias a sus propiedades como ansiolítico, sedante,

analgésico, antisialogogo y antiemético, contribuyendo de esta forma a la medicación preanestésica (10-17).

Los veterinarios han utilizado los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (xylazine, detomidina, medetomidina) desde los años 70s (18-26). Sin embargo, fue hasta los años 80s que se hicieron estudios de neurotoxicidad en animales (ratas, perros, ovejas) inyectando una preparación parenteral de clonidina a nivel peridural, realizándose estudios de histopatología y de toxicología, los cuales concluyeron que la clonidina era segura para uso por vía espinal (27-29).

El propósito de esta revisión es proporcionar una síntesis clínica útil del uso de la clonidina en el manejo del dolor perioperatorio y como coadyuvante de la anestesia regional. No se hará énfasis en sus otras vías de administración ni a sus otras aplicaciones en anestesiología, ya que hay estudios que demuestran que la clonidina es más potente después de la administración neuroaxial comparada con otras vías de administración, lo cual indica un sitio espinal de acción.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Los adrenoreceptores alfa 2 se localizan en terminales aferentes primarias, a nivel periférico pre y post-sináptica y en raíces nerviosas (30). Existen dos clasificaciones de estos receptores. La primera de estas es una clasificación farmacológica, que los agrupa de la siguiente manera:

Alfa-2A: Se encuentran difusamente distribuidos en el cerebro. Es el responsable de los efectos analgésicos, hipotensión y bradicardia.

Alfa-2B: Se encuentran distribuidos en el músculo liso vascular periférico. Juega un papel en la nocicepción y es el responsable de la vasoconstricción.

Alfa-2C: Se localiza en las células del ganglio de la raíz dorsal. Tiene una acción hipotérmica y modula la actividad dopaminérgica(31).

Los adrenoceptores alfa-2B y alfa-2C representan el 95% del total de adrenoceptores alfa-2 en el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la médula espinal. La distribución de estos adrenoceptores en la médula espinal esta limitada a la sustancia gris ventral más que a la dorsal en las láminas I,II,III,IV,V;VII y IX, en la columna celular intermediolateral torácica y lumbar, e intermedia sacra. En cuanto al predominio en distintos segmentos espinales, se encuentran distribuidos en el siguiente orden descendente: médula sacra, cervical, torácica y lumbar. Además, se encuentran distribuidos en núcleos dentro del sistema nervioso central (SNC) implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálica (32,33).

La segunda de estas clasificaciones concuerda en que existen tres tipos de adrenoceptores alfa-2, pero los agrupa según una clasificación biológico-molecular definida por la localización cromosómica del gen que sintetiza para dicho receptor; siendo entonces alfa-2C2, alfa-2C4 y alfa-2C10.

Todos los subtipos de receptores alfa-2 producen sus acciones celulares a través de las proteínas G. Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclase, lo que da por resultado una disminución del monofosfato de adenilato ciclase (AMPc) que atenua la estimulación de la proteína cinasa dependiente de AMPc y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana. Existen más de 20 especies de proteínas G que se caracterizan por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una (alfa) de las tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad alfa es lo que origina las distintas respuestas de cada

subtipo de receptor alfa-2. Por lo menos cuatro tipos diferentes de proteínas G se unen a los adrenoceptores alfa-2, e incluyen a las Gi1-3 y G0. Sin embargo, en muchos casos, la disminución en la producción de AMPc no es suficiente para mediar los efectos del adrenoceptor alfa-2.

Existe también una activación en el flujo de los canales iónicos de potasio que hiperpolariza a la membrana celular y suprimen los disparos neuronales. Además, la estimulación de los adrenoceptores alfa-2 suprimen la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores.

Estos efectos moleculares son los que determinan los mecanismos por los cuales la clonidina produce analgesia, y son los siguientes:

- 1.- Acción en la activación de vías descendentes Noradrenérgicas, serotoninérgicas y adenosinérgicas.
- 2.- Inhibición de la liberación de Noradrenalina, serotonina, Dopamina y sustancia P.
- 3.- Disminución de la liberación de Neurotransmisores.
- 4.- Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos (M1 y probablemente M3) en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en LCR ; la cual tiene una función inhibitoria en la transmisión nociceptiva.
- 5.- Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K+.
- 6.- Efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales.
- 7.- Deprime la actividad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) en el asta dorsal de la médula espinal.

FARMACOCINÉTICA.

La clonidina es un compuesto de naturaleza imidazólica, agonista alfa-2 adrenérgico selectivo, con un ratio de selectividad de 200:1 (alfa2 : alfa1). En varios modelos de acción, la clonidina ha sido identificada como un agonista parcial.

Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Después de la administración peridural, la clonidina es rápidamente absorbida (34), encontrándose concentraciones picos en sangre arterial a los 10 mins y en sangre venosa de 30-45 mins. Además, la administración de clonidina puede realizarse por vía transdérmica a través de parches, sin embargo, se necesitan dos días como mínimo para alcanzar concentraciones terapéuticas. La eliminación de la sangre es lenta comparado con la duración relativamente corta de la analgesia. Su vida media de eliminación es de a 12 hrs y aproximadamente el 50% de la droga es metabolizada en el hígado hacia metabolitos inactivos, mientras que el resto es excretado por el riñon sin cambios.

La clonidina es rápidamente y extensivamente absorbida dentro del LCR con concentraciones pico a los 30-60 mins, encontrándose una correlación entre la concentración de clonidina en el LCR y la analgesia; con una concentración efectiva máxima (EC 95%) de 130 ng/ml. Su vida media en LCR es de 1-2 hrs, por lo que se requiere una infusión continua para un efecto sostenido.

Dosis peridural: 1-5 mcgs /Kg

Dosis vía oral (VO): 5 mcg/kg

FARMACODINAMIA

Sistema cardiovascular: Los efectos hemodinámicos son debidos en parte por la acción de

la clonidina en el SNC y en la periferia (35-39).

La hipotensión es producida por la activación de adrenoreceptores alfa 2 postsinápticos (40) en el núcleo del Tracto Solitario que modula el control autonómico incluyendo la actividad vagal, y el Locus Cereleus que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral; reduciendo, por consiguiente, la actividad simpática. Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en pacientes normotensos. A nivel periférico la activación de adrenoreceptores alfa 2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de Norepinefrina por las terminales nerviosas simpáticas; causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la postcarga.

Inhibe además directamente las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal; por lo cual el grado de hipotensión inducido por la clonidina está relacionado con el nivel de inyección peridural (es más pronunciada la hipotensión a nivel torácico).

La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción a nivel del nodo auriculo-ventricular (41). Estos efectos cardiovasculares se observan dentro de 30 mins después de la aplicación peridural, con un máximo de 1-2 hrs y permanecen aproximadamente por espacio de 6-8 hrs después de una sola inyección , son dosis dependientes y se correlaciona este efecto con concentraciones séricas menores de 2 ng/ml.

Sistema Nervioso Central: Produce sedación . Este efecto se debe a la acción de la clonidina sobre el locus coeruleus. Otro efecto característico es la ansiólisis y supresión de las crisis de pánico, aunque a grandes dosis pueden tener efectos ansiogénicos. Estudios experimentales sugieren que la clonidina puede tener efectos neuroprotectores en modelos de isquemia cerebral, aunque estos efectos parecen ser mediados por la activación del receptor imidazólico sea por agonistas o antagonistas del mismo, más que por la clonidina como tal. El efectos más atractivo de la clonidina sobre el sistema nervioso central es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos, cualidad que se abordara con mayor detalle en las siguientes secciones de esta revisión.

Sistema Respiratorio: No tiene efectos depresores de la respiración a menos que se administren dosis masivas. Se reporta también que la clonidina tiene un efecto hipóxico en modelos animales, al parecer debido a un efecto agregante plaquetario. La clonidina nebulizada atenúa la broncoconstricción de pacientes asmáticos.

Sistema Endócrino: Hay estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento e inhibición de la esteroidogénesis, al parecer sin consecuencias clínicas aparentes. Además, estos agentes disminuyen el flujo simpático-adrenal con la consiguiente supresión de la respuesta hormonal al stress durante y después de la estimulación quirúrgica. Asimismo, inhiben la liberación de insulina de las células beta del páncreas, también sin implicaciones clínicas negativas.

Sistema Gastrointestinal: Disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

Sistema Renal: Induce la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética (ADH).

Sistema Hematológico: Inducción de la agregación plaquetaria.

Organos de los Sentidos: Disminución de la presión intraocular, al parecer por reducción de la producción en el humor acuoso.

USOS

1.- DOLOR CRÓNICO: dolor mantenido simpáticamente, de origen neuropático (42).

Dolor de origen oncológico y no oncológico (43,44). Estados de tolerancia a los opiáceos en dosis de 150 mcg por vía peridural.

2.- PERIOPERATORIO:

En el periodo preoperatorio se utiliza como medicación preanestésica, por sus propiedades ansiolíticas, antisialogogas y de sedación, a dosis de 5 mcg/kg por VO.

Durante la inducción de la anestesia: Para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia e intubación endotraqueal.

Intraoperatorio: en diferentes estudios se ha comprobado que la clonidina peridural disminuye los requerimientos de los opioides (45) hasta en un 50%, potencia las propiedades analgésicas de los opioides, presentando un efecto supraaditivo y provee analgesia postoperatoria por 4 hrs; además disminuye los requerimientos de los anestésicos inhalatorios en el transoperatorio.

Potencia o prolonga los efectos del bloqueo neural de los anestésicos locales por una vasoconstricción local, manteniendo de esta forma una concentración alta del anestésico local cerca del tejido neural. Además disminuye la absorción de estos fármacos de la misma forma que la epinefrina.

A nivel intratecal, prolonga el bloqueo sensorial y motor de los anestésicos locales, en dosis de 75 a 225 mcg.

Postoperatorio: La clonidina peridural en este periodo produce claramente analgesia y disminuye los requerimientos de otros agentes analgésicos (46), se recomienda que para mantener el efecto analgésico es necesario permanecer con infusión continua a dosis de 25-50 mcgs/ hora .Además, también disminuye la incidencia de temblor hasta en un 40% a dosis de 1-1.5 mcg/kg.

Obstétrica: Los estudios en animales han demostrado que la clonidina no afecta el flujo sanguíneo uterino en ovejas embarazadas. A dosis mayores de 100 mcgs peridural hay sedación transitoria maternal y bradicardia, por lo que se sugiere que la dosis apropiada para analgesia obstétrica en combinación con la bupivacaína sea de 75 mcgs en un solo bolo (47). Es conocido que la transferencia placentaria es extensa después de la

administración peridural (48) , disminuyendo la frecuencia cardiaca del feto aunque no se ha observado una alteración significativa en la calificación de Apgar.

Para operación cesárea se recomienda la misma dosis que para cualquier procedimiento quirúrgico abdominal, pero tomando en cuenta todos los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo.

Pediatría: La clonidina epidural a dosis de 1-5 mcg/kg mejora el efecto de la bupivacaína en la analgesia caudal en el periodo postoperatorio en niños.

3.- BLOQUEO DE NERVIOS PERIFÉRICOS.

La clonidina ha sido combinada con anestésicos locales tipo bupivacaína para bloqueo de plexo braquial a dosis variables que oscilan entre 30-90 mcg, de tal modo se disminuye la latencia, se mejora la calidad de la analgesia y extensión del bloqueo sensitivo. Para

bloqueo de nervios intercostales la clonidina se emplea a dosis de 2 mcg/kg disminuyendo el dolor postoperatorio y los requerimientos de analgésicos en dicho periodo.. En el bloqueo peribulbar se logra excelente calidad de la analgesia , a dosis de 100-150 mcg, a esta dosis se prolonga la akinesia, se requiere menos dosis subsecuentes y reduce también la dosis de anestésico local.

Otros: La administración intraarticular prolonga la duración de los anestésicos locales, mejorando la calidad de la analgesia en el postoperatorio de cirugía ortopédica, a dosis de 1 mcg/kg a 150 mcg en dosis única.

Igualmente se han descrito sus usos en el tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos, alcohol y benzodiazepinas(49).

EFECTOS SECUNDARIOS.

Hipotensión.

Sedación.

Bradycardia.

Sequedad de boca.

Usar con precaución en enfermedades cerebrovasculares, daño renal, disfunción del nodo sinusal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL: Stereospecific potentiation of opiate analgesia by cocaine: Predominant role of noradrenaline. *Pain* 1987; 28: 129-38.
- 2.- Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukawa M: Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1984; 60: 269-75.
- 3.- Barnett AJ et al: Observations on the hypotensive action of Catapres (St 155) in man. *Med J Aust* 1969; 1: 87-91.
- 4.- Mathias CJ, Witkinson A et al: Clonidine lowers blood pressure independently of renin suppression in patients with unilateral renal artery stenosis. *Chest* 1983; 83 (suppl): 357-359.
- 5.- Brodsky JB, Bravo JJ: Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1976; 44:519-520.
- 6.- Kaukinen S, Kaukinen L et al: Postoperative use of clonidine with neuroleptanaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23:113,120.
- 7.- Tamsen A et al: Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984 2:231-232.
- 8.- Eisenach et al: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase 1. *Anesthesiology* 1989; 71:640-646.
- 9.- Eisenach et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase 1. *Anesthesiology* 1989 ;71: 647-652.
- 10.- Wright PMC et al: Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 628-632.
- 11.- Carabine UA et al: Preanesthetic medication with clonidine. A dose-response study.

Br J Anaesth 1991; 67:79-83.

12.- Bernard JM et al: Postoperative analgesia by intravenous clonidine. Anesthesiology 1991; 75: 577-582.

13.- Ghignone et al: Anesthesia and hypertension. The effects of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. Anesthesiology 1987 67:3-10.

14.- Ghignone et al: Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthesia requirement. Anesthesiology 1988; 68: 707-716.

15.- Toivonen J, Kaukinen S: Clonidine premedication: A useful adjunct in producing deliberate hypotension. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:653-657.

16.- Ghignone et al: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation.

Anesthesiology 1986; 64: 36-42.

17.- Kerr DD et al: Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. Am J Vet Res 1972; 33:777-784.

18.- Burns SJ et al: Clinical application of Bay Va 1470 in the horse. Vet Med 1971; 67:77-79.

19.- Clarck KW et al: Xylazine- a new sedative for horses and cattle. Vet Rec 1969; 85:512-517.

20.- DeMoore A, Desmit P: Effect of Rompun on acid-base equilibrium and arterial O₂ pressure in cattle. Vet Med Rev 1971;66:1016-1021.

21.- Hoffman PE: Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. J Am Vet Med Assoc 1974; 164:42-45.

22.- Garner HE et al: Effects of Bay Va 1470 on cardiovascular parameters of ponies. Vet

Med 1971;66: 1016-1021.

23.- McCashin FB et al: Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. Am J Vet Res 1975; 36:1421-1429.

24.- Hsu WH: Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. J Pharmacol Exp Ther 1981; 218: 188-192

25.- Clough DP et al: Hypotensive and sedative effects of alpha adrenoceptor agonists: Relationship to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor potency. Br J Pharmacol 1981;73:595-604.

26.- Tamsen A, Gordh T: Clonidine is not neurotoxic. Lancet 1984; ii: 876.

27.- Eisenach CJ, Dewan MD, Rose JC, Angelo MJ: Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. Anesthesiology 1987; 66: 496-501.

28.- Gordh T jr, Post C, Olsson Y: Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration. Anesth Analg 1986; 65: 1303-11.

29.- Eisenach CJ, De Kock M, Klimscha W: Alfa 2 adrenergic agonist for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). Anesthesiology 1996; 85: 655-74.

30.- Hayashi Y et al: Alpha-2 adrenoceptor agonist and anesthesia. Br J Anaesth 1993; 71(1):234-38.

31.-Butterworth JF, Strichartz GR. The alfa 2-adrenergic agonist clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg 1993; 76: 295-301.

32.- Hood DD, Eisenach JC, Mallak K, Tuttle R: The analgesic interaction between

intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A793.

33.- Glynn CJ, Jamoos MA, Teddy PJ: Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992; 49: 361-367.

34.- Eisenach J, Detweiler D, Hood D: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.

35.- Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, Weinstabl C, Schneider B, Zimpfer M: Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-7.

36.- Rockemann GM, Seeling W, Brinkmann A, Goertz WA, Hauber N, Junge J, Georgieff M: Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine, and morphine after pancreatic surgery- A double – study. *Anesth Analg* 1995; 80: 869-74.

37.- De Kock M: Site of hemodynamic effects of alfa-2 adrenergic agonist. *Anesthesiology* 1991; 75: 7715-6.

38.- Reid JL, Barber ND, Davies DS: the clinical Pharmacology of clonidine: Relationship between plasma concentration and pharmacological effect in animals and man. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de therapie* 1988; 44: 11-6.

39.- Kobinger W: Central blood pressure regulation: Involvement of presynaptic and postsynaptic alpha-1 or alpha-2 adrenoceptors. *Chest* 1983; 83: 296-299.

40.- Mroczek WJ et al: Intravenous clonidine in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1973;14:847-851.

41.- Glynn C, O'Sullivan K: A double-blind randomised comparison of the effects of epidural clonidine, lignocaine and the combination of clonidine and lignocaine in patients with chronic pain. *Pain* 1995; 64: 337-343.

- 42.- Eisenach JC, Du pen S, Dubois M, Miguel R, Allin D: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61: 391-399.
- 43.- Glynn C, Dawson D, Sanders R: A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34: 123-128.
- 44.-De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-531.
- 45.- O'Meara ME, Gin T: Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in tfe first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651-6.
- 46.- Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, Brohon E, Dutz F, Damas F, Hans P: Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: effects on mother and neonate. *Reg Anesth* 1995; 20: 113-20.
- 47.- Eisenach JC et al: Alpha-2 adrenergic agonists for regional anaesthesia. A clinical review of clonidine (1989-1995) *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
- 48.- Kamibayashi T et al: Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9.