Epinephrine과 Clonidine에 의한 T-Cain 척수마취의 연장 효과

전북대학교 의과대학 마취과학교실

최현규 · 신갑진 · 이상귀 · 한영진 · 송희선

= Abstract =

Prolongation of Spinal Anesthesia with T-Cain by Epinephrine and Clonidine

Hyeon-Gyu Choe, M.D., Gam-Jin Shin, M.D., Sang-Kyi Lee, M.D.

Young-Jin Han, M.D. and He-Sun Song, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

Vasoconstrictors such as epinephrine or phenylephrine have been used as an adjunct to local anesthetics to prolong the duration of spinal anesthesia. Recently, clonidine, an α_2 -receptor agonist, has been proved to have analgesic effect and to prolong epidural and spinal anesthesia.

We used 0.3mg of epinephrine, 75 μ g and 150 μ g of clonidine in spinal anesthesia with 12 mg of T-Cain respectively and compared hemodynamic and analgesic effects of each drug. Heart rate and blood pressure were checked before, during and after anesthesia. Sensory level was checked by pin-prick method and motor blockade was measured by Bromage's scale.

The results were as follows.

1) Heart rate changed little in the epinephrine group and decreased significantly in all other groups.

2) Systolic blood pressure decreased significantly in all groups except the epinephrine group. Both 75 μ g and 150 μ g of clonidine caused a significant fall in diastolic pressure.

3) The onset time for sensory and motor blockade varied little among all groups.

4) Sensory blockade was significantly higher in the 150 μ g of clonidine group than the control group. Time to achieve the maximum level of sensory blockade was significantly faster in control group than 150 μ g of clonidine group.

5) The duration of sensory and motor blockade was significantly prolonged in epinephrine and clonidine group than control group.

The results indicate that clonidine, when used as an adjunct to T-Cain spinal anesthesia, is as effective as epinephrine in prolongation of motor and sensory blockade.

Key Words: Spinal anesthesia, Prolongation, T-Cain, Epinephrine, Clonidine

서 론

척수마취시간을 연장시키기 위하여 혈관 수축제인 epinephrine과 phenylephrine이 흔히 사용되어

왔다¹⁻⁸⁾. Epinephrine이 척수마취시간을 연장시키는 것은 국소적인 혈관수축을 일으켜 혈관내로 국소마취제가 흡수되는 것을 지연시키고, 중추신경계의 α -adrenergic agonist로서 직접적인 진통효과를 가지기 때문에 가능한 것이다⁹⁾.

Clonidine은 말초와 중추에 있는 α_2 -adrenergic receptor 양쪽에 작용하기 때문에 척수마취나 경막의 마취 시간을 연장시킬 수 있다는 보고가 있다¹⁰⁻¹³. 이후 tetracaine을 이용한 척수마취에 clonidine을 보조제로 사용함으로써 감각 및 운동 차단 시간을 연장시켰는데 그 효과가 epinephrine보다 좋았다는 보고도 있고¹³, 현저한 진통효과도 있음이 밝혀졌다. 척수마취시간을 최대로 연장시키는 epinephrine과 clonidine의 적절한 농도에 있어서는 여러가지 다른보고가^{1,2,13,14} 있었기에 본 연구에 착수하였다. 이에 저자는 tetracaine에 methyl기가 첨가된 T-Cain을 사용한 척수마취시 epinephrine 0.3 mg과 clonidine 75 μ g, 150 μ g을 각각 첨가함으로써 심혈관계의 변화 및 감각 소실의 발현 시간, 감각 소실의 최대높이와 이에 이르는 시간, 운동 차단 시간등을 관찰하여 비교 분석하였다.

대상 및 방법

하지 수술시 계획된 20~60세의 환자로서 미국 마취과 학회 전신상태 분류법상 class I에 해당되고 수술 소요 시간이 2시간 정도로 예상되는 45명을 선택

하여 환자의 동의를 구하여 시행하였다. 척수마취 금기증이 있거나 심혈관계의 질환이 있는 경우는 제외시켰다.

수술전 전처치는 하지 않았으며 수술실에서 18 gauge 주사침을 이용하여 정맥로를 확보한 다음 Hartman's solution 500 ml를 척수마취 시행전 15분간에 걸쳐서 정주하였다. 환자의 자세를 측와위로 취하게 한 뒤 무균적 방법으로 23 gauge spinal needle을 이용하여 제 3, 또는 제 4 요추간에 척수천자를 하였다. 천자후 뇌척수액이 자유로이 흘러 나오는 것을 확인하고 반복 혼합없이 서서히 약제를 주입하였다.

환자는 4군으로 나누었는데, I군(n=12, 이하 대조군)은 대조군으로 T-Cain에 생리식염수 1 ml를, II군(n=11, 이하 clonidine 75 μ g군)은 T-Cain에 75 μ g의 clonidine과 0.5 ml 생리 식염수를, III군(n=11, 이하 clonidine 150 μ g군)은 T-Cain에 150 μ g의 clonidine을, IV군(n=11, 이하 epinephrine군)은 T-Cain에 0.3 ml epinephrine과 0.7 ml 생리 식염수를 각각 첨가하였다. T-Cain은 각군 모두 10 % dextrose가 첨가된 0.5% 고비중액 12 mg을 사용하였다. 약제주입후에 바늘을 빼고 환자를 곧바로 앙와위로 하였다.

Fig. 1. Heart rate changes after intrathecal injection of drugs.

PI: preinduction.

* p < 0.05 compared to PI

** p < 0.01 compared to PI

심혈관계의 변동은 비침습적 혈압 측정기인 DINAMAP^(TM) vital sign monitor(Critikon 1846SX, U.S.A.)을 이용하여 마취후 10분까지는 1분 간격으로, 그 후에는 5분 간격으로 측정하였다. 감각 소실과 운동차단 정도는 국소마취제 주입후 15분까지는 30초 간격으로, 30분까지는 2분 간격으로 관찰하였다. 감각소실의 관찰은 27 gauge 바늘을 이용한 pin-prick test로 무통분절의 높이를 측정하였는데 제 12흉추 분절에서 통증이 소실되는 시기를 감각소실 발현시간으로 정하였다. 운동차단 정도는 Bromage's scale^{33,36)}을 이용하였는데 0은 운동차단이 없는 상태, 1은 편 다리를 올릴 수 없는 상태, 2는 무릎을 구부릴 수 없는 상태, 3은 발목 관절을 구부릴 수 없는 상태를 나타낸다.

통계 처리는 ANOVA를 이용하였으며 $p < 0.05$ 를 유의성이 있는 것으로, $p < 0.01$ 을 매우 유의있는 것으로 하였다.

결 과

1) 대 상

각 군 모두 남자가 여자보다 월등히 많았으나 연령, 키, 체중의 차이는 없었다. 사용한 약제는 고비중으로 각 군 간에 유의있는 차이는 없었다(Table 1).

2) 심혈관계 변동

맥박은 epinephrine군을 제외한 모든 군에서 시간이 지남에 따라 감소되어 마취후 20분에서 30분 사이

에 가장 심한 변동을 보였으나 각 군 간에 유의있는 차이는 없었다. Epinephrine군에서는 마취 전기간동안 마취전과 비교하여 유의있는 변화가 없었다(Fig. 2).

3) 감각 소실

제 12흉추 분절의 감각 소실 발현시간은 각각 2.3 ± 0.5 분, 2.2 ± 0.6 분, 2.0 ± 0.7 분, 2.7 ± 1.6 분으로 각 군 간의 유의있는 차이는 없었다(Fig. 3).

제 10흉추의 분절의 감각 소실은 각각 6.2 ± 2.2 분, 7.2 ± 4.1 분, 6.0 ± 2.1 분, 7.2 ± 3.4 분으로 대조군과 clonidine 150 μ g군에서 다른 군보다 빨랐으나 각군 간에 유의있는 차이는 없었다(Fig. 4).

감각 소실 최고 높이는 clonidine 150 μ g군에서 $T5.2 \pm 1.5$ 로 epinephrine군의 $T6.5 \pm 2.1$ 보다 유의 있게 높았다(Fig. 5). 감각 소실 최고 높이에 도달하는 시간은 대조군이 13.4 ± 2.9 분으로 다른 군의 18.8 ± 6.9 분, 19.6 ± 4.6 분 보다 유의있게 빨랐으며 clonidine 150 μ g군에 비해서는 매우 유의있었다(Fig. 6).

제 10흉추 분절로 감각이 회복되는 시간은 각각 145.5 ± 36.1 분, 249.8 ± 68.5 분, 377.3 ± 105.0 분, 337.4 ± 112.3 분으로 대조군이 가장 빨랐고 다른 군에서는 매우 유의있게 연장되었음을 나타내었다(Table 2, Fig. 7).

4) 운동차단

운동차단 발현 시간은 epinephrine군에서 늦어지는 경향을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다. 운동

Table 1. Patient Characteristics

Group	I	II	III	IV
	T-cain	T-cain +75 μ g Cln	T-cain +150 μ g Cln	T-cain +0.3 mg Epi
S. G	1.026	1.023	1.024	1.026
M/F	10/2	9/2	10/1	10/1
Age (yr)	36 ± 11.2	34.6 ± 14.0	34.2 ± 14.0	38.3 ± 15.9
Height (cm)	168.3 ± 5.2	165.1 ± 6.4	168.2 ± 7.2	168.4 ± 3.8
Weight (kg)	62.5 ± 5.1	62.5 ± 9.2	64.6 ± 7.0	60.9 ± 5.8

Cln: Clonidine, Epi: Epinephrine

S. G.: Specific gravity

Values are Mean $\pm$ SD

Fig. 2. Blood pressure changes after intrathecal injection of drugs.

* p < 0.05 compared to PI

** p < 0.01 compared to PI

Fig. 3. Time for sensory anesthesia to the twelfth thoracic nerve (T₁₂).

Fig. 4. Time for sensory anesthesia to the tenth thoracic nerve (T₁₀).

Fig. 5. Maximum level of sensory blockade
* $p < 0.05$ compared to group I.

Fig. 6. Time to achieve maximum level of sensory blockade.
* $p < 0.05$ compared to group I
** $p < 0.01$ compared to group I

차단이 완전히 이루어 지는(Bromage's scale, Grade 3) 시간도 epinephrine군에서 가장 늦었으나 유의있는 차이는 없었다. Grade 1으로 회복되는 시간은 각각 336.2 ± 118.3 분, 492.3 ± 129.7 분, 534.8 ± 71.30 분, 498.8 ± 110.6 분으로 clonidine군에서 용량이 증

Fig. 7. Time for regression of sensory blockade to the tenth thoracic nerve(T₁₀).
** $p < 0.01$ compared to group I

Table 2. Sensory Anesthesia after Intrathecal Administration of Drugs

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Time of onset (min)				
T ₁₂	2.3±0.5	2.2± 0.6	2.0± 0.7	2.7± 1.6
T ₁₀	6.2±2.2	7.2± 4.1	6.0± 2.1	7.2± 3.4
Highest level (T)*	6.4±1.2	5.6± 1.8	5.2± 1.5*	6.4± 2.1
Time to reach the highest level (min.)	13.4±2.9	18.8± 6.9*	19.6± 5.5**	16.8± 4.6*
Time for regression to T ₁₀ (min.)	145.5±36.1	249.8± 68.5**	366.3±105.0**	337.4±112.3**

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$
Thoracic sensory dermatome level

Table 3. Characteristics of Motor Blockade

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Time of onset of				
Grade 1 MB (min)	1.7 ± 0.9	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.9	2.8 ± 1.8
Grade 2 MB (min)	3.7 ± 2.0	4.4 ± 2.9	4.0 ± 1.0	5.0 ± 2.6
Grade 3 MB (min)	6.8 ± 3.2	7.4 ± 5.2	6.6 ± 3.1	8.6 ± 6.9
Duration of Grade 1				
MB (min)	336.2 ± 118.3	492.3 ± 129.7**	534.8 ± 71.30**	498.8 ± 110.6**

** p < 0.01

MB : motor blockade

가함에 따라 운동차단의 시간이 길어졌으며 대조군에 비해 clonidine, epinephrine군에서 매우 유의있게 연장되었다(Table 3).

고 안

어떤 경우에는 수술시간이 척수마취 시간보다 길어 지는 수가 있는데 마취시간을 결정하는 중요한 요인중 의 하나가 혈관 수축제이다¹⁵⁾. 따라서 마취시간을 연장시키기 위해 흔히 국소마취제에 혈관 수축제를 첨가 하며 epinephrine과 phenylephrine이 가장 많이 쓰여 왔는데¹⁻⁸⁾, 이들은 국소적인 혈관 수축 작용을 일으키고, 또한 중추 신경계에 α -adrenergic agonist로서 직접적인 진통 효과를 가지기 때문이다⁹⁾.

수년 동안 이들 약물이 사용되어 왔지만 국소마취제의 시간을 연장시키는 적정 농도에 관해서는 많은 서로 다른 보고가 있었다^{1,2,5,7,8)}. Epinephrine은 0.2~1.0 mg을 사용하여 12~60%까지^{1-5,7,8)} phenylephrine은 1~5 mg으로 8~100%까지^{1,2,5,7,8)} 연장된다고 하나 본 실험에서는 epinephrine 0.3 mg을 사용하여 제 10분후 분절까지 감각이 회복되는 시간은 130%까지, Bromage's scale상 Grade 1 운동 차단 시간은 50%까지 연장됨을 보여주었다.

Clonidine은 중추와 말초에 있는 α_1 , α_2 -adrenergic receptor를 자극하여 혈관이나 척수강 및 경막외로 투여할 경우 강력한 진통 효과를 나타낸다¹⁶⁻²⁰⁾. 이때 clonidine을 척수강내나 경막외로 주입 시 뇌와 척수 두곳에 작용하여 강력한 진통 효과를 나타내기 때문에 척수마취시 보조제로 유용하게 쓸 수

있다고 한다¹⁰⁻¹⁴⁾. 척수강내 clonidine에 의한 진통은 naloxone으로 길항되지 않기 때문에 opioid 수용체와 무관한 것으로 알려져 있으며^{16,17)}, α -antagonist인 yohimbine, tolazoline, phentolamine, piperoxan에 의해서만 길항된다^{17,26,27)}.

Spaulding등¹⁹⁾과 Howe등²⁸⁾은 α -agonist antinociception의 작용점을 규명하기 위하여 여러가지 시도를 하였는데 clonidine의 antinociceptive site는 주로 척수 부위이며 척수내의 postsynaptic α_2 -adrenoceptor를 활성화 시키기 때문에 진통 효과를 나타낸다고 보고하였으며^{19,28)} 척수강내³²⁾나 경막외로 clonidine 사용시 척수나 신경근에 신경 독성을 일으키는 병변은 발견되지 않았다고 하였다.

Yasuoka등¹⁸⁾은 tetracaine을 이용한 척수마취시 보조제로 clonidine을 사용했을 때 dose-response relationship을 나타내어 150 μ g에서 감각 및 운동 차단 시간이 최대로 연장되었다고 하였으며, Bedder등¹³⁾도 위와같은 실험을 한 결과 운동 차단은 clonidine첨가시 135%로 epinephrine의 116%와 같은 정도로 연장시켰지만, 감각 차단은 107%로 epinephrine의 33% 연장 효과보다 더 우수하였다고 보고하였다. 이와같은 감각 차단 연장 효과에 대한 기전은 확실히 밝혀지지는 않았으나 직접작용, 국소적인 혈관 수축작용 또는 전신적인 작용과 관계가 있을 것이라 시사하였다¹¹⁾. 본 실험에서는 감각 소실에 대한 연장 효과로 제 10분후 분절까지의 감각 회복 시간을 clonidine 75 μ g군은 약 70%, clonidine 150 μ g군은 약 160%, epinephrine군은 약 130% 연장시켰고, 운동 차단은 Bromage's scale상 Grade 1 시간

을 clonidine 75 μ g군에서 43%, clonidine 150 μ g군에서 59%, epinephrine군에서 48% 연장시켰다. Clonidine이나 epinephrine 모두, 감각 및 운동 차단시간을 연장시켰고 clonidine 150 μ g군에서 가장 길게 연장시켰으나 통계학적인 의의는 없었다(Table 2, 3).

Clonidine은 정주시 말초에 있는 α_1 수용체를 자극하여 일시적인 혈압 상승을 일으키지만, centrally mediated α_2 -adrenoceptor에 의하여 혈압 감소가 뒤따른다²¹⁻²⁵. 그러나 tetracaine을 이용한 척수마취시 보조제인 clonidine이 혈압에 미치는 효과는 적으며³³ isobaric spinal bupivacaine 시에도 혈압의 변동은 없었다고 보고하였다³²⁻³⁵. Bonnet등은 tetracaine을 이용한 척수마취시 혈압의 변동에 대한 보고에서 수축기 혈압의 변동은 순수한 tetracaine, clonidine 75 μ g, 150 μ g 군에서 비슷하였으나 확장기 혈압은 clonidine 150 μ g군에서 tetracaine군보다 유의하게 낮았다고 하였다. 본 실험에서는 epinephrine군에서 마취 5분후부터 수축기 혈압이 감소하였으나 척수마취 전기간동안 마취전에 비해 유의있는 감소는 없었으며, 대조군과 clonidine 군에서는 마취 5~10분 후부터 마취전에 비하여 유의있게 감소하였다. 이완기 혈압은 clonidine군에서 유의있는 감소를 보였다.

Clonidine에 의한 서맥이 흔히 보고되는데 이는 교감신경 활성도가 감소되고 supraspinal action에 의한 vagal tone의 증가가 원인으로 시사되고 있다^{33,34}. 그러나 Bonnet등³³은 clonidine 150 μ g 사용시 순수한 tetracaine을 이용한 척수마취와 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 본 실험에서는 epinephrine군을 제외한 모든 군에서 시간이 지남에 따라 심박동수가 감소하였으며 마취후 20분에서 30분 사이에 유의있는 변화를 보였으나 각군간에 유의있는 차이는 없었다.

결 론

T-Cain을 이용한 척수마취 시간을 연장시키기 위해 clonidine 75 μ g 및 150 μ g, epinephrine 0.3 mg을 각각 사용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 심박동수는 epinephrine군에서 변동이 가장 적

었으며 대조군과 clonidine 75 μ g 및 150 μ g군에서는 시간에 따라 마취전보다 유의있게 감소하였다.

2) 수축기 혈압은 epinephrine군을 제외한 모든 군에서 마취전보다 유의있게 감소하였으며 이완기 혈압은 clonidine 75 μ g 및 150 μ g군에서 유의하게 감소하였다.

3) 감각 및 운동 차단의 발현 시간은 각 군간에 유의있는 차이가 없었다.

4) 감각 차단 최고 높이는 clonidine 150 μ g군에서 대조군보다 유의있게 높았으며 최고높이에 이르는 시간은 대조군이 다른군에 비해 유의있게 빨랐다.

5) 감각 및 운동 차단 시간은 대조군이 가장 짧았고 다른 군에서 대조군에 비해 매우 유의있게 길었다.

이상의 결과로 T-Cain을 이용한 척수마취 시간을 연장시키는데 있어서 clonidine이 epinephrine만큼 효과적이므로, epinephrine사용이 금지인 환자에서 그 대체 약물로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Bonica JJ, Backup PH, Pratt WH: *The use of vasoconstrictors to prolong spinal anesthesia. Anesthesiology* 12: 431, 1951
- 2) Bray KE, Katz S, Adriani J: *The effect of vasoconstrictors upon the duration of spinal anesthesia. Anesthesiology* 10: 40, 1949
- 3) Converse JE, Landmesser CH, Harmel ML: *The concentration of pontocaine hydrochloride in the cerebrospinal fluid during spinal anesthesia and the influence of epinephrine in prolonging the sensory anesthetic effect. Anesthesiology* 15: 1, 1954
- 4) Egbert LD, Deas TC: *Effect of epinephrine upon the duration of spinal anesthesia. Anesthesiology* 21: 354, 1960
- 5) Hlmeier W, Mitz S, Adriani J: *The effects upon duration of spinal anesthesia of combining non-anesthetic substances with the agent. Anesthesiology* 13: 231, 1952
- 6) Meagher RP, Moore DC, DeVries JC: *The most effective potentiator of tetracaine spinal anesthesia. Anesth Analg* 45: 134, 1966
- 7) Park WY, Balinget PE, MacNamara TE: *Effects of patient age, pH of cerebrospinal fluid and vasopressors on onset and duration of spinal anes-*

- thesia. Anesth Analg* 54: 455, 1975
- 8) Sargent WF, Dripps RD: *Attempts to prolong and intensify spinal anesthesia by the addition of ephedrine, Neosynephrine or epinephrine, to a Pontocaine-glucose solution. Anesthesiology* 10: 260, 1949
- 9) Yaksh TL, Reddy SVR: *Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal action of opiates, alpha adrenergic agonists and baclophen. Anesthesiology* 54: 451, 1981
- 10) Wood AJJ: *Hypotensive and vasodilator drugs. In: Wood M, Wood AJJ(eds), Drugs and anesthesia. Baltimore: Williams & Wilkins, 447, 1982*
- 11) Pikänen M, Haapaniemi L, Tuominen M, Rosenberg PH: *Influence of age on spinal anesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. Br J anaesth* 56: 279, 1984
- 12) Moor DC: *Spinal anesthesia: bupivacaine compared with tetracaine. Anesth Analg* 59: 743, 1980
- 13) Bedder MD, Kozody R, Palahniuk RJ, Cumming MO, Pucci WR: *Clonidine prolongs tetracaine spinal anesthesia in dogs. Anesth Analg* 65: S14, 1986
- 14) Cooms DW, Saunders RL, Lachance D, Savage S, Ragnarsson TS, Jensen LE: *Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. Anesthesiology* 62: 358, 1985
- 15) Murphy TM: *Spinal, epidural, and caudal anesthesia. In: Miller RD(ed.), Anesthesia. Second edition. New York: Churchill Livingstone, 1986, p 1016*
- 16) Spaulding TC, Fielding S, Venafró JJ, Harvens L: *Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. Eur J Pharmacol* 58: 19, 1979
- 17) Reddy SVR, Maderdrut JL, Yaksh TL: *Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. J Pharmacol Exp Ther* 213: 525, 1980
- 18) Yasuoka S, Yaksh TL: *Effects on nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and alpha adrenergic agonists. Neuropharmacology* 22: 309, 1983
- 19) Spaulding TC, Vanafró JJ, Ma MG, Fielding S: *The dissociation of the antinociceptive effect of clonidine from supraspinal structures. neuropharmacology* 18: 103, 1979
- 20) Tamsen A, Gordh T: *Epidural clonidine produces analgesia. Lancet* 2: 231, 1984
- 21) Langer SZ, Hicks PE: *Physiology of sympathetic nerve ending. Br J Anaesth* 56: 689, 1984
- 22) Kiowski W, Hulthen UL, Ritz R, Buhler FR: *Alpha₂ adrenoceptor mediated vasoconstriction of arteries. Clin Pharmacol Ther* 34: 565, 1983
- 23) Drew GM, Whiting SB: *Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptors in vascular smooth muscle in vivo. Br J Pharmacol* 67: 207, 1979
- 24) Ruffolo RR, Yaden EL, Waddell JE: *Receptor interactions of imidazolines. V. clonidine differentiates postsynaptic alpha-adrenergic receptor subtypes in tissues from the rat. J Pharmacol Exp Ther* 213: 557, 1980
- 25) Sanders KH, Jurna I: *Effects of urapidil, clonidine, prazosin and propranolol on autonomic nerve activity, blood pressure and heart rate in anesthetized rats and cats. Eur J Pharmacol* 110: 181, 1985
- 26) Guyenet PG: *The coeruleospinal noradrenergic neurons: Anatomical and electrophysiological studies in the rat. Brain Res* 189: 121, 1980
- 27) Reddy SR, Yaksh TL: *Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception. Brain Res* 189: 391, 1980
- 28) Howe JR, Yaksh TL: *Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by prazosin and intrathecal yohimbine. J Pharmacol Exp Ther* 224: 552, 1983
- 29) Sakakibara Y, Fujiwara M, Muramatsu I: *Pharmacological characterization of the alpha adrenoceptors of the dog basilar artery. Naunyn, Schmiedebergs Arch Pharmacol* 319: 1, 1982
- 30) Gordh T, Feuk U, Norlen K: *Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. anesth Analg* 65: 1312, 1986
- 31) Crosby G, Russo M: *The spinal blood flow effect of subarachnoid clonidine. Anesthesiology* 67: A417, 1987
- 32) Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B: *Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. Anesth Analg* 66: 442, 1987
- 33) Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M: *Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. Anesth Analg* 68: 619, 1989

- 34) Kobinger W: *Central blood pressure regulation: involvement of presynaptic or postsynaptic alpha-1 or alpha-2 adrenoreceptors?* Chest 83: 296, 1983
- 35) Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC: *Epidural clonidine produces antinociception but not hypotension in sheep.* Anesthesiology 66: 496, 1987
- 36) Michael JC: *Epidural neural blockade.* In: Michael JC, Philip OB(eds), *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain.* Philadelphia: JB Lippincott, 1980, p 231
-