고혈압 환자에서 발관전 Clonidine의 투여가 발관시 혈압 및 맥박수에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 마취과학교실

도영우 · 석제홍 · 김세연 · 김홍대

= Abstract =

Effects of Intra-Operative Intravenous Clonidine on Cardiovascular Responses to Extubation

Young Woo Do, M.D., Ce Hong Seok, M.D., Sae Yeon Kim, M.D. and Heung Dae Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yeungnam University college of Medicine, Daegu, Korea

Increases in heart rate (HR) and blood pressure (BP) are common during light planes of anesthesia at the end of operation and just prior to extubation. This study was undertaken to investigate and compare HR and BP responses to endotracheal extubation during light general anesthesia with and without prior intravenous administration of clonidine. Eighty hypertensive patients aged 45-65 yr were undergoing a variety of operations. In this study, the BP of hypertensive patients was well controlled on antihypertensive regimens before anesthesia. Anesthesia was induced by the injection of thiopental sodium, diazepam, fentanyl and vecuronium, and maintained with enflurane (0.8-2.5 per cent) and nitrous oxide (50 per cent) in oxygen.

Patients were randomly divided into two groups of 40 each with regard to management of endotracheal extubation at the end of operation. Patients in clonidine group received an iv injection of clonidine (0.75 μ g/kg) 30 min. prior to extubation. One minute prior to extubation, baseline arterial BP and HR were recorded. Single measurement of systolic and diastolic BP and HR were obtained during the study and were recorded at 30 seconds, 1 min., 2 min., 3 min., 4 min. and 5 min. after extubation, and upon entrance to the postanesthetic recovery room (6-10 min. after extubation). Patients in control group received no injection prior to extubation, but were otherwise treated similarly and had data recorded at the same times as those in clonidine group.

The results were as follows :

- 1) No significant differences were noted in BP and HR prior to clonidine administration between patients in the two groups.
- 2) Thirty seconds after extubation, both BP and HR increased significantly in both group ($p < 0.05$) but the increasing rate in clonidine group was significantly less than in control group ($p < 0.05$).
- 3) Patients in control and clonidine group sustained a significant elevation in both BP and HR which persisted for 3 and 1 min after extubation ($p < 0.05$), respectively.
- 4) Changes in both BP and HR in patients of clonidine group became significantly less than control group every time intervals after extubation ($p < 0.05$).

In conclusion, the result of this study demonstrate that iv injection of clonidine (0.75 $\mu\text{g/kg}$) administered 30 min. before endotracheal extubation prevents increases in BP and HR before and after extubation and in the recovery room. The data suggest that iv clonidine injection prior to extubation should be of advantage to patients with hypertension who may not be able to tolerate the increased hemodynamics which usually accompany endotracheal extubation.

Key Words : Intravenous clonidine, Extubation, Hemodynamics

서 론

마취로부터의 각성은 고혈압, 관상동맥질환, 심근 기능손상, 또는 과거에 심근허혈의 경력을 가진 환자에 있어서는 매우 위험한데 이 시기에 초래되는 갑작스런 혈압의 증가는 좌심실의 후부하를 증가시켜 심부전, 심근경색, 뇌출혈, 혹은 수술부위 출혈 등을 초래시킬 수 있으며¹⁾ 또한 기관내튜브의 발관 시에는 맥박수와 동맥압의 증가가 심하여 관상동맥 질환을 가진 환자에 있어서 심근운동과 심근산소요 구량 및 산소소모량의 심한 증가를 유발시켜 심근 경색을 일으킬 수 있다²⁾. 따라서 전신마취의 심도가 깊은 상태에서 기관내 튜브를 발관함으로써 심혈관계의 자극은 피할 수 있으나 반면 자율신경계나 호흡중추계의 기능저하는 때로는 상기도폐쇄나 폐포 환기량의 저하를 초래할 수 있다³⁾. 그러므로 전신마취의 심도가 알려진 상태에서의 기관내튜브 발관으로 인한 심혈관계의 변화를 약화시키기 위하여 혈관확장제, α 및 β 아드레날린 차단제, 마약제, 항고혈압제 및 전신적 혹은 국소적인 lidocaine의 투여 등 여러가지 방법이 사용되어 왔으며²⁻⁷⁾ 최근에는 α_2 아드레날린성 제제의 술전투여로 수술중 혈압의 극심한 변화를 감소시킬수 있음이 보고되고 있으며⁸⁾ 이들 약제중 특히 clonidine에 많은 관심이 집중되고 있다.

본 연구는 clonidine의 수술중 투여가 고혈압 환자의 기관내 튜브 발관시의 심혈관계에 미치는 영향을 감소시키는데 어느정도의 효과가 있는지를 알아보기 위해 시행되었다.

대상 및 방법

1) 대 상

1992년 4월부터 1993년 2월까지 영남대학교 의과대학 부속병원에서 전신마취하에 제척수술을 받을 환자중 미국마취과학회 환자분류상 전신상태가 2급에 속한 고혈압 환자 80명을 2개군으로 나누어 기관내튜브 발관전에 clonidine 0.75 $\mu\text{g/kg}$ 를 정주한 환자 40명을 실험군으로 하였고 clonidine을 투여하지 않은 상태에서 튜브를 발관한 환자 40명을 대조군으로 하였으며 이들의 성별, 연령, 체중 및 키는 표 1과 같다.

Table 1. Characteristics of Hypertensive Patients

	Control	Clonidine
Age(year)	52.7 $\pm$ 8.1	53.4 $\pm$ 6.8
Sex(M/F)	20/20	20/20
Weight(kg)	60.5 $\pm$ 8.2	58.9 $\pm$ 9.7
Height(cm)	161.9 $\pm$ 8.6	160.5 $\pm$ 6.1

Values are mean $\pm$ SD.

2) 방 법

수술을 받기위하여 병실에 입원된 환자들 중에서 확장기혈압이 100 mmHg 이상인 고혈압환자들의 치료전 혈압치를 측정한후 이를 최고 혈압치(BP_{max})로 하고 그후 항고혈압제를 투여하여 치료된 혈압치를 측정한후 이를 조절 혈압치(BP_{control})로 한후 이들을 연구대상 환자로 정하였으며(표 2) 투약후에도 수축기 혈압이 160 mmHg이상 이거나 확장기 혈압이 100 mmHg이상인 환자는 본 연구대상에서 제외하였다.

측정의 오차를 줄이기 위해 마취 전처치로부터 마취유도, 마취유지 및 기관내 튜브 발관 전까지 모두 정해진 약제와 마취제를 사용하고 시행방법을

Table 2. Values of Blood Pressure and Heart Rate Before Anesthesia

	Control		Clonidine	
	BP _{max}	BP _{control}	BP _{max}	BP _{control}
SBP	168.2± 7.4	133.5±9.7	170.7±10.9	133.5±10.5
DBP	106.2± 7.0	84.0±5.9	113.2±12.4	85.0± 6.7
HR	85.9±11.1	78.8±8.1	87.0± 9.2	76.8± 8.0

Values are mean±SD.

BP_{max}: maximum blood pressure and heart rate before anesthesia, BP_{control}: controlled blood pressure and heart rate before anesthesia, SBP: systolic blood pressure(mmHg), DBP: diastolic blood pressure(mmHg), HR: heart rate(beats/min.)

동일하게 하였으며 심혈관계에 영향을 미칠 수 있는 약제들의 사용은 금지 하였다.

대상환자는 8시간이상 금식시킨 뒤 마취 전처치제로 glycopyrolate 0.04 mg/kg, hydroxyzine HCl 1 mg/kg, fentanyl 1 µg/kg를 마취도입전 30분에서 1시간에 근무하였으며 항고혈압제를 복용하고 있는 환자는 마취 전처치때 까지 경구투여 하였다.

마취유도시 thiopental sodium 4 mg/kg, diazepam 0.1 mg/kg를 정주한 후 100% 산소를 마스크로 흡입시키면서 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하고 3분 후 lidocaine 1 mg/kg를 정주하고 나서 다시 1분30초 후에 기관내 삽관을 시행하였다.

수술중 근육이완제로는 vecuronium만을 사용하였고 마취유지는 O₂와 N₂O를 각각 분당 2.5 liter, enflurane을 0.8%~2.5 vol%로 투여하였으며 반폐쇄식 순환방법으로 일회 호흡량을 10 ml/kg, 분당 12회의 조절호흡을 시행하였다.

비침습성 혈압측정기인 자동 혈압계(Life scope 9, Nihon Kohoden, Japan)와 심전도(lead II)를 이용하여 혈압과 맥박수 그리고 부정맥 발생여부를 지속적으로 측정하였다.

모든 환자에서 기관내튜브 발관 30분전에 수축기 및 확장기 혈압과 맥박수를 측정하고 이를 기준치, 즉 clonidine투여전 혈압 및 맥박수치(pre-injection)로 하였으며 실험군에서는 이때 clonidine 0.75 µg/kg를 정주하였다. 수술이 종료된 후 기관내튜브 발관 2분전에 enflurane농도를 0.5-1.0%로 낮추었으며 발관 1분전에는 N₂O와 enflurane투여를 완전히 중지하였는데 기관내 튜브를 발관하기 앞서 기관내 분비

물을 흡인하기 전인 이때의 혈압 및 맥박수를 측정하고 이를 흡인전치(pre-suction)로 하였다. 이어 모든 환자에서 비탈분극성 근육이완제의 길항을 위해 pyridostigmine 0.2 mg/kg과 glycopyrolate 0.008 mg/kg을 투여하였다. 기관내와 구강인두내의 분비물을 흡입하고나서 기관내튜브의 컵에서 공기를 완전히 뱉후 환자의 각성과 자발호흡이 충분하다고 생각되면 서서히 발관하였다. 발관후 30초, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분 및 회복실에서 각각 혈압 및 맥박수를 측정하여 이를 0.5분치, 1분치, 2분치, 3분치, 4분치, 5분치 및 회복실치로 하였다.

통계처리는 Student's unpaired t-test를 이용하여 분석하였으며 모든 관찰성적은 평균과 표준편차로 표시하였고 p값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

성 적

1) 수축기 혈압의 변화

각 군의 기준치인 clonidine투여 전의 수축기 혈압은 대조군과 clonidine군에서 각각 124.8±6.5 mmHg과 125.3±6.0 mmHg로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 3, 그림 1). 그러나 기관내 분비물 흡인전의 수축기 혈압은 양군에서 각각 128.3±7.2 mmHg과 112.4±7.6 mmHg로 대조군에서는 약간의 증가를 나타내었으나 clonidine군에서는 유의하게 낮았으며(p<0.05), 발관 30초후의 수축기 혈압은 각각 170.8±14.4 mmHg과 135.9±10.2 mmHg로 각 군 모두 현저한 증가를 보였으나 clonidine군에서는 증가율이 유

Table 3. The Change in Systolic Blood Pressure according to Time Interval on Each Group (mmHg)

Time(min.)	Control(N=40)	Clonidine(N=40)
Pre-injection	124.8± 6.5	125.3±6.0
Pre-suction	128.3± 7.2	112.4±7.6*
After extubation		
0.5	170.8±14.4	135.9±10.2*
1	174.7±13.8	140.1±10.0*
2	175.5±16.0	138.5±12.1*
3	176.5±13.1	136.7±10.9*
4	175.8±12.8	133.5±11.8*
5	170.1±13.2	131.2±11.1*
Recovery room	165.0±14.7	126.7±13.0*

Values are mean±SD.

P<0.05 compared with control

Fig. 1. The change in systolic blood pressure according to time interval on each group. Tc; clonidine injection, Ts; suction, Arabian number; time interval after extubation, RR; recovery room.

의하게 감소되었다($p<0.05$).

발관후 수축기 혈압이 가장 크게 상승한 시기는 대조군에서는 발관 3분후, clonidine군에서는 발관 1분후에 각각 176.5 ± 13.1 mmHg와 140.1 ± 10.0 mmHg이었으나 역시 clonidine군에서는 대조군보다 유의하게 낮았다($p<0.05$).

발관후의 각 시간별 수축기혈압도 clonidine군이 대조군에 비해서 모두 유의하게 낮았으며 회복실에 서의 수축기 혈압도 각각 165.0 ± 14.7 mmHg와 126.7

±13.0 mmHg로 clonidine군에서 유의하게 낮았다($p<0.05$).

2) 확장기 혈압의 변화

각 군의 기준치인 clonidine투여 전의 확장기 혈압도 대조군과 clonidine군에서 각각 76.6 ± 7.7 mmHg와 77.4 ± 9.2 mmHg로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 4, 그림 2). 그러나 기관내 분비물 흡인전의 확장기 혈압은 양군에서 각각 80.3 ± 7.4 mmHg과

Table 4. The Change in Diastolic Blood Pressure according to Time Interval on Each Group (mmHg)

Time(min.)	Control(N=40)	Clonidine(N=40)
Pre-injection	76.6±7.7	77.4±9.2
Pre-suction	80.3±7.4	68.9±8.2*
After extubation		
0.5	103.2±7.8	84.5±16.2*
1	107.4±10.3	89.6±13.4*
2	108.0±9.3	87.7±7.5*
3	108.1±8.7	84.6±8.2*
4	104.3±8.5	82.3±10.8*
5	99.7±10.1	81.7±7.2*
Recovery room	95.1±8.2	78.2±7.5*

Values are mean±SD.

P<0.05 compared with control

Fig. 2. The change in diastolic blood pressure according to time interval on each group. Tc; clonidine injection, Ts; suction, Arabian number; time interval after extubation, RR; recovery room.

68.9±8.2 mmHg로 대조군에서는 약간의 증가를 나타내었으나 clonidine군에서는 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 발관 30초후의 확장기 혈압은 각각 103.2±7.8 mmHg와 84.5±16.2 mmHg로 각 군 모두 현저한 증가를 보였으나 clonidine군에서는 증가율이 유의하게 감소되었다($p<0.05$). 발관후 확장기 혈압이 가장 크게 상승한 시기는 대조군에서는 발관 3분후, clonidine군에서는 발관 1분후에 각각 108.1±8.7 mmHg와 89.6±13.4 mmHg이었으나 역시 clonidine군에서는 대조군보다 유의하게 낮았다($p<0.05$).

발관후의 각 시간별 확장기 혈압도 clonidine군이 대조군에 비해서 모두 유의하게 낮았으며 회복실에서 확장기 혈압도 각각 95.1±8.2 mmHg와 78.2±7.5 mmHg로 clonidine군에서 유의하게 낮았다($p<0.05$).

3) 맥박수의 변화

각 군의 기준치인 clonidine투여 전의 맥박수도 대조군과 clonidine군에서 각각 분당 73.2±9.2회와 74.6±9.6회로 각 군 간에 유의한 차이가 없었다(표 5, 그림 3). 그러나 기관내 분비물 흡인전의 맥박수는 양군에서 각각 분당 82.6±10.2회와 64.0±12.2회로 대조군에서는 약간의 증가를 나타내었으나 clonidine군에서는 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 발관 30초후의 맥박수는 각각 분당 101.6±13.3회와 75.5±13.7회로

Fig. 3. The change in heart rate according to time interval on each group. Tc; clonidine injection, Ts; suction, Arabian number; time interval after extubation, RR; recovery room.

각 군 모두 현저한 증가를 보였으나 clonidine군에서는 증가율이 유의하게 감소되었다($p<0.05$). 발관후 분당 맥박수가 가장 크게 상승한 시기는 대조군에서는 발관 3분후, clonidine군에서는 발관 1분후에 각각 분당 102.8±14.1회와 76.9±15.5회이었으나 clonidine군에서는 대조군보다 유의하게 낮았다($p<0.05$).

발관후의 각 시간별 맥박수는 clonidine군이 대조군에 비해서 모두 유의하게 낮았으며 회복실에서 맥박수도 각각 분당 95.0±11.1회와 70.7±11.5회로 clonidine군에서 유의하게 낮았다($p<0.05$).

고 찰

수술후 고혈압의 발생에 관여하는 가장 중요한 요소는 수술전 환자의 혈압의 높은 정도이다. 술후 고혈압으로 인한 사고의 80%가 회복실로 옮겨진 후 30분 이내에 발생되며 3시간 이내에는 대부분 혈압이 정상화된다고 한다. 수술후 유발되는 고혈압은 심근경색, 심근허혈, 심부전, 부정맥, 뇌출혈, 혹은 혈관봉합 부위의 출혈과 절개를 초래할 수 있으며 이전에 고혈압, 관상동맥질환, 심근기능손상, 또는 허혈의 과거력을 가진 환자에게 매우 위험한 시기라고 한다¹⁾.

따라서 고혈압 환자에서 마취각성시 기관내튜브 발관으로 인한 심혈관계 변화를 최소화시키기 위한 많은 노력이 있어왔으며 기관내튜브 발관전에 clon-

Table 5. The Change in Heart Rate according to Time Interval on Each Group (beats/min.)

Time(min.)	Control(N=40)	Clonidine(N=40)
Pre-injection	73.2 ± 9.2	74.6 ± 9.6
Pre-suction	82.6 ± 10.2	64.0 ± 12.2*
After extubation		
0.5	101.6 ± 13.3	75.5 ± 13.7*
1	99.2 ± 14.5	76.9 ± 15.5*
2	101.1 ± 15.8	74.8 ± 16.1*
3	102.8 ± 14.1	75.2 ± 16.2*
4	97.3 ± 15.5	72.8 ± 15.6*
5	98.9 ± 14.7	70.2 ± 15.1*
Recovery room	95.0 ± 11.1	70.7 ± 11.5*

Values are mean ± SD.

P<0.05 compared with control

idine의 정맥주사도 이러한 노력중의 하나이다.

Clonidine은 오랫동안 항고혈압제로 사용되어 왔으며⁹⁾ 그 혈압하강 작용은 측망상핵(lateral reticular nucleus)에 대한 작용때문인것으로 알려져있다¹⁰⁾. Clonidine은 α -2 아드레날린성 제제이며 연결전 자가억제성 수용체(presynaptic autoinhibitory receptor) 자극시 주로 중추내에서 norepinephrine 분비를 억제하고 또한 교감 부신성유출(sympathoadrenal outflow)을 강력히 저해하는데 이는 순환 norepinephrine치 감소와 소변내 catecholamine 대사산물감소로 확인되어지며¹¹⁾ 신경성 작동체(neuroeffector) 연결부위에서 신경전달물질 분비감소에 의한 결과라고 한다¹²⁻¹⁷⁾. 중추신경계에서 통상적으로 혈압반응에 관여하는 locus ceruleus의 활성을 상당히 억제하며¹⁸⁾ 중추내의 내인성 catecholamine이 이미 고갈된 경우에도 혈압하강작용이 약화되지 않는 것으로 보아 이는 연결후(postsynaptic)로도 작용하는것으로 유추할 수 있다¹⁹⁾.

맥박수 감소효과는 잘 알려져 있지만 그 기전은 아직 확실치 않으며²⁰⁾ 압반사 예민성(baroreflex sensitivity)의 조장, norepinephrine 분비감소^{21,22)} 및 간접적 미주신경성(indirect vagomimetic) 기전²³⁻²⁶⁾ 등이 관여하는 것으로 보고되고 있다.

Clonidine의 과량 투여시에는 심방실 결절전도를 저하시키고²⁴⁾ 심전도상 PR간격이 약간 연장될 수 있으므로²⁵⁾ 노인환자, PR간격이 연장된 환자 및 서맥이 있는 환자에서는 조심해야 하며²⁶⁾ 서맥이 유발된 경우 atropine으로 치료되었다는 보고도 있다²⁷⁾.

호흡기계의 변화로는 환기량 감소와 기관지 확장작용이 있는데 마약제의 이러한 작용과 비교하면 매우 약하며 clonidine을 흡입시키면 천식환자에서 histamine에 의한 기관지 수축을 감소시킨다는 보고¹²⁾도 있다.

Clonidine은 beta세포에 직접 작용하여 insulin분비를 억제시키나 그 효과가 매우 짧아서 임상적으로는 문제가 되지 않으므로 당뇨병환자에서 안전하게 사용될 수 있다²⁸⁻³¹⁾고 한다.

또한 화학요법치료를 받은 암환자에서 항구토작용이 있고³²⁾ 노인환자 마취시에는 안압이 감소되며³³⁾ 이외에도 이뇨작용과 타액분비 및 위장관의 운동을

감소시킨다^{12,17)}고 한다.

Clonidine의 불안해소작용은 norepinephrine의 신경전달 감소에 의하며³⁴⁾ 이중효과가 있어서 낮은 농도에서는 불안해소를, 높은 농도에서는 불안유발을 나타낸다³⁵⁾. 수면 제 1기와 2기를 증가시켜 진정작용을 나타내며³⁶⁾ 척추마취 및 경막외마취에서 통증의 완화를 보이고³⁷⁻⁴²⁾ 흡입마취제의 MAC을 감소시키는데 중추 noradrenergic 신경전달 효과를 약화시켜서 흡입마취제와 마약제의 요구량을 다양한 정도로 감소시킨다¹²⁾고 한다.

대개의 경우 clonidine은 마취회복을 지연시키지는 않지만⁴³⁾ 수술시간이 짧은 경우는 술후 회복실에서 계속 저혈압 상태가 지속될 수 있다⁴⁴⁾고 한다.

본 연구에서 기관내튜브를 발판하기 30분전에 clonidine을 체중당 0.75 μ g 정주하여 그 결과를 관찰해 본 바 각 군의 기준치인 clonidine투여 전의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수는 양군 간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 기관내 분비를 흡인전의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수는 대조군에서는 그대로 유지되었으나 clonidine군에서는 유의하게 낮았으며, 발판 30초후의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수는 대조군에서는 심한 증가를 보였으나 clonidine군에서 증가율이 매우 적었다.

또한 기관내튜브 발판후의 최고혈압치는 대조군에서는 발판 3분후, clonidine군에서는 발판 1분후 있었으며 clonidine 군이 대조군보다 유의하게 낮았다.

발판후의 시간별로 본 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수는 대조군에 비하여 clonidine군에서 모두 유의하게 낮았고 기준치에대한 회복실치의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수도 clonidine군이 유의하게 낮았다.

결 론

Clonidine의 수술중 투여가 고혈압 환자의 기관내 튜브 발판시 심혈관계에 미치는 영향을 감소시키는 데 어느정도의 효과가 있는지를 알아보기 위하여 전신마취하에 수술을 받는 고혈압 환자 80명을 대상으로 하여 기관내튜브 발판 30분전에 clonidine을 0.75 μ g/kg 정주한 군과 정주하지 않은 군의 튜브

발판시의 수축기 및 확장기 혈압과 맥박수의 변화를 관찰하여 보았던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) Clonidine투여 30분 후 기관내 분비물 흡인전의 clonidine군의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수는 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 발판 30초후의 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수도 clonidine군에서는 증가율이 유의하게 적었다($p<0.05$).

(2) 발판후 최고혈압치는 대조군에서는 발판 3분후, clonidine 군에서는 발판 1분후에 나타났으나 clonidine군이 대조군보다 유의하게 낮았으며($p<0.05$), 기준치에 대한 회복실치의 수축기와 확장기혈압 및 맥박수도 clonidine군이 유의하게 낮았다($p<0.05$).

이상의 결과로서 발판 30분전 clonidine을 소량 정주함으로써 고혈압 환자의 기관내튜브 발판으로 인한 혈압 및 맥박수의 증가를 유의하게 감소시킬수 있으며 또한 회복실에서도 안정된 심혈관 상태를 유지시킬 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Miller RD. *Anesthesia 3rd ed*, New York, Churchill livingstone: 1990, 1289.
2. Braunwald E. *Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and clinical considerations*. *Am J Cardiol* 1971; 27: 416-432.
3. Bidwai AV, Stanley TH, Bidwai VA. *Blood pressure and pulse rate responses to extubation with and without prior topical tracheal anesthesia*. *Canad Anesth Soc J* 1978; 25: 416-418.
4. Edde RR. *Cardiovascular responses to extubation*. *Anesthesiology* 1979; 51: S195.
5. Wohlner EC, Usubiaga LJ, Jacoby RM, et al. *Cardiovascular effects of extubation*. *Anesthesiology* 1979; 51: S194.
6. Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, et al. *Blood pressure and pulse rate responses to extubation with and without prior injection of lidocaine*. *Anesthesiology* 1979; 51: 171-173.
7. 김선희, 김영주, 김종래 등. 기관내 삽관 및 발판이 혈압 및 심박동수에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1981; 14: 383-395.
8. Miller RD. *Anesthesia 3rd ed*, New York, Churchill livingstone: 1990, 910.
9. Barnett AJ, Cantor S. *Observations on the hypotensive action of Catapres(St 155) in man*. *Med J Aust* 1968; 1: 87-91.
10. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. *The nucleus reticularis lateralis: A region highly sensitive to clonidine*. *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 389-392.
11. Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG. *The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma renin activity and urinary aldosterone in hypertensive patients*. *Arch Int Pharmacodyn* 1975; 213: 307-321.
12. Maze M, Tranquilli W. *α -2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia: medical intelligence article*. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
13. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. *Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements*. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
14. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D. *Changes in plasma catecholamine responses to tracheal intubation*. *Br J Anaesth* 1983; 55: 855-859.
15. Veith RC, Best JD, Halter JB. *Dose-dependent suppression of norepinephrine appearance rate in plasma by clonidine in man*. *J clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 151-155.
16. Conway EL, Brown MJ, Dollery CT. *No evidence for involvement of endogenous opioid peptides in effects of clonidine on blood pressure, heart rate and plasma norepinephrine in anesthetized rats*. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 803-808.
17. 황재현, 최종무, 조성강. Clonidine 경구 투여가 기관내 삽관시 심혈관계에 미치는 효과. 대한마취과학회지 1992; 25: 571-576.
18. Svensson TH, Bunney BS, Aghajanian GK. *Inhibition of both noradrenergic and serotonergic*

- neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res* 1975; 92: 291-306.
19. Kobinger W. Central blood pressure regulation: Involvement of presynaptic or postsynaptic α -1 or α -2 adrenoceptors. *Chest* 1983; 83: 296-299.
  20. Schmitt H. The pharmacology of clonidine and its related products. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1977; 39: 299-396.
  21. Harron DWG, Riddell JG, Shanks RG. Effects of azeperole and clonidine on baroreceptor mediated reflex bradycardia and physiological tremor in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 431-436.
  22. Reid JL, Wing LM, Mathias CJ, et al. The central hypotensive effects of clonidine-studies in tetraplegic subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 375-381.
  23. De Jonge A, Timmermans PBMWM, Van zwieten PA. Participation of cardiac presynaptic α -2 adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 317: 8-12.
  24. Ciaccheri M, Manetti A, Botti P, et al. A-V block by an overdose in clonidine. *Acta Cardiol* 1983; 38: 233-236.
  25. Weerasuriya K, Shaw E, Turner P. Preliminary clinical pharmacological studies of S3341, a new hypotensive agent, and comparison with clonidine in normal males. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 281-286.
  26. Clementy J, Castagne D, Wicker P, et al. Study of the electrophysiologic properties of clonidine administered intravenously. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl3): S24-S29.
  27. Flacke JW, 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.
  28. Angel I, Langer SZ. Adrenergic-induced hyperglycemia in anaesthetized rats: Involvement of peripheral α -2 adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1988; 154: 191-196.
  29. Metz SA, Halter JB, Robertson RP. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic α -2 adrenergic pathways. *Diabetes* 1978; 27: 554-562.
  30. Massara F, Limone P, Cagliero E, et al. Effects of naloxone on the insulin and growth hormone responses to α -2 adrenergic stimulation with clonidine. *Acta Endocrinol(Copenh)* 1983; 103: 371-375.
  31. Weber MA, Drayer JIM, Deitch MW. Hypertension in patients with diabetes mellitus: Treatment with a centrally acting agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(Suppl 5): S823-S829.
  32. Fetting JH, Sheidler VR, Stefanek ME, et al. Clonidine for anticipatory nausea and vomiting. *Cancer Treat Rev* 1987; 71: 409-410.
  33. Ghignone M, Noe C, Calvillo O, et al. Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-716.
  34. Scheinin H, Virtanen R, MacDonald E, et al. Medetomidine - a novel α -2 adrenoceptor agonist: A review of its pharmacodynamic effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 635-651.
  35. Soderpalm B, Engel JA. Biphasic effects of clonidine conflict behavior: Involvement of different α -2 adrenoceptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 30: 471-477.
  36. Dollery CT. Advantages and disadvantages of α -2 adrenoceptor agonists for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61(suppl): 1D-5D.
  37. Racle JP, Poy JY, Benkhadra A, et al. Prolongation of spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine by adrenaline and clonidine in the elderly. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988; 7: 139-

144.

38. Bonnet F, Diallo A, Saada M, et al. *Prevention of tourniquet pain by spinal isobaric bupivacaine with clonidine. Br J Anaesth 1989; 63: 93-96.*
39. Vercauteren M, Lauwers E, Meert T, et al. *Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. Anaesthesia 1990; 45: 531-534.*
40. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, et al. *Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology 1990; 72: 423-427.*
41. Goldfarb G, Ang ET, Debaene B, et al. *Effect of clonidine on postoperative shivering in man: A double blind study (abstract). Anesthesiology 1989; 71: A649.*
42. Jerussi TP, Capocchione JF, Benvenga MJ. *Reversal of opioid-induced muscle rigidity in rats: Evidence for α -2 adrenergic involvement. Pharmacol Biochem Behav 1987; 28: 283-289.*
43. Belliache S, Bonnet F, Sperandio M, et al. *Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. Br J Anaesth 1991; 66: 353-357.*
44. Carabine UA, Wright PMC, Moore J. *Preanaesthetic medication with clonidine: A dose-response study. Br J Anaesth 1991; 67: 79-83.*