전신 마취중 사용한 Clonidine이 혈압, 맥박 및 혈중 Catecholamine 농도에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 마취과학교실

정 종 달 · 임 경 준 · 송 광 수

- Abstract -

Effect of Clonidine on the Blood Pressure, Heart Rate and Plasma Catecholamine Concentration during General Anesthesia

Chong Dal Chung, M.D., Kyung Joon Lim, M.D. and Kwang Soo Song, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Chosun University, Kwangju, Korea

Background: Induction of general anesthesia with tracheal intubation and skin incision are potent stimuli that can induce increased sympathetic activity, heart rate and blood pressure. We compared the hemodynamic response and catecholamine concentration during general anesthesia with intravenous clonidine pretreatment, a centrally acting α -2 adrenoceptor agonist, and without pretreatment.

Methods: Forty ASA I or II patients aged from 20 to 60 years undergoing elective surgery were randomly allocated to two groups. In group I, 5 ml of 0.9% normal saline as control administered intravenously 10 minutes before induction of anesthesia, and anesthesia was induced with thiopental sodium, succinylcholine and maintained with $N_2O(2.5L/min)-O_2(2.5L/min)$ -enflurane(1.3~1.8 vol%). In group II, 4 $\mu g/kg$ clonidine diluted in 5ml of normal saline administered intravenously 10 minutes before induction of anesthesia, and anesthesia was induced with thiopental sodium, succinylcholine and maintained with N_2O-O_2 -enflurane(0.5~1.0vol%) and 2 $\mu g/kg/hr$ clonidine was continuously infused. We measured blood pressure, heart rate and plasma catecholamine at preinduction, 1 minute after intubation(T_1), 1(T_2) and 30 minutes after skin incision(T_3) and compared with group I.

Results: There was statistical significance in systolic and diastolic pressure at T_1 between two groups. There was statistical significance in heart rate, epinephrine and norepinephrine at T_1 , T_2 and T_3 between two groups.

Conclusion: The elevation of blood pressure, heart rate and plasma catecholamine accompanying tracheal intubation and skin incision may be prevented by administration of intravenous clonidine. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 336~341)

Key Words: Sympathetic nervous system: norepinephrine; epinephrine. Pharmacology: clonidine. Anesthetics, volatile: enflurane

서 론

전신 마취 유도중 기관내 삽관에 의한 인·후두 자극과 술중 피부 절개에 의한 자극은 교감신경계를 활성화시켜 그 반사 작용으로 혈압 상승, 맥박수의 증가, 부정맥의 발생 그리고 catecholamine의 분비 증가등 여러 가지 혈액학적 변화를 일으키며¹⁻³⁾, 이러한 혈액학적 변화는 고혈압 환자, 심질환 및 뇌혈관 질환이 있는 환자의 경우에는 치명적인 위험을 초래할 수 있다.

기관내 삽관과 피부 절개로 인한 교감 신경 흥분을 억제할 목적으로 여러 가지 방법이 사용되는데 저자들은 α -2 adrenergic agonist인 clonidine을 정주하여 심혈관계 변화와 catecholamine의 변화를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 하복부 계획수술이 예정된 20세 이상 60세 이하의 환자중 미국마취과학회 신체상태 분류상 class 1, 2에 해당되는 환자 40명을 대상으로 0.9%생리식염수 5 ml를 정맥투여한 20명을 대조군(I군)으로 하였고, clonidine(Catapress®, 한국 베링거 인겔하임) 4 μ g/kg을 정맥투여한 20명을 실험군(II군)으로 하였으며 술전 환자방문시에 심혈관계 질환이나 내분비계 질환의 기왕력이 없는 환자를 대상으로 실험목적과 방법에 대하여 설명을 하고 동의를 얻었다.

술전 1시간에 meperidine 1 mg/kg과 hydroxyzine 1 mg/kg을 근육주사하였고 수술실 도착후 환자가 안정을 취하도록 기다린 다음 심전도와 비침습성 혈압계(Cardiopac II®, Datex, Helsinki, Finland)를 이용하여 혈압과 심박수를 측정하였다.

대조군은 마취유도 10분전 0.9% 생리식염수 5 ml를 1분간 정주한 후 thiopental sodium 5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg으로 마취를 유도한후 N_2O (2.5 L/min)- O_2 (2.5 L/min)와 enflurane (1.3~1.8vol%)로 마취를 유지하였다.

실험군은 마취유도 10분전 clonidine 4 μ g/kg을 생리식염수로 희석한 5 ml를 1분간 정주한 후 thiopental sodium 5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg으로 마

취유도한 후 N_2O (2.5 L/min)- O_2 (2.5 L/min)와 enflurane (0.5~1.0vol%)으로 마취를 유지하였으며 clonidine 2 μ g/kg/hr을 지속 정주하였다.

술중 수축기 혈압이 80 mmHg 이하인 경우는 ephedrine 10 mg, 그리고 심박수가 분당 50회 이하일 경우 atropine 0.5 mg을 추가로 투여하였다.

혈장 catecholamine 농도를 측정하기 위해 수술실 도착후, 기관내삽관후 1분, 피부 절개후 1분 및 30분에 전주부정맥에서 혈액 4 ml를 채취하고 혈압 및 심박수를 각각 측정하였다. 채취한 혈액은 원심 분리하여 영하 70°C 냉장고에 보관한후 1주일 이내에 High Performance Liquid Chromatography(HPLC)를 이용하여 혈장 epinephrine과 norepinephrine 농도를 각각 측정하였다.

모든 결과치는 평균 $\pm$ 표준편차로 나타냈고, 통계 처리는 군내비교는 repeated measures analysis of variance에서 contrast를 이용하여 비교하였으며 각군 간의 시간대별 비교는 unpaired t-test를 이용하였고 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

나이와 체중은 대조군에서 각각 38.9 ± 7.5 세, 58.0 ± 5.8 kg이고 실험군에서 나이와 체중은 40.9 ± 7.0 세, 56.0 ± 5.8 kg으로 양군간 통계학적 차이는 없었다.

수축기 혈압의 변화는 대조군에서 대조치 122.3 ± 7.0 mmHg에 비하여, 기관내삽관 후 1분에는 150.5 ± 7.6 mmHg로 통계적으로 유의있는 증가가 있었고($p < 0.05$), 피부절개후 1분에는 124.3 ± 9.9 mmHg로 유의한 변화가 없었으며, 피부절개후 30분에는 117.0 ± 7.9 mmHg로 통계적으로 유의있는 감소가 있었다($p < 0.05$). 실험군에서 수축기혈압은 대조치 124.2 ± 8.7 mmHg에 비해 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 각각 119.2 ± 10.4 mmHg, 119.0 ± 10.0 mmHg, 115.2 ± 7.7 mmHg로 통계적으로 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$). 두군간의 비교는 기관내삽관후 1분에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

이완기 혈압의 변화는 대조군에서 대조치 78.5 ± 6.7 mmHg에 비하여 기관내삽관후 1분에 94.0 ± 7.5 mmHg로 통계적으로 유의있는 증가가 있었고($p < 0.05$), 피부절개후 1분 및 30분에 각각 80.8 ± 8.2 mmHg, 75.0 ± 5.1 mmHg로 유의한 변화가 없었다.

Table 1. Comparisons of Systolic Blood Pressure(SBP), Diastolic Blood Pressure(DBP) and Heart Rate(HR) (mmHg, beats/min, mean $\pm$ S.D.)

Time	SBP		DBP		HR	
	Group I	Group II	Group I	Group II	Group I	Group II
Control	122.3 $\pm$ 7.0	124.2 $\pm$ 8.7	78.5 $\pm$ 6.7	79.1 $\pm$ 9.5	79.7 $\pm$ 5.3	81.3 $\pm$ 11.3
T1	150.5 $\pm$ 7.6*	119.2 $\pm$ 10.4**	94.0 $\pm$ 7.5*	75.3 $\pm$ 7.8*	105.0 $\pm$ 7.8*	78.3 $\pm$ 9.1*
T2	124.3 $\pm$ 9.9	119.0 $\pm$ 10.0*	80.8 $\pm$ 8.2	76.7 $\pm$ 9.5	81.2 $\pm$ 3.9	70.8 $\pm$ 10.8**
T3	117.0 $\pm$ 7.9	115.2 $\pm$ 7.7*	75.0 $\pm$ 5.1	73.9 $\pm$ 8.0	77.7 $\pm$ 6.3	69.1 $\pm$ 9.2**

Group I: normal saline group(n=20), Group II: clonidine group(n=20), Control: preinduction, T1: 1 minute after intubation, T2: 1 minute after skin incision, T3: 30 minutes after skin incision. *p<0.05 compared with control. **p<0.05 compared with group I.

Table 2. Comparisons of Epinephrine and Norepinephrine (pg/dL, mean $\pm$ S.D.)

Time	Epinephrine		Norepinephrine	
	Group I	Group II	Group I	Group II
Control	82.0 $\pm$ 41.0	82.2 $\pm$ 58.0	265.3 $\pm$ 119.6	247.7 $\pm$ 121.2
T1	108.8 $\pm$ 86.4*	47.8 $\pm$ 35.2**	329.9 $\pm$ 208.4	195.9 $\pm$ 100.5**
T2	100.3 $\pm$ 43.4*	36.0 $\pm$ 24.2**	293.0 $\pm$ 177.7	149.9 $\pm$ 83.6**
T3	100.7 $\pm$ 38.0*	62.7 $\pm$ 44.1*	300.6 $\pm$ 104.6	180.2 $\pm$ 86.6*

Group I: normal saline group(n=20), Group II: clonidine group(n=20), Control: preinduction, T1: 1 minute after intubation, T2: 1 minute after skin incision, T3: 30 minutes after skin incision. *p<0.05 compared with control. **p<0.05 compared with group I.

실험군에서 이완기혈압은 대조치 79.1 $\pm$ 9.5 mmHg에 비하여 기관내삽관후 1분에 75.3 $\pm$ 7.9 mmHg로 감소하였으나 통계적으로 유의성은 없었으며 피부절개후 1분 및 30분에 각각 76.7 $\pm$ 9.5 mmHg, 73.9 $\pm$ 8.0 mmHg로 유의한 변화가 없었다. 두군간의 비교는 기관내삽관후 1분에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

심박수의 변화는 대조군에서 대조치 79.7 $\pm$ 5.3회에 비하여 기관내삽관후 1분에 105.0 $\pm$ 7.8회로 통계학적으로 유의있는 증가를 나타내었고(p<0.05), 피부 절개후 1분 및 30분에는 각각 81.2 $\pm$ 3.9, 77.7 $\pm$ 6.3회로 유의한 변화를 보이지 않았다. 실험군에서 심박수는 대조치 81.3 $\pm$ 11.3회에 비하여 기관내삽관후 1분에 78.3 $\pm$ 9.1회로 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었으며 피부 절개후 1분 및 30분에 각각 70.8 $\pm$

10.8회, 69.1 $\pm$ 9.2회로 통계적으로 유의있는 감소를 나타내었다(p<0.05). 두군간의 비교는 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 1).

Epinephrine의 변화는 대조군에서 대조치 82.0 $\pm$ 41.0 pg/dL에 비해 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에는 각각 108.8 $\pm$ 86.4 pg/dL, 100.3 $\pm$ 43.4 pg/dL, 100.7 $\pm$ 37.98 pg/dL로 통계학적으로 유의있는 증가를 보였다(p<0.05). 실험군에서 epinephrine의 변화는 대조치 82.2 $\pm$ 58.0 pg/dL에 비해 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분에 각각 47.8 $\pm$ 35.2 pg/dL, 36.0 $\pm$ 24.2 pg/dL로 유의있는 감소를 보였으며(p<0.05) 피부절개후 30분에도 62.7 $\pm$ 44.1 pg/dL로 감소하였으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 두군간의 비교는 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분 모두 통

계학적으로 유의한 차이를 나타냈다(Table 2).

Norepinephrine의 변화는 대조군에서 대조치 265.3 ± 119.6 pg/dL에 비해 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 각각 329.9 ± 208.4 pg/dL, 293.0 ± 177.7 pg/dL, 300.6 ± 104.7 pg/dL로 증가하였으나 통계학적 유의성은 없었다. 실험군에서 norepinephrine치의 변화는 대조치 247.7 ± 121.2 pg/dL에 비해 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 각각 195.9 ± 100.5 pg/dL, 149.9 ± 83.6 pg/dL, 180.2 ± 86.6 pg/dL로 통계학적으로 유의있는 감소를 보였다($p < 0.05$). 두군간의 비교에서는 기관내삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2).

술중 서맥과 저혈압 때문에 atropine과 ephedrine을 투여했던 경우는 실험군에서 각각 7예와 1예였고 술후 회복실에서 atropine을 투여한 경우가 1예였다.

고 찰

여러 마취 방법중 기관내 삽관에 의한 전신 마취법은 기도 유지가 비교적 용이하고, 분비물의 제거가 쉬우며, 호흡 조절이 쉬운 장점이 있어 비교적 선호되는 방법이다. 그런데 마취 유도 과정중 기관내 삽관 조작에 의한 인·후두 자극은 교감 신경계를 활성화시켜 그 반사 작용으로 혈압 상승과 맥박수의 증가 그리고 catecholamine의 분비 증가등을 일으킨다. 이로 인한 혈액학적 변화는 비록 일시적이지만 고혈압 환자, 심질환 및 뇌혈관 질환이 있는 환자의 경우 치명적인 위험을 초래할 수도 있으며 가끔은 정상인의 경우에도 좌심실 부전, 심부정맥, 폐부종, 뇌 동맥류 파열 및 심 정지 까지도 초래할 수 있다고 한다^{4,5}. 또한 술중 피부 절개 조작은 아주 강력한 자극으로 마취중 급작스런 혈압상승이나 빈맥, 체내 catecholamine의 분비 증가등을 일으킬 수 있다.

이러한 혈액학적 변화와 catecholamine의 분비를 최소화하기 위해 α 및 β 수용체 차단제, 칼슘 차단제, 항고혈압제, lidocaine정주, fentanyl의 투여, 혈관 이완제등 여러가지 방법들이 사용되어지고 있는데⁶⁻¹⁰ 본연구에서는 기관내 삽관 뿐만 아니라 술중 피부절개 조작에 의한 교감신경 흥분을 억제할 목적으로 α -2 아드레날린성 효현제인 clonidine을 정주하여

심혈관계 변화와 catecholamine의 변화를 비교 관찰하였다.

Clonidine 투여시 약제의 혈중 농도를 최고치로 유지한 상태에서 기관내 삽관 조작을 하는 것이 바람직한데 경구 투여시는 마취 유도전 90분내지 120분이 가장 적절하다고 하며^{11,12}, 이때 기관내 삽관에 의한 심박수의 증가가 가장 적게 나타난다고 한다. clonidine의 정주시는 마취 유도 15분전에 $1.25 \mu\text{g/kg}$ 투여시 기관내 삽관에 의한 심혈관계의 변화를 억제 시키지 못하였다¹³고 하나 반면 $5 \mu\text{g/kg}$ 의 clonidine을 기관내 삽관 10분전에 투여하였을 때에는 삽관에 의한 혈압과 맥박수의 상승을 억제하였다는 보고¹⁴가 있다. Lesile¹⁵은 연구에 사용된 clonidine $2.5 \mu\text{g/kg}$ 과 $5 \mu\text{g/kg}$ 을 마취유도 15분 전 정주에서 저혈압 효과에 큰 차이가 없었으며, 이것은 clonidine이 고혈중 농도에서 저혈중 농도 보다 말초 α -수용체 자극이 더 현저하여 전신 혈관 저항을 증가시켜 동맥혈압을 증가시키기 때문¹⁶에 고농도에서도 심한 저혈압을 일으키지 않는다고 생각하였으며 시남스 후 말초 α -1 또는 α -2 수용체에 부분적 효현제로 작용하기 때문이며 항고혈압 효과를 나타내는 중추성 α -2 수용체 효과는 저혈중 농도에서 나타난다고 하였다. 또한 건강한 환자에서 심박수에대한 현저한 차이가 없었으며 $5 \mu\text{g/kg}$ 에서 혈압과 심박수에 만족할만한 결과를 얻었다고 한다. 한편, clonidine의 저혈압 효과는 정상혈압 환자에서 고혈압 환자보다 더 적게 나타난다고 한다¹⁷. 채동¹⁸은 노인환자에서 clonidine연구에서 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 의 소용량을 사용하여 좋은 효과를 보았다. 저자들은 정상 환자들에서 일반적으로 사용할 수 있는 전처치 용량인 $4 \mu\text{g/kg}$ 을 부하용량으로 투여하고 $2 \mu\text{g/kg/hr}$ 을 지속 정주하였다.

Clonidine은 α -2 아드레날린성 효현제로서 중추적으로 교감부신성 유출을 억제한다. 이것은 clonidine 투여후에 순환 norepinephrine 수치의 감소와 뇨에서 catecholamine대사 물질의 감소로 여겨지는데¹⁹ 이러한 교감신경 억제 효과는 신경효과 접합부에서 신경전달 물질의 유리 감소 결과로 알려져 있다²⁰. Poultu²¹은 clonidine $4.5 \mu\text{g/kg}$ 를 수술 2~4시간 전에 경구로 투여하였더니 대조군에 비해 혈중 epinephrine과 norepinephrine 농도가 낮았으며 이는 clonidine의 교감 신경계 활성화 감소의 결과라고 하였다.

본 연구에서도 실험군에서는 대조군에 비해 기관

내 삼관 1분, 피부 절개 후 1분, 피부 절개 후 30분에 epinephrine, norepinephrine의 농도의 유의있는 감소를 보여 clonidine의 교감 신경 억제효과를 관찰할 수 있었다.

Clonidine은 진정 및 진통작용이 있으며 흡입마취제의 MAC(Minimal Alveolar Concentration)치를 감소시키므로 술중 마취유지시 흡입마취제 농도 조절에 유의 해야 한다.

또한 clonidine은 압수용체 반사의 감수성을 증강시키고 시냅스전에 작용하여 신경효과기 접합부에서 norepinephrine의 분비를 억제하며, nucleus tractus solitarius를 자극하여 미주신경성의 작용을 보이므로 서맥을 나타낸다²⁰. 이러한 clonidine의 서맥 효과는 잘 알려져 있어 Poultu등²¹은 clonidine 4.5 $\mu\text{g/kg}$ 을 경구 투여한 환자의 20%에서 심한 서맥을 나타냈는데 이것은 교감신경의 유출의 감소때문이라고 하였다.

고농도에서 α -2 아드레날린성 효현제는 방실 결절 전도를 억제시키고 P-R 간격을 약간 연장시키므로 노인 환자, PR간격이 연장되어있는 환자 및 서맥이 있는 경우는 사용량을 줄이거나 지속적인 관찰을 하여야하며 서맥이 유발된 경우 atropine으로 치료하거나²² atropine만으로 심박수가 정상으로 회복되지 않는 경우에는 β -아드레날린성 효현제가 요구된다²³. 본 연구에서도 술중 심한 서맥과 저혈압이 발생한 경우가 각각 7예와 1예가 있었으며 atropine과 ephedrine 정주로 쉽게 치료 할 수 있었다.

Clonidine은 또한 α -2 아드레날린성 효현제로서 중추 교감신경 유출을 억제하여 catecholamine 유리를 억제하므로 저혈압과 서맥이 발생할 수 있으며 혈액역동학적으로 불안정한 사람이나 저혈량증이 있는 환자에서는 주의를 해야 한다.

Clonidine에 대한 혈압 변화에 관하여 Filos등²⁴은 위약을 경구 투여한 20명의 노인 환자중 13명에서 평균 동맥압이 115 mmHg 이상으로 증가하였으며, clonidine을 경구 투여한 20명의 환자군에서는 평균 동맥압의 상승이 없었으며, Poultu등²⁵도 전처치로 clonidine 경구 투여시 기관내 삼관에 의한 혈압상승을 약화시킨다고 하였다.

본연구에서도 대조군에서는 심박수의 변화가 기관내 삼관 후 1분에 변화의 정도가 심하여 대조치에 비해 통계학적으로 유의있는 증가를 보이고 있으나 실험군에서는 기관내 삼관 후 1분에 별 변화

를 보이지 않았으며 피부절개 후 1분과 30분에서는 유의있는 감소를 보였으며 이는 교감신경 억제효과 때문인 것으로 사료된다. 또한 기관내 삼관시 실험군에서 대조군에 비해 수축기 혈압, 이완기 혈압의 유의있는 감소를 보였다.

실험군에서 기관내 삼관전에 비해 기관내 삼관후 1분, 피부 절개 후 1분, 30분에 수축기 혈압만 유의있는 감소를 보였고 이완기 혈압은 유의있는 감소를 보이지 않고 안정된 상태를 유지하였는데 이는 아마도 삼관전 수액 공급에 의해 혈관내 용적을 충분히 유지한 때문인 것으로 생각된다. 또한 대조군에서는 이완기 혈압이 기관내 삼관후 1분에 삼관전에 비해 유의있게 증가했으나 실험군에서는 유의있는 증가를 보이지 않아 결국 clonidine이 기관내 삼관에 의한 혈압상승을 억제했다고 여겨진다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 술전 clonidine의 정주법은 기관내 삼관과 피부 절개에 의한 수축기 혈압과 이완기 혈압 그리고 심박수의 증가를 억제하며 또한 교감신경계의 활성을 감소시켜서 혈중 norepinephrine과 epinephrine과 같은 catecholamine의 유리를 억제하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foëx P: Studies of anesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531-47.
2. Forbes AM, Dally FG: Acute hypertension during induction of anesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42: 618-24.
3. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1127-59.
4. Katze RL, Bigger JT: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 1970; 33: 193-213.
5. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524-5.
6. Prys-Roberts C, Foëx P, Biro GP, Robert JG: Studies of anesthesia in relation to hypertension. V: Adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973; 45: 671-81.
7. Stoelting RK: Blood pressure and heart rate changes

- during short-duration laryngoscopy for tracheal intubation: Influence of viscous or intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 1978; 57: 197-9.
8. Reves JG, Kissin I, Lell WA, Steve Tosone: Calcium entry blockers: Uses an implication for anesthesiologist. *Anesthesiology* 1982; 57: 504-18.
9. Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ, Bartkowski RR, Edward MW, Greenhow DE, et al: Low dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680-4.
10. 김재홍, 임경준, 조남수, 유병식, 정종달, 김용일: Midazolam-Fentanyl 마취유도시 기관내 삽관에 따른 심혈관계의 변화. *대한마취과학회지* 1994; 27: 464- 72.
11. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1015-43.
12. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G: Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1983; 55: 855-60.
13. Wright PMC, Carabine UA, Kearney E, Howe JP: Intravenous clonidine: Effect on the cardiovascular response to intubation. *Anesth Analg* 1991; 72: S327.
14. 예운해, 박한석, 진영준: clonidine정맥 전처치가 마취중 혈압 및 심박수에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 791-5.
15. Lesile K, Mooney PH, Silbert BS: Effect of intravenous clonidine on the dose of thiopental required to induced anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 530- 5.
16. Reid JL: The clinical pharmacology of clonidine and related central antihypertensive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 295-302.
17. Dollery CT, Davies Ds, Draffan GH, Dargie HJ, Dean CR, Reid JL, et al: Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 19: 11-7.
18. 채영근, 송장호, 김태정, 박동호: Clonidine정주가 노인의 안과 수술에서 혈압과 심박수 그리고 안압에 미치는 영향. *인하의대학술지* 1996; 3: 153-160.
19. Hokfelt B, Hedeland H, Hansson B-G: 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: 307-21.
20. Maze M, Tranquilli W: α -2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
21. Poultu J, Tuominen M, Scheinin M, Rosenberg PH: Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 137-41.
22. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamics and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-9.
23. Nishikawa T, Dohi S: Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217-22.
24. Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S: A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: Evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993; 77: 1185-92.
25. Poultu J, Scheinin B, Rosenberg PH, Viinamaki O, Scheinin M: Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 730-4.