

수술환자 통증관리를 위한 α -2 아드레날린 작용제

경희대학교 의과대학 마취통증의학과

이 두 익

Alpha-2 Adrenergic Agonists for the Management of Surgical Pain Patient

Doo Ik Lee, M.D., Ph.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kyung Hee University Medical College, Seoul, Korea

많은 다양한 요소들에서 α -2 아드레날린 작용제 (α -2 adrenergic agonist)가 임상마취 영역에서뿐만 아니라 통증관리에서도 유용하게 사용될 장점들을 갖고 있는 점은 분명하다. α -2 아드레날린 작용제는 전처치, 마취보조제 그리고 가장 유용할 수 있는 통증치료제로 정착이 되고 있으며, 사용방법은 경구, 경피 patch, 근육, 정주, 경막외 및 지주막하 투여 등 매우 다양하게 임상에서 이용되고 있다. 여기에서는 항불안(anxiolytic), 진정(sedative), 진통(analgesic), 항타약(antisialagogue), 진토(antiemetic) 및 강압제로써 사용되는 α -2 아드레날린 작용제에 대한 다양한 작용들의 구체적이고 근본적인 약역학 및 약리학적 기전은 생략하며, 진통작용의 기전을 요약하고 이에 대한 임상연구들을 고찰하고자 한다.

진통작용

역사적 고찰

20세기초에 Weber는¹⁾ 고양이의 척수에 에피네프린을 투여하여 열에 의해 유발된 회피반응(thermally-evoked withdrawal response)을 억제시킴으로써 아드레날린 작용제의 진통작용 특성에 대해 입증한 바 있다. 이어서 약 70년 후 Paalzow가²⁾ 설치류에서 유해

자극에 대한 소리지르기 역치를 clonidine이 증가시킴을 보고하였다. 같은 시기에 Schmitt 등은³⁾ α -sympathomimetic 제제를 뇌실내로 투여하여 심오한 진통작용을 입증하여, α -2 아드레날린 작용제의 경막외 및 지주막하 투여의 시대를 열었다. 중등도 또는 격심한 중증통증의 치료를 위한 중추성 아편양제제 치료에 그 부작용(호흡억제, 소양증, 뇨저류 등)을 줄이기 위한 대체약물 또는 부가적 약물에 대한 연구로 중추적으로 투여되는 α -2 아드레날린 작용제가 지지를 받게 되었다.

작용기전

α -2 아드레날린 수용체는 일차구심성 말단부, 척수 표재판의 신경원과 진통에 관여하는 뇌간핵내 특정부위에 위치하여 말초, 척수 그리고 뇌간 부위에서 진통작용을 지원하게 된다.⁴⁾ 주목할 만한 것은 말초신경 축색에는 α -2 아드레날린 수용체가 없다는 것이다. Clonidine은 고농도에서 경도의 신경 전도차단을 일으킨다.⁵⁾ 이러한 전도차단이 국소마취제에 첨가할 때 부분적으로 말초신경 차단을 강화시킬 수 있다.

척추작용기전: Clonidine의 진통기전은 척추에서 이루어진다. 즉 ① 자원자의 연구에서 clonidine의 일회 요추경막외 투여시 하지에서만 유해성 냉각 자극에 대한 진통효과를 가져와 척추에서의 작용을 예견해 준다. 이어지는 요추경막외로 clonidine을 4시간 동안 지속투여한 연구에서 상지에도 진통효과가 퍼져 이는 지속투여로, 작용되는 피판의 범위가 넓어

책임저자 : 이두익, 서울시 동대문구 회기동 1
경희대학교 의과대학 마취통증의학과
우편번호 130-702
Tel: 02-958-8596, Fax: 02-958-8580
E-mail: leedooik@khmc.or.kr

짐을 알 수 있었다.⁶⁾ ② 약역학과 약동학 분석에서 clonidine의 척추작용을 지지해 주고 있다. 자원자와 환자들에서 clonidine의 경막외 투여후 신속히 흡수되어 동맥혈에서는 10분, 정맥혈에서는 30-45분에 최고 농도에 도달한다. 그러나 clonidine의 경막외 투여후 진통시간(3-5시간)에 비해 매우 지연되어 혈중 제거($T_{1/2}$; 13-20 h)되는 점을 볼 때 clonidine의 작용기전이 진신흡수에 의하여 말초 또는 중추부위로 재분포에 의한다는 주장을 반증할 수 있다. 또한 혈중 clonidine 농도와 진통효과와의 상관관계는 미흡한 것 같다. ③ 혈중농도와는 달리 뇌척수액의 clonidine 농도와 진통효과와의 상관관계는 매우 높다. Clonidine은 경막외 투여후 신속히 또한 광범위하게 척추 뇌척수액내로 흡수되어 30-60분 후 최고 농도에 이르며 이 시간은 최고 진통효과 시간과 거의 일치한다. 자원자연구에서 요추 뇌척수액 clonidine 농도와 하지 유해자극에 대한 진통효과는 밀접한 상관관계를 보이며 130 ng/ml에서 최고 효과(EC_{95})를 보인다.⁷⁾ 이는 수술환자에서 뇌척수액 clonidine 농도가 130 ng/ml일 때 PCA 요구량이 없었다는 보고⁸⁾와 일치한다. 또한 임상실험에서의 완전한 진통효과 기간은 뇌척수액 clonidine 농도가 97 ± 52 ng/ml로 떨어지는 시간과 일치한다는 보고와도⁹⁾ 유사하다.

α -2 아드레날린 작용제의 작용장소: α -2 아드레날린 작용제의 진통효과 작용장소는 뇌척수액이 아니며 약제가 진통작용 장소인 척수 등 여러 곳으로도 말할 것이다. 지방친화성 아편양제제와 같이 clonidine은 전신, 경막외 또는 지주막하 투여에 의해 진통효과를 가져올 수 있으나 전신투여 보다는 신경축색(neuraxial) 투여에서 더 강한 효과를 나타낸다는 것은 척추 작용기전을 말해 주며, 따라서 신경축색투여가 더 좋음을 말해 주고 있다. 이를 지지해 주는 2가지 연구들이 있다. ① 제왕절개술과 정형외과 소수술을 대상으로 술 후 소량의 clonidine, 150 μ g을 지주막하 투여하여 4-6시간의 진통효과가 있었으나 근주와 경막외 투여군에서는 위약군보다 나은 진통효과를 볼 수 없었다.^{10,11)} 큰 용량의 clonidine에 대한 경막외와 정주군을 비교시에는 경막외군이 더 높은 진통효과를 가져왔으며 몰핀 요구량을 50% 줄일 수 있었다.¹²⁾ ② 또 다른 연구들에서는 투여경로에 따른 약제의 상대적 역할을 비교하기 위해 PCA를 이용하였다. Bernard 등은¹³⁾ 최근에 clonidine의 역할은

경막외 투여가 정주투여보다 2배의 역가가 있음을 규명하였다.

Clonidine의 진통기전은 α -2 아드레날린 수용체에 의한 것이다. 인체에서 α -2 아드레날린 길항제인 yohimbine을 투여하여 진통과 진정효과를 일부 반전시켰으나 혈압과 심박수에 대한 반전효과는 없었다.¹⁴⁾

콜린성 작용: 동물실험에서 척추내 α -2 아드레날린 작용제는 척수 콜린성 작용에 의해 일부 진통효과가 초래됨을 보고한바 있으며 이에 대한 임상연구들이 있다. ① 경막외 clonidine을 일회 또는 전산조절 지속투여할 때 요추 뇌척수액의 아세틸콜린 농도의 증가를 가져오며,^{6,7)} 이에 대한 구체적인 동물실험 내용에서 이러한 증가는 척수 전각이 아니라 후각에서의 아세틸콜린 유리에 기인함을 규명하였다.¹⁵⁾ ② 자원자에서 경막외 clonidine 진통효과가 콜린에스테라제 억제제인 neostigmine의 지주막하 투여로 증강됨을 보고하였다.¹⁶⁾ 그러나 동물실험에서의 시너지적인 작용과는 달리 임상에서는 부가적인 효과인 것 같으나 clonidine의 척추 진통작용에서 콜린성 기전에 대한 가능성은 지지되고 있다.

국소마취제와 상호작용: Clonidine은 국소마취제에 의한 경막외 또는 말초신경 차단에서 지각과 운동 차단작용을 증강시킨다. 이에 대한 3가지 가능성 기전이 있는바 ① 생체의 실험에서 clonidine은 C와 A δ 섬유의 전도를 차단하고 포타슘전도를 증가시키므로 국소마취제의 전도차단을 증강시킨다.⁹⁾ ② Clonidine은 국소적 혈관수축 작용이 있어 신경조직 주변의 국소마취제 제거를 감소시킨다. 그러나 clonidine과 타 α -2 아드레날린 작용제들이 고농도에서 혈관수축을 가져오나 임상에서의 농도에서는 증명되지 않았다. 예로써 lidocaine의 경막외 마취에서 clonidine 병용에 관계없이 혈장 lidocaine 농도는 유사했다. 그러나 이와는 반대로 에피네프린을 첨가제로 병용한 예에서는 진신흡수를 감소시켜 혈중 lidocaine 농도를 감소시키는 것 같다.¹⁷⁾ ③ 진통제를 전신투여 또는 국소마취제와 병용 투여할 때 모두 말초 또는 척추 차단을 증강시키는 분명한 것 같다. 예로써 fentanyl의 정주 또는 지주막하 투여 모두 lidocaine의 지주막하 차단을 증강시켰고 clonidine에서도 같은 효과가 관찰되었다.¹⁸⁾

아편양제제와 상호작용: α -2 아드레날린 작용제는

또한 척추 아편양제제의 진통효과를 증강시킨다. 동물실험에서 이러한 상호작용은 척추 구심성 시냅스의 스냅스전 및 시냅스 후 모두에서 일어나며 지주막하 투여시 시너지 작용임이 분명하다.¹⁹⁾ 그러나 이와는 달리 인체에서 경막외로 투여된 clonidine과 fentanyl은 부가적인 상호작용이며 경도의 시너지 작용도 가능성이 있다.²⁰⁾ 그럼에도 술 후 진통을 위해 경막외 clonidine과 fentanyl 병용의 경우 각 약제의 60% 이상을 줄일 수 있었다. 지주막하 투여시의 상호작용에 대한 임상연구에서는 난치성 암성통증에서 지주막하물핀에 clonidine을 추가하여 진통을 증강시킨 보고가 있다.²¹⁾

요약: 기전적 연구들에서 진통에 대한 α -2 아드레날린 작용제의 일차적인 작용장소는 척추이며 다각적인 기전들이 국소마취제의 척추 또는 말초 차단을 증강시킴을 지지해 주고 있다. 척추내 clonidine 투여 후 뇌척수액내의 clonidine 진통농도는 130 ng/ml (EC₉₅) 임이 약역학적 연구에서 제시하고 있으며 임상연구에서의 용량반응 관찰에 도움을 주고 있다. 아편양제제와 neostigmine은 척추내 α -2 아드레날린 작용제의 진통효과를 증강시켜 이들 세종류의 약제들은 병용시에 상당한 용량 감소를 가져올 수 있다.

임상연구

지주막하 투여: Coombs 등이²²⁾ α -2 아드레날린 작용제의 지주막하 사용을 처음 보고하였는바, 지주막하 물핀에 내성인 말기암 환자에서 지주막하 clonidine (300 μ g) 투여로 18시간 이상 지속되는 제통이 제공되었으며 진정은 3-4시간 지속되었다. 또 이들은 용량반응에 대한 연구로 위약을 이용하여 이중맹검 실험을 수행하여 소량에서도 중등도의 진통 정도와 지속시간의 증가를 가져왔으나 위약에서는 효과가 전혀 없었다고 보고하였다. 이어진 연구에서 말기암 환자들에게 hydromorphone과 clonidine (0.4 mg/day)을 병용 투여하여 훌륭한 제통이 있었음을 보고하였다.²³⁾ Van Essen 등은²⁴⁾ 지주막하 물핀에 내성이 된 말기암 환자에 clonidine을 추가하여 말기 3개월간 무통이 제공되었고, 부검에서 척추의 신경독성의 소견이 없었다고 보고하였다.

Bupivacaine을 이용한 척추진통에 clonidine을 추가한 연구들에서는 0.5% bupivacaine의 척추마취로 고관절 수술을 받는 환자들에서 무작위로 clonidine

(150 μ g), 에피네프린(200 μ g) 또는 생리식염수를 각각 첨가한 결과 clonidine 첨가군이 두 분절의 소실 시간이 다른 두군들에 비해 현저하게 길었다고 보고하였다.²⁵⁾ 이어서 이들은 이러한 clonidine 첨가의 연장효과는 고장성 bupivacaine을 이용한 척추마취에서 400 μ g의 epinephrine 첨가와 같은 연장효과임을 밝혔다. 또한 tetracaine 척추마취에서 clonidine을 추가하여 지혈대 통증을 감소시킨 보고가 있었다.²⁶⁾

경막외 투여: 수술과 관계된 연구가 가장 많으며 대조군 이중맹검 연구들의 대부분에서 전통적인 치료보다 clonidine이 더 효율적이고 특이한 이점들이 있음을 증명하였고 혈액학적 불안정의 보고는 없었다.

술전 및 술중 통증관리: 술전 전처치로서 α -2 아드레날린 작용제의 진신투여는 호흡억제의 작용없이 진정을 가져온다. 전처치로 사용된 경막외 clonidine (300 μ g)의 임상연구에서 진정작용은 투여 후 60-120분간 지속되었으며 혈압의 저하(13-25%)와 심박수 감소(10-16%)가 동반되었으며, 7명의 환자 중 코골임이 5명에서 있었으나 호기말 이산화탄소는 정상이며 산화헤모글로빈 포화도가 산소투여 없이 모두 95% 이상이었다.²⁷⁾

진신투여에 추가되는 경막외 clonidine의 임상연구로 300 μ g의 경막외 clonidine으로 술 중 fentanyl 요구량을 50% 감소시켰고 술후 4시간동안 심오한 혈압감소 없이 술 후 진통이 있었다.²⁸⁾ 정주와 경막외 투여에 대한 비교연구에서, 정주 clonidine에서도 마취제 요구량을 감소시키나 질식자궁절제술을 위한 enflurane마취에서 경막외 clonidine (8 μ g/kg)으로 뇌파도의 감소를 가져왔으나 정주에서는 없었다.²⁹⁾ 또한 정주와 비교할 때 경막외 투여에서 propofol과 alfentanil 추가량이 50-75% 적었다.^{12,30)}

국소마취제에 의한 경막외마취에서 clonidine 추가는 저혈압을 가중시키지 없이 마취를 연장하고 강화시켰다. 예로서 고관절 수술을 위한 경막외마취(10 ml 0.5% bupivacaine)에서 150 μ g의 clonidine으로 마취 지속시간이 3배가 됐으며 이때 발현시간에는 영향이 없었다.³¹⁾

Clonidine추가는 국소마취제 지속시간을 넘어 진통 작용이 제공되는데, 예로서 항문수술을 위한 경천추 차단에서 lidocaine/bupivacaine/epinephrine 병용방법에 clonidine 150 μ g을 추가하여 첫번째 진통제 요구시

간이 7 ± 5 시간에서 13 ± 4 시간으로 연장되었다.³²⁾

술후 통증관리; 많은 연구보고에서 경막의 clonidine은 분명히 진통작용을 일으키며 타약제의 요구량을 감소시키는 결과를 보여 주었으며 심각한 혈액학 및 호흡의 억제는 없었다.

일회 투여의 경막의 clonidine의 진통작용 지속시간은 용량반응적으로 길었으나 2-6시간이며 400 μ g 이상에서는 더 이상 시간의 연장이 없어 지속적인 진통을 위해서는 지속투여가 필요하다. 25 μ g/h의 경막의 clonidine 지속투여는 경막의 몰핀 1 mg 일회투여에 0.1 mg/h의 지속투여한 역가와 동등하였다.³³⁾

술후통증관리를 위한 경막의 clonidine의 부작용으로는 저혈압, 서맥, 진정과 입마름 등이 있을 수 있다. 산과수술을 제외한 181예의 수술에서 경막의 clonidine 일회투여에 의해 용량에 관계없이 혈압이 떨어졌으며 심박수는 5-20%의 감소가 있었다. 이들 중 1%에서만 서맥치료를 위해 아트로핀이 사용되었으며 혈압저하에 대한 처치로 대부분 수액투여는 있었으나 혈관수축제 사용은 없었다.³⁴⁾ 이와는 달리 지속 또는 PCA 투여에 의한 92예의 경막의 clonidine에서는 서맥치료를 없었으나 9%에서 저혈압 치료를 위해 혈관수축제가 사용되었다. 진정은 일회 투여에서는 대부분 발생되어 clonidine 150 μ g에서는 1-2시간, 400 μ g에서는 2-4시간 지속되었으나, 지속투여에서는 드물었다. 호흡억제의 부작용은 맥박 산소계측기, 동맥혈 또는 호기말 이산화탄소 측정, 호흡수에 대한 감시에서 모두 없었다.³⁵⁾

아편양제제와 병용할 때의 상호작용에 대한 연구들은 fentanyl, sufentanil, butophanol과 morphine을 이용한 술후 통증관리에서 시행되었다. 복부대동맥수술에서 경막의 clonidine 150 μ g은 fentanyl 100 μ g에 의한 진통작용 시간을 2배 이상 증가시켜 9시간 지속되었으며 대장직장 수술에서 경막의 clonidine 21 μ g/h의 지속투여는 경막의 fentanyl 요구량을 45% 감소시켰다.³⁶⁾ Sufentanil에 있어서도 50 μ g sufentanil 단독에 비해 70 μ g clonidine과 25 μ g sufentanil 병용에서 진통작용이 더 연장되었다.³⁷⁾ 그러나 척추 α -2 아드레날린 작용제는 μ 수용체와는 시너지 작용이 있으나 모든 아편수용체에 작용하지는 않는다는 동물실험 결과와 같이 0.5 mg의 butophanol에 75 μ g의 clonidine 경막의 추가시 증강효과가 없었다.³⁸⁾ Morphine에 대해서는, 반월판절제술후 75 μ g의 clonidine

의 일회투여로 3 mg의 경막의 몰핀의 진통효과에 영향을 주지 못했으나,³⁹⁾ 고관절전치환술과³³⁾ 흉장절제술후⁴⁰⁾ 통증치료에서는 고용량의 clonidine (150, 280 μ g)으로 몰핀(1, 2 mg)의 진통효과를 증강시켰다. 이러한 차이는 75 μ g clonidine의 짧고 약한 진통효과가 몰핀의 늦은 발현전에 소잔되어 버린 까닭인 것 같다. 그러나 진통작용 발현에 대한 영향은 두 용량의 연구들 모두 몰핀 단독(60분 이상)보다 몰핀과 clonidine병용(30분 이내)에서 더 빨랐다. 이러한 몰핀과 clonidine의 작용시간의 차이 때문에 상호작용 연구는 지속투여에서 더 잘 관찰될 것 같다. 경막의 몰핀에 추가한 19 μ g/h의 경막의 clonidine 지속투여로 통증점수를 더 줄이고 진통제 추가요구량을 50%이상 줄일 수 있었으며 노력성폐활량의 개선이 있었다.⁴¹⁾

경막의 clonidine은 술후통증을 위한 국소마취제 단독 또는 몰핀과 병용할 때 첨가될 수 있다. 전신 마취하에서 시행되는 고관절전치환술에서 술후통증을 위해 경막의 투여된 9 ml 0.25% bupivacaine에 150 μ g의 clonidine을 첨가하여 술후진통 시간이 두 배로 연장되었으며 통증점수도 감소하였다. 이어서 첫 번째 진통제 요구시 0.1 mg/h의 몰핀을 경막의 지속 투여하였으며, 여기에서 clonidine과 bupivacaine 병용이 bupivacaine 단독에서 보다 60% 적게 진통제가 요구되었다. 또한 clonidine이, bupivacaine에 의한 저혈압이나 서맥의 빈도에 영향이 없었다.⁴²⁾ 유사한 연구로 경막의 지속투여에 의한 bupivacaine과 몰핀이 병용되는 환자들에서 18.75 μ g/h의 clonidine 첨가로, 또 bupivacaine과 fentanyl 병용에 20 μ g/h의 clonidine 투여로 움직임과 기침에 의한 통증을 의의있게 감소 시킴을 보았다.⁴³⁾

비경구 투여; Clonidine은 다양한 적응증들에서 술 후 기간에 비경구로 또한 투여할 수 있다. 정주의 clonidine 150 μ g은 droperidol과 saline 대조군에 비해 더 효과적으로 술후 떨림(shivering)을 감소시켰다.⁴⁴⁾ 척추유합술 환자들에서 지속적인 clonidine 정주 투여로 생리식염수 대조군에 비해 현저히 적은 몰핀 추가량과 혈액학적 안정을 보였다.⁴⁵⁾ 또한 대동맥 수술의 회복 환자들에서 clonidine (3.5 μ g/kg/h)의 주수술기 지속정주로 낮은 고혈압 발생율을 보였고 낮은 노에피네프린, 에피네프린, vasopressin치가 유지되었다.⁴⁶⁾

부작용

심혈관 작용

심혈관에 대한 직접적인 작용이 드물게 일어날 수 있는바, 즉 단회 투여에 의한 급성고혈압과 서맥 또는 지속적인 서맥과 저혈압이 드물게 일어날 수 있으나 투여경로와 속도의 세심한 선택과 용량의 세심한 적정이 이들 부작용을 피할 수 있다.

호흡억제 작용

아편양제제의 호흡억제 기전으로 노아드레날린을 관련시키는 일부 증거가 있으나 α -2 아드레날린 작용제 단독으로는 과도한 용량에서도 심오한 호흡억제가 없으며¹⁷⁾ 아편양제제에 의한 호흡억제를 가중시키지도 않는다.⁴⁷⁾

소수의 연구에서 clonidine의 전신투여 보다 경막 외 투여에서 더 큰 호흡억제가 있음을 보고하나 대조군이 없어 결과에 문제점이 있다. Clonidine에 의한 깊은 진정으로 간헐적 상기도 폐쇄에 따른 일시적 산화헤모글로빈의 불포화가 동반된 보고들이 있어 고용량의 일회투여 후 30분-2시간 동안 맥박 산소계측기 감시의 필요성을 지지하고 있다.²⁷⁾

내분비 작용

Clonidine은 강력한 교감신경차단제로, 스트레스 상황에서 교감신경부신 과활성에 따른 신경호르몬들(노에피네프린, 에피네프린, 부신피질자극 호르몬, 코티솔)의 분비를 감소시키나 억제하지는 않는다. Clonidine이 술 후 단백질 이화작용을 저하시켜 질소 균형의 현저한 개선을 가져오며 이를 clonidine에 의한 성장호르몬 유리에 기인한 것으로 보고 있다. α -2 아드레날린 작용제는 성장호르몬 분비를 촉진하나 그 효과는 짧다. 또한 직접적인 Langerhans 세포에 작용하여 인슐린 분비를 억제하나 임상적 효과는 없거나 경미하다.^{9,48)}

α -2 아드레날린 작용제 금단증후군

만성적인 clonidine 치료를 중지한 후 발생한 위험한 고혈압 발생의 에피소드가 보고된 바 있으나, 단회 투여에 의한 교감신경 과활성도에 대한 증거는 없다. Clonidine 금단증후군의 병발은 아마도 6일이

상 지속적인 투여와 같은 적응 변화가 필요한 것 같다.⁴⁹⁾ 따라서 주수술기에 사용되는 clonidine 치료는 반동성 고혈압의 가능성은 적으며 최근에 이 증후군의 성공적인 치료로 labetalol이 보고된 바 있다.⁵⁰⁾

결 론

α -2 아드레날린 작용제의 역할은 진통, 진정 등의 다양한 작용들로 인해 가상적인 단독 마취제의 가능성도 고려된 바 있으나, 역시 보조마취제, 부가적 또는 첨가제로써 유용하게 이용될 수 있으며, 통증관리에 있어 이미 임상에서 많이 사용되고 있다. 또한 중등도 또는 격심한 중증통증의 치료를 위한 중추성 아편양제제 치료에 그 부작용(호흡억제, 소양증, 뇨저류 등)을 줄이기 위한 대체약품 또는 부가적 약물에 대한 연구로 중추적으로 투여되는 α -2 아드레날린 작용제가 지지를 받게 되었다.

그러나 다양한 작용기전들에 대한 심층적인 연구가 필요하며 특히 그 이용도를 보편화시키기 위해서는 α -2 아드레날린 작용제에 대한 투여방법 및 약디자인 작업으로 다음의 연구들이 지속적으로 이루어져야 하겠다. 즉 1) 더 강력한 진통제 개발, 2) 부작용이 적고 조절력이 있는 진정제 개발, 3) 선별적 교감신경차단제 및 4) 길항제에 대한 연구 및 개발이 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. Weber H: Uber anasthesie durch adrenalin. Verh Dtsch Ges Inn Med 1904; 21: 616-9.
2. Paalzow L: Analgesia produced by conidine in mice and rats. J Pharm Pharmacol 1974; 26: 361-3.
3. Schmitt H, LeDouarec J-C, Petillot N: Antinociceptive effects of some alpha-sympathomimetic agents. Neuropharmacology 1974; 13: 289-94.
4. Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ: Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: Analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. Brain Res Rev 1984; 319: 69-101.
5. Butterworth JF, Strichartz GR: The α -2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers.

- Anesth Analg 1993; 76: 295-301.
6. Eisenach JC, Hood DD, Tuttle R, Shafer S, Smith T, Tong C: Computer-controlled epidural infusion to targeted cerebrospinal fluid concentrations in humans: clonidine. *Anesthesiology* 1995; 83: 33-47.
 7. Eisenach J, Detweiler D, Hood D: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.
 8. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K: Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 73: 848-52.
 9. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
 10. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 423-7.
 11. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74.
 12. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenous or epidural clonidine for intra-and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-31.
 13. Bernard JM, Kick O, Bonnet F: Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 706-12.
 14. Liu N, Bonnet F, Delaunay L, Kermarec N, D' Honneur G: Partial reversal of the effects of extradural clonidine by oral yohimbine in postoperative patients. *Br J Anaesth* 1993; 70: 515-8.
 15. Klimscha W, Tong C, Tommasi E, Eisenach JC: Intrathecal clonidine and dexmedetomidine stimulate acetylcholine release from spinal cord dorsal horn in sheep: an in vivo microdialysis study (abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A793.
 16. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC, Tong C: Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 1996; 85: 315-25.
 17. Nishikawa T, Dohi S: Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 73: 853-9.
 18. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C: Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68: 619-22.
 19. Monasky MS, Zinsmeister AR, Stevens CW, Yaksh TL: Interaction of intrathecal morphine and ST-91 on antinociception in the rat: dose-response analysis, antagonism and clearance. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 383-92.
 20. Eisenach JC, D'Angelo R, Taylor C, Hood DD: An isobolographic study of epidural clonidine and fentanyl after cesarean section. *Anesth Analg* 1994; 79: 285-90.
 21. Tumber PS, Fitzgibbon DR: The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998; 78: 217-20.
 22. Coombs DW, Saunders RL, Lachance D, Savage S, Rognarsson TS, Jensen LE: Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 358-63.
 23. Coombs DW, Saunders RL, Fratkin JD, Jensen LE, Murphy CA: Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1986; 64: 890-4.
 24. Van Essen EJ, Bovill JG, Ploeger EJ, Beerman H: Intrathecal morphine and clonidine for control of intractable cancer pain. A case report. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988; 39: 109-12.
 25. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY: Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987; 66: 442-6.
 26. Bonnet F, Diallo A, Saada M, Belon M, Guiband M, Boico O: Prevention of tourniquet pain by spinal isobaric bupivacaine with clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 3: 93-6.
 27. Penon C, Ecoffey C, Cohen SE: Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg* 1991; 72: 761-4.
 28. Murga G, Samso E, Valles J, Casanovas P, Puig MM: The effect of clonidine on intra-operative requirements of fentanyl during combined epidural/general anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 999-1002.
 29. De Kock M, Martin N, Scholtes JL: Central effects of epidural and intravenous clonidine in patients anesthetized with enflurane/nitrous oxide: an electroencephalographic analysis. *Anesthesiology* 1992; 77: 457-62.
 30. De Kock M, Gautier P, Pavlopoulou A, Jonniaux M, Lavand' homme P: Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a comparative study. *Anesthesiology* 1999; 90: 1354-62.
 31. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, et al: Hemodynamic and analgesic

- effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-7.
32. Bouguet D: Caudal clonidine added to local anesthetics enhances post-operative analgesia after anal surgery in adults (abstract). *Anesthesiology* 1994; 81: A942.
 33. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland D, Moore J: Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1992; 68: 338-43.
 34. De Kock M, Wiederkher P, Laghmiche A, Scholtes JL: Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose-response study. *Anesthesiology* 1997; 86: 285-92.
 35. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W: Alpha (2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
 36. Delaunay L, Leppert C, Dechaubry V, Levron JC, Liu N, Bonnett F: Epidural clonidine decreased postoperative requirements for epidural fentanyl. *Reg Anesth* 1993; 18: 176-80.
 37. Vercauteren M, Lauwers E, Meert T, De Hert S, Adriaensen H: Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1990; 45: 531-4.
 38. Lee CC, Mok MS: Analgesic effect of epidural butorphanol and clonidine in combined use (abstract). *Anesthesiology* 1994; 81: A946.
 39. van Essen EJ, Bovill JG, Ploeger EJ: Extradural clonidine dose not potentiate analgesia produced by extradural morphine after meniscectomy. *Br J Anaesth* 1991; 66: 237-41.
 40. Rockemann MG, Seeling W, Brinkmann A, Goertz AW, Hauber N, Junge J, et al: Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine, and morphine after pancreatic surgery- a double-blind study. *Anesth Analg* 1995; 80: 869-74.
 41. Motsch J, Graber E, Ludwig K: Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology* 1990; 73: 1067-73.
 42. Carabine UA, Milligan KR, Moore J: Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1992; 68: 132-5.
 43. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Lim W, Evans SF: Postoperative epidural infusion: a randomized, double-blind, dose-finding trial of clonidine in combination with bupivacaine and fentanyl. *Anesth Analg* 1997; 84: 1323-8.
 44. Goldfarb G, Ang ET, Debaene B, Khon S, Jolis P: Effect of clonidine on postoperative shivering in man: a double blind study (abstract). *Anesthesiology* 1989; 71: A649.
 45. Bernard J, Lechevalier T, Pinaud M, Passuti N: Postoperative analgesia by IV clonidine (abstract). *Anesthesiology* 1989; 71: A154.
 46. Quintin L, Roux C, Macquin I, Bonnet F, Ghignone M: Clonidine blunts the endocrine and circulatory surge during recovery of aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: A155.
 47. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson GK, Eldredge SJ, East KA, East TD, et al: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 43-8.
 48. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenergic agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
 49. Bloor BC, Flacke JW, Flacke WE: Perioperative clonidine withdrawal syndrome. Common problems in cardiac anesthesia. Edited by Reves JG, Hall KD. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pp 397-445.
 50. Mehta JL, Lopez LM: Rebound hypertension following abrupt cessation of clonidine and metoprolol. Treatment with labetalol. *Arch Intern Med* 1987; 147: 389-90.