

İNTRATEKAL KLONİDİN UNİLATERAL SPİNAL BLOĞU VE ANALJEZİYİ UZATIYOR MU?

Dr. Pakize KİRDEMİR (*), Dr. Nermin GÖĞÜŞ (*)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 436 - 441 (2002)

ÖZET

Giriş: Klonidin, α_2 agonist, lokal anesteziklerin etkilerini uzattığı ve tatminkar bir analjezi oluşturduğu bilinmektedir. Hemodinamik değişiklikler intratekal (IT) uygulanım sonrasında gözlenmektedir. Çalışmanın amacı, IT klonidinin, kardiyovasküler sisteme ve postoperatif analjeziye etkisinin olup olmadığını ayrıca lokal anestezi ihtiyacını azaltıp azaltmadığı araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Etik komite izni ve hasta onayı alındıktan sonra, yaşları 18-70 arasındaki ASA I veya üstü, unilateral spinal anestezi altında elektif alt ekstremite girişimi planlanan 60 olgu çalışmaya alındı. Kristaloit yüklemesini takiben L₄₋₅ intervertebral aralıktan 25 gauge Quincke iğnesi ile spinal ponksiyon yapıldı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup I'e 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain, Grup II'ye 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain+50µg klonidin ve Grup III'e 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain+75µg klonidini IT 40 saniyede hasta lateral pozisyonunda, girişim yapılacak taraf alta, iken verildi. Olgular lateral pozisyonunda 15 dakika bekledi. Noninvaziv ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızı (KAH) spinal blok öncesi ve bloktan sonraki 5., 15., 30. ve 45. dakikalarda ölçüldü. Ayrıca motor blok gerileme zamanı ve ilk analjezik ihtiyaç zamanı da kaydedildi. Veriler Mann-Withney U ve Wilcoxon testleri kullanılarak değerlendirildi ve p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Boy, yaş ve kilo dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Tüm gruplarda spinal blok sonrası OKB ve KAH da düşme gözlemlendi. Klonidin uygulanan gruplarda hemodinamik değişiklikler gözlenmesine rağmen motor blok ve postoperatif analjezide istatistiksel olarak anlamlı uzama görüldü.

Sonuç: Hiperbarik bupivakaine ilave edilen klonidin özellikle unilateral spinal anesteziye faydalı olmaktadır. Minimal hemodinamik etki oluşturmasının yanı sıra iyi bir postoperatif analjezi garanti etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klonidin, Unilateral Spinal Blok.

SUMMARY

Does Intrathecal Clonidine Prolong Unilateral Spinal Block and Analgesia?

Introduction: Clonidine, α_2 agonist, is known to prolong the action of local anaesthetics, and provide a satisfactory analgesia; haemodynamic changes observed after its intrathecal (IT) administration. The aim of the study was to determine whether IT clonidine administration can reduce local anaesthetic and the effect on the cardiovascular system and postoperative analgesia.

Material and Methods: After the approval from the Ethics committee and informed consent, 60 patients, between 18-70., ASA I or more, and who were scheduled for elective lower extremity procedures under unilateral spinal anaesthesia, participated in the study. After crystalloid preloading spinal puncture was performed at L₄₋₅ intervertebral space with 25 gauge Quincke needle. Patients were randomized into three groups. Group I 10mg 0.5% hyperbaric bupivacaine, Group II 10mg 0.5% hyperbaric bupivacaine+50µg clonidine and Group III 10mg 0.5% hyperbaric bupivacaine+75µg clonidine received IT over 40 seconds while the patients were lying lateral position and the side to be operated dependent. Patients remained in the lateral position for 15 minutes. Noninvasive mean arterial blood pressure and heart rate were measured before spinal blockade and then 5th, 15th, 30th and 45th minutes. We also recorded motor block regression time and first analgesic need. The data were evaluated by using Mann-Withney U and Wilcoxon tests considering p<0.05 significant.

Results: No significant differences were observed regarding height, age, weight, gender and ASA status. In all groups heart rate and mean arterial blood pressure showed decrease after spinal blockade. In clonidine treated groups although they had haemodynamic changes we observed significantly prolonged motor block and postoperative analgesia.

Conclusion: The addition of clonidine to hyperbaric bupivacaine, exerting minimal haemodynamic influence and guaranteeing a satisfactory postoperative analgesia, seems to be particularly useful in unilateral spinal anaesthesia.

Key Words: Clonidine, Unilateral Spinal Block.

(*) Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Reprint Request : Dr. Pakize KİRDEMİR, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Birlik mah. 16. Sokak 5/1 Çankaya-ANKARA

Kabul Tarihi : 27.12.2002

GİRİŞ

Spinal veya ekstradural anestezi süresini uzatmak amacıyla α agonistler sıklıkla lokal anestezi ajanlarına ilave edilmektedir. Adrenalin ve fenilefrin bu amaçla en sık kullanılan ajandır. α_2 agonist bir ilaç olan klonidin spinal veya epidural alana lokal anestezi, opioid veya her ikisi ile beraber verilen çeşitli dozlardaki klonidin ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, klonidin hem analjezi süresini uzatmış hem de belirli bir yan etki oluşturmamış veya hafif hipotansiyon ve sedasyon görülmüştür (1-10). Son çalışmalar göstermektedir ki α agonist klonidin, intratekal uygulandığında, doza bağımlı antinosisep-tif lokal anestezi blokları yapar ve spinal anesteziye turnike ağrı insidansını azaltmakta faydalıdır (11-14). Klonidin lokal anestezi etkilerini uzattığı ve tatminkar bir analjezi oluşturduğu bilinmesinin yanı sıra tek başına cerrahi için yeterli anestezi sağlayamamaktadır (14). Bunun yanı sıra hipotansiyon ve doza bağlı sedasyon gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (15,16). Hemodinamik yan etkiler sağlıklı kişilerde iyi tolere edilirken kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde tehlikeli olabilmektedir. α_2 adrenerjik agonistler, diğer analjezik ajanlarla kombine edilerek kullanıldığında, doz azaldığı için yan etkileri ortadan kaldırmak mümkün olmaktadır (16). Opioidlerin analjezik etki ve süresini uzatmakta olan intraspinal α agonistlerin spinal opioidlerle sinerjik analjezik etkileri de vardır (13). Bunların yanı sıra spinal uygulanan α agonistlerin spinal kordda vazokonstriksiyon, hipotansiyon, bradikardi veya taşikardi, uykuya meyil ve solunum depresyonu gibi yan etkileri vardır (13). Bu gibi yan etkileri azaltmak için dikkatli davranmak, α -agonist ihtiyacını minimalde tutmak ve iyi monitorizasyon gerekmektedir.

Çalışmanın amacı, unilateral spinal anesteziye düşük doz klonidinin, kardiyovasküler sisteme ve postoperatif analjeziye etkisinin olup olmadığını ayrıca lokal anestezi ihtiyacını azaltıp azaltmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik komite ve hastaların izni alındıktan sonra, yaşları 18-70 arasındaki ASA I veya üstü, unilateral spinal anestezi altında elektif alt ekstremité girişimi planlanan 60 olgu çalışmaya alındı. Nörolojik, kardiyak ve pulmoner hastalık hikayesi olan, taşikardi, aritmi, dal bloğu gibi EKG değişiklikleri olan hastalar çalışma dahil edilmedi. Olgular 8 saatlik

açlık sonrası premedikasyon veya profilaktik vazokonstriktör uygulanmadan çalışmaya alındı. Olgular, ameliyat odasına alındıktan sonra kontrol hemodinamik değerler kaydedildi. 20 gauge intravenöz kanül takılan olgulara kristaloid yüklemesi amacıyla 7ml.kg^{-1} %0.09 salin solüsyonu verildi. Olgular, opere olacak taraf altta kalacak şekilde yan yatırıldı ve olguya spinal ponksiyon için uygun pozisyon verildi. Orta hat yaklaşımla L₄₋₅ intervertebral aralıktan subaraknoid aralığa 25 gauge Quincke iğne ile girildi. Olgular rastgele üç gruba ayrıldı. Serbest BOS akımı gözlemlendikten sonra iğne ucu aşağı bakacak şekilde ayarlandı.

Grup I'e 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain (2ml) (Marcaine 0.05 % heavy Astra, Sweden);

Grup II'ye 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain (2ml)+50 μg klonidin (0.3ml);

Grup III'e 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain (2ml)+75 μg klonidin (0.5ml) yavaşça, barbotaj yapılmadan 40 saniyede enjekte edildi ve olgular lateral pozisyonunda 15 dakika bekletildi.

-Duyusal blok, 24 gauge iğne kullanılarak pin-prick testi ile değerlendirildi.

-Motor blok derecesi, modifiye Bromage skalasıyla (0=motor blok yok; 1=diz, ayak ve parmaklarını oynatabiliyor; 2= ayak ve parmaklarını oynatabiliyor; 3= sadece parmaklarını oynatabiliyor; 4=tam blok) değerlendirildi.

-Motor bloğun iki seviye gerileme zamanı (MGZ)

-İlk analjezik gereksinim zamanı (İAGZ) da kaydedildi.

-Noninvaziv ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızı (KH) spinal blok öncesi ve blok sonrası 5., 15., 30. ve 45. dakikalarda kaydedildi.

Veriler Mann-Withney U ve Wilcoxon testleri kullanılarak değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaş, boy, kilo, cins ve ASA özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo-I). Tüm gruplardaki olguların anestezi cerrahi girişim için yeterli idi ve intraoperatif herhangi bir analjezik ihtiyaçları olmadı. Subaraknoid enjeksiyonu takip eden 45 dakikadaki değerlendirmede, Grup III'te maksimal sensoryal seviye diğer iki gruba göre daha fazla idi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Maksimal motor blok seviyeleri ise her üç grupta da benzerdi. Motor bloğun iki seviye gerileme zamanında (MGZ) Grup II ve III'te Grup I'e göre uzama görüldü ve bu uzama

Grup III'te Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı idi. İlk analjezik gereksinim zamanında (İAGZ) da Grup II ve III te belirgin uzama oldu ve bu uzama Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-II).

Her üç grupta da spinal blok sonrası OKB ve KAH'da düşme gözlemlendi. Grup III'te spinal sonrası OKB'ında % 15 ten fazla düşme oldu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. 45 inci dakikada OKB değerlerindeki düşme devam etti ve Grup I'le karşılaştırıldığında Grup II ($p<0.02$) ve Grup III'te ($p<0.028$) anlamlı idi (Tablo-III). KAH grup içi değerleri karşılaştırıldığında 45 inci dakikada belirgin azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-IV).

TABLO - I
Hasta Özellikleri (ort.±SS, n=20 her grup için)

	Grup I	Grup II	Grup III
Yaş (yıl)	43.8±2	54.7±18	36±13
Boy (cm)	167±6.5	169±8.5	163.8±11
Kilo (kg)	73±14	70±9	68±11
Cins (E/K)	12/8	16/4	8/12
ASA I/II	5/15	6/14	12/8

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Grup I: 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain;

Grup II: 10mg 0.5% hiperbarik bupivakain+50µg klonidin;

Grup III:10mg 0.5% hiperbarik bupivakain+75µg klonidin

TABLO - II
İlk İnjesiyon Sonrası Anestezi Değişiklikleri (ort±SS)

	Grup I	Grup II	Grup III
Maks. sensoryal blok seviyesi	T ₈ (T ₁₀ - T ₇)	T ₈ (T ₁₀ - T ₇)	T ₇ (T ₁₀ - T ₆)
Maks. motor blok seviyesi (Bromage scale)	4	4	4
Blok gerileme zamanı (dk)	110.5±26*	116.9±19.5	129.4±45.5
İlk analjezik ihtiyaç zamanı(dk)	294±124.6*	356.2±127.5	479.36±251.8

* $p<0.016$ grup I-III arası

TABLO - III
Ortalama Kan Basıncı Değerleri (ort±SS)(mmHg)

	Grup I	Grup II	Grup III
BÖ	94.7±15.7	96.9±20.4	105.3±15.5
5BS	86.9±11	95±16.4	90.3±23.3
10BS	88.8±12	93.8±14.2	91.6±16.5
15BS	95±17	94.2±18.2	88.6±14.5
30BS	91.8±16.9	84±16.3	84.1±13.5
45BS	91±10.5*#	79.6±14.4	80±10.8

* $p<0.02$ Grup I-II arası # $p<0.028$ Grup I-III arası BÖ: blok öncesi. 5BS: bloktan 5 dakika sonra. 10BS: bloktan 10 dakika sonra. 15BS: bloktan 15 dakika sonra. 30BS: bloktan 30 dakika sonra. 45BS: bloktan 45 dakika sonra.

TABLO - IV
Kalp Hızı Değerleri (ort±SS)(vuru/dk)

	Grup I	Grup II	Grup III
BÖ	90.7±15.5	91±11.6	94.5±20.8
5BS	87.7±19	88.3±9.9	88±18
10BS	89.4±11.6	86.8±8.1	95±19.9
15BS	87.2±13.6	83.3±8.6	91±19.9
30BS	80.6±12.2	81±12.9	82.4±18.9
45BS	76.7±11.4*	77.9±9.8**	82±19***

* $p<0.032,0.003,0.01$ grup içi 5BS, 10BS ve 15BS göre

** $p<0.005,0.028$ grup içi 5BS ve 10BS göre

*** $p<0.008,p<0.01$ grup içi 10BS ve 15BS göre

BÖ: blok öncesi. 5BS: bloktan 5 dakika sonra. 10BS: bloktan 10 dakika sonra. 15BS: bloktan 15 dakika sonra. 30BS: bloktan 30 dakika sonra. 45BS: bloktan 45 dakika sonra.

TARTIŞMA

Her ne kadar farmokodinamik çalışmalar sürekli veya aralıklı uygulamaların daha uygun olduğunu öne sürse de bu çalışmada klonidin bolus olarak verilmiştir. İntraspinal α_2 adrenerjik agonistleri, ciddi solunum depresyonu oluşturmadan mükemmel analjezi sağlamaktadır.

Bonnet, Racle, Niemi ve Forgarty klonidinin, bupivakain ile yapılan spinal anestezinin motor ve sensoryal blok süresini uzattığını ancak mekanizmanın bilinmediğini ileri sürmüşler (14,17-19). Lin ve arkadaşları CFA (Complete Freund's adjuvant) ile oluşturdukları enflamatuvar ağrı modelini kullanarak yaptıkları çalışmaya dayanarak, klonidinin spinal antihiperalezik mekanizmasının spinal nitrik oksit (NO) salınımının inhibisyonu ile olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Pan ve arkadaşları klonidinin, glutamik afferent terminallerde yerleşmiş olan α_2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile lamina II deki nöronların eksitatör sinaptik uyarılarını inhibe ettiğini ileri sürmektedirler (21). Honda ve arkadaşları ise farelerle yaptıkları çalışmada intratekal klonidinin, muskarinik M1 reseptörlerinin aktivasyonu ile spinal kordda mekanik transmisyonu inhibe ettiğini ileri sürmektedirler (22).

Intratekal bupivakain ve klonidinin beraber verilmesi anlamlı derecede hem motor hem de sensoryal blok sürelerini uzatmaktadır. Ancak hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkiler gözlenmektedir. Klonidinin, sempatektomi yaparak hipotansiyon oluşturduğu bilinmektedir. Ancak bupivakain + klonidin ile yapılan spinal bloğun, tek başına bupivakainin oluşturduğu hipotansiyondan daha fazla kan basıncında düşme oluşturmadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (14,17). Larsen ve arkadaşları klonidinin kalp hızı ve kan basıncında düşme görülmediğini bildirmektedirler (23). Ancak bizim çalışmamızda herikisinde de düşme görülmesine rağmen klinik olarak anlamlı değildi. Biz bunun düşük doz klonidin uygulamımıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bunun yanısıra Rubin ve arkadaşları çalışmalarında, klonidinin 2. ve 8. saatlerde Brunschwiler 30 dakikadan sonra sempatik bloktan bağımsız kan basıncında düşme oluşturduğunu, Santiveri ve arkadaşları ise kan basıncındaki benzer düşüşün 75. dakikada olduğunu bildirmişlerdir (24-26). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde blok sonrası başlayıp devam eden düşme 75µ klonidin kullanılan grupta daha belirgin olmakla beraber 50µ klonidin verilen grupta da gözlemlendi.

Opioidlerle kombine edilerek klonidin dozunun azaltılması, klonidine bağlı sedasyonu azaltmaktadır.

Ancak epidural klonidin kan basıncı üzerine U-shape doz cevabı oluşturduğundan klonidin dozunun azaltılması hipotansiyonu azaltmamaktadır. Bu nedenle klonidine ilave edilen opioid hipotansiyonu azaltmak yerine daha da arttırmaktadır (27).

Larsen ve arkadaşları mepivakaine 75 ve 150 µg klonidin ilave ederek spinal anestezi etkinliği ve süresini araştıran çalışmalarında, klonidinin anestezi başlama ve yayılma veya etkinliğine bir etkisi olmadığını, 150 µg klonidinin hem sensoryal hem motor bloğu uzattığını ancak 75 µg klonidinin anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda benzer şekilde motor blok süresi ve postoperatif analjezi sürelerinde belirgin uzama hem 50 µg hem de 75 µg klonidin uygulanan gruplarda gözlemlendi. Bu sonuçların unilateral spinal anestezi uygulanmasına bağlı olduğu kanısındayız.

De Negri ve arkadaşları ise 105 µg klonidin+bupivakain uyguladıkları çalışmalarında kardiyovasküler parametrelerde değişiklik bildirmezken, sensoryal ve motor blokta anlamlı uzama, yüksek sedasyon seviyesi ve anlamlı postoperatif analjezi saptamışlardır (28). Bizim çalışmamızda kardiyovasküler parametrelerde klinik olarak anlamlı olmayan değişiklik gözlenmesinin yanı sıra, sensoryal ve motor blokta ve postoperatif analjezide anlamlı uzama gözlemlendi ancak sedasyon görülmedi.

Brunschwiler bupivakaine klonidin ilavesinin, bupivakaine morfin ilavesinden daha etkin cerrahi analjezi sağladığını öne sürmüştür (25). Dobrydnjov çalışmasında intratekal kadar olmasada, oral klonidin de spinal blok süresini uzattığını ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını ileri sürmektedir (29). Uhle intratekal uygulamalarda klonidinin rutin olmasını ve özellikle nöropatik ağrı komponenti olan hastalarda kullanımını önermektedirler (30). Racle ve arkadaşları hiperbarik bupivakain ile yapılan spinal anestezi süresini uzatmak için klonidin veya adrenalin ilavesinin, özellikle yaşlı hastalarda faydalı olduğunu ileri sürmektedirler (31).

Sonuç olarak bupivakain ile beraber uygulanan klonidin motor ve sensoryal bloğu ve postoperatif analjezi süresini anlamlı ölçüde uzattırken sedasyon gözlenmemesi, unilateral spinal anesteziye ve düşük doz klonidin uygulanmasına bağlı olduğunu düşünüldü. Kalp hızı ve kan basıncındaki düşüşün en fazla % 17 olması klinik olarak anlamlı olmadığı kanısına varıldı. Alt ekstemiteye uygulanacak girişimlerde unilateral spinal anestezi uygulanacak yüksek riskli hastalarda hem lokal anestezi ajanlarının dozunun azaltmak hem de etkin anestezi ve analjezi sağlamak amacıyla lokal anesteziye klonidin ilavesinin faydalı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. D'Angelo, R. Should we administer epidural or spinal clonidine during labor? *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000; 25(1): 3-4.
2. Mercier, F.J., Boulay, G., Ber Ayed, M., Benhamou, D. Combined spinal and epidural analgesia for labor. Prolongation by the addition of a minidose of clonidine to sufentanil. An initial study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 263-5.
3. Mercier, F.J., Dounas, M., Bouaziz, H., Des Mesnards-Smaja, V., Foiret, C., Vestermann, M.N., Fischler, M., Benhamou, D. The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 89:594-601.
4. Gautier, P.E., De Kock, M., Fanard, L., Van Steenberge, A., Hody, J.L. Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 651-6.
5. D'Angelo, R., Evans, E., Dean, L.A., Graver, R., Eisenach, J.C. Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 88: 573-6.
6. O'Meara, M.E., Gin, T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labor. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651-6.
7. Cigarani, I., Kaba, A., Bonnet, F., Brohon, E., Dutz, F., Dames, F., Hens, P. Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate. *Reg Anesth* 1995; 20: 113-20.
8. Buggy, D.J., MacDowell, C. Extradural analgesia with clonidine and fentanyl compared with 0.25% bupivacaine in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1996; 76: 319-21.
9. Semenikhin, A.A., en Din, K., Kurbanov, S.D. Prolonged epidural analgesia induced by clonidine in obstetric analgesia. *Anesteziol Reanimatol* 1998; 5: 51-4.
10. Claes, B., Soetens, M., van Zundert, A., Datte, S. Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 540-7.
11. Eisenach, J.C., De Kock, M., Klimscha, W. α_2 -adrenergic for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1994-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
12. Malinovsky, J.M., Bernard, J.M. Spinal clonidine fails to provide surgical anesthesia for transurethral resection of prostate. A dose-finding pilot study. *Reg Anesth* 1996; 21: 419-23.
13. Racle, J.P. Intrathecal and epidural administration of alpha adrenergic receptor agonists. *Ann fr Anesth Reanim*. 1990: 338-345.
14. Bonnet, F., Diallo, A., Saada, M., Belon, M., Guilbaud, M., Boico, O. Prevention of tourniquet pain by spinal isobaric bupivacaine with clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 93-6.
15. Bonnet, F., Boico, O., Rostaing, S., Saada, M., Loriferne, J-F, Tonboul, C., Abhay, K., Chignone, M. Postoperatif analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth*. 1989; 63: 465-469.
16. Eisenach, J.C., Lysak, S.Z., Viscomi, C.M. Epidural clonidine analgesia following surgery. Phase I. *Anesthesiology* 1989;71: 640-646.
17. Racle, J.P., Benkhadra, A., Poy, J.Y., Gleizal, B. prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth analg* 1987; 66: 442-6.
18. Niemi, L. Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 724-8.
19. Fogarty, D.J., Carabine, U.A., Milligan, K.R. Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br. J. Anaesth*. 1993; 71: 661-4.
20. Lin, C.R., Chuang, Y.C., Cheng, J.T., Wang, C.J., Yang, L.C. Intrathecal clonidine decreases spinal nitric y presynaptic alpha(2)- adrenergic receptors. *Neurophysiol* 2002; 87(4): 1938-47.
21. Pan, Y.Z., Li, D.P., Pan, H.L. Inhibition of glutamatergic synaptic input to spinal lamina II (o) neurons by presynaptic alpha(2)-adrenergic receptors. *Neurophysiol* 2002; 87 (4): 1938-47.
22. Honda, K., Koga, K., Moriyama, T., Koguchi, M., Takano, Y. Intathecal alpha 2 adrenoceptor agonist clonidine inhibits mechanical transmission in mouse spinal cord via activation of muscarinic M1 receptors. *Neurosci Lett* 2002; 322(3): 161-4.
23. Larsen, B., Dorscheid, E., Macher-Hanselmann, F., Buch, U. does intrathecal clonidine prolong the effect of spinal anesthesia with hyperbaric mepivacaine? A randomized double-blind study. *Anaesthesist* 1998; 47: 741-746.
24. Rubin, L., Koeberle, P., Bachour, K., Bettinger, G., Barale, F. hemodynamic effect of intrathecal clonidine. *Can Anesthesiol*. 1995; 43: 307-312.
25. Brunschwiler, M., van Gessel, E., Forster, A., Bruce, A., Gamulin, Z. comparison of clonidine, morphine or placebo mixed with bupivacaine during continuous spinal anaesthesia. *Can J anaesth* 1998; 45: 735-740.
26. Santiveri, X., Arxer, A., Plaja, I., Metje, M.T., Martinez, B., Villonga, A., Lopez, M. Anaesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the transurethral resection of urinary bladder tumours. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(8): 589-93.

27. Eisenach, J.C., Dewan, D.M. Intrathecal clonidine in obstetrics. Sheep studies. *Anesthesiology* 1990; 72: 663-668.
28. De Negri, P., Borrelli, F., Salvatore, R., Visconti, C., De Vito, P., Mastronardi, P. Spinal anesthesia with clonidine and bupivacaine in young humans: interactions and effects on the cardiovascular system. *Minerva Anesthesiol* 1997; 63: 119-125.
29. Dobrydnjov, I., Axelsson, K., Samarutel, J., Holmstrom, B. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol scand* 2002; 46(7): 806-14.
30. Uhle, E.I., Becker, R., Gatscher, S., Bertalanffy, H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75(4): 161-75.
31. Racle, J.P., Poy, J.Y., Benkhadra, A., Jourden, L., Fonkenier, F. Prolongation of spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and clonidine in the elderly. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988; 7(2): 139-144.