

講座

α₂ アゴニストの薬理作用とその臨床応用 ——クロニジンを中心に——

真弓 享久* 劔物 修*

はじめに

α₂ アゴニストは1970年代から獣医学分野では麻酔補助薬として頻用され、麻酔との関連では決して新しい薬物ではない¹⁾。麻酔科領域におけるα₂ アゴニストとしてクロニジンが使用されており、麻酔薬の投与量減少、唾液分泌物減少、循環系の安定維持作用があるなどの有用性のほかに、クモ膜下腔や硬膜外腔への注入による疼痛緩和が認められている¹⁻³⁾。

α₂ アゴニストの麻酔科領域における臨床応用のためには、これらの有用性を念頭におきながら、どのような患者に、いつ、どの位、どのような経路で投与するのが安全なのかを確立していくことが必要となる。また、α₂ アゴニストと麻酔の機序がどのように関係しているのか、痛みの機序との関連とともに麻酔科医にとっての究極の課題に迫る可能性をもった薬物でもある。

本講では、α₂ アゴニストの作用機序をレセプター（受容体）・GTP 結合蛋白質（以下Gプロテイン）・効果器という細胞内情報伝達機構から概説し、それに基づいてクロニジンの薬理作用を解説したい。

1. α₂ 受容体の局在部位

アドレナリン受容体は1948年 Ahlquist によりαとβの2種類に分類され、その後1967年 Land はβ受容体をβ₁, β₂に、1974年に Langer はα受容体をα₁, α₂に細分化した⁴⁾。α₂ 受容体の局在部位を、表1に示す。主に交感神経節後線維の神

経筋接合部、中枢神経系⁵⁾ および細胞に分布している。図1は交感神経節後線維の神経筋接合部におけるα₂ 受容体を示している。他の部位においても同じ解剖学的位置関係にあると考えてよい。シナプス後 (post synaptic) 受容体もシナプス間

表1 α₂ 受容体の局在部位

交感神経節後線維	
シナプス前	
(presynaptic)	
シナプス後	
(postsynaptic)	血管平滑筋 空腸 腎臓
副交感神経節後線維	
シナプス前	
中枢神経系	
シナプス前	アドレナリン作動性ニューロン コリン作動性ニューロン セロトニンニューロン グルタミン酸ニューロン GABA ニューロン
シナプス後	海馬 扁桃体中心核 室傍核 青班核 結合腕傍核 孤束核 脊髓中間質外側核
血管内皮細胞	
血小板	
脂肪細胞	
脾臓ランゲルハンス島	
眼球	

*北海道大学医学部麻酔学講座

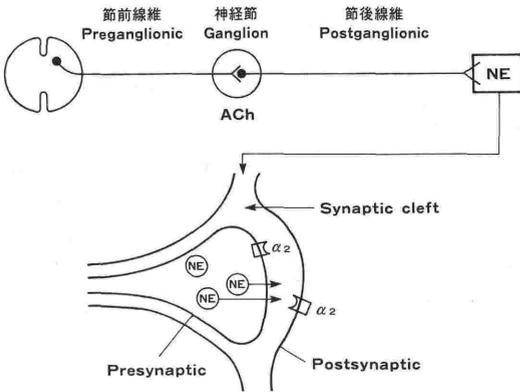
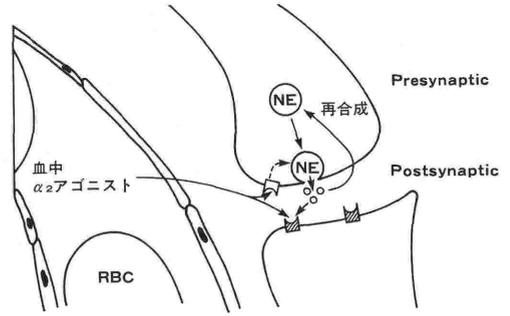


図1 α_2 受容体の局在部位
 代表例として交感神経系における部位を示したが、中枢神経系でも同様である。
 α_2 : α_2 受容体, Ach: アセチルコリン, NE: ノルエピネフリン, Presynaptic: シナプス前, Postsynaptic: シナプス後, synaptic cleft: シナプス間隙



--> : NE遊離抑制
 ⊏ : Presynaptic α_2 受容体
 ⊏ : Postsynaptic α_2 受容体
 NE : Norepinephrine
 RBC : 赤血球

図2 α_2 受容体へのアゴニスト到達経路

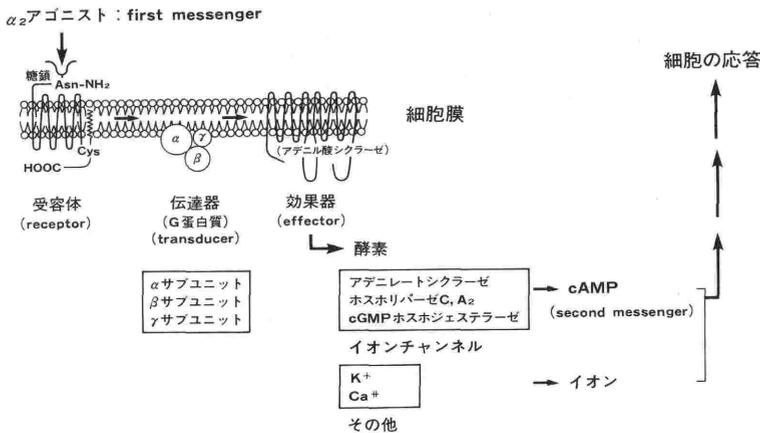


図3 細胞膜情報転換ユニット (情報は矢印のように伝達される)

隙 (synaptic cleft) 近接部と遠隔部にあるとされ、シナプス間隙から遠隔部に位置する α_2 受容体は、血中カテコラミンとくにエピネフリンがアゴニストとして大きな役割を果たすと考えられている⁴⁾。
 シナプス間隙から遠隔部の受容体および血小板やその他の非ニューロン組織にあるシナプス外の α_2 受容体の果たす生理学的意義は不明である。図表には示していないが、副交感神経の神経筋接合部にはシナプス前 α_2 受容体があり、受容体刺激によりアセチルコリンの分泌が抑制されるとされる⁶⁾。

2. α_2 アゴニストの作用機序

体内で生成された神経伝達物質のノルエピネフリン (NE) あるいはそれと似た構造をもつ薬物が、細胞が情報を受容する窓口である細胞表面の α_2 受容体と結合すると (図2)、細胞膜情報伝達機構 (情報転換ユニット) が作動する^{7~12)}。この情報伝達機構は α_2 受容体、伝達器 (transducer)、効果器 (effector) の3種の蛋白質より構成される (図3)。伝達器として唯一G蛋白質だけが同定されている。G蛋白質は受容体と共役して、種々の細胞反応を連関する主たる機構である。

効果器とはいわゆる第二次情報伝達物質（セカンドメッセンジャー）を細胞内へ送り込む膜蛋白質をいう。

細胞膜情報伝達機構は効果器により大きく3タイプに分類される¹³⁾（表2，図4）。細胞膜のイオンチャンネル活性の変化により細胞の機能制御を行っている系では，受容体の蛋白質自身がイオンチャンネル活性をもつもの（表2の①）と，受容体とイオンチャンネルがそれぞれ別の蛋白質であるものとに大別される（表2の①以外）。α₂ 受容体は後者に属する。これはさらに受容体の直接の効果器がイオンチャンネルである場合（表2の②）と，効果器は別の細胞膜機能蛋白質であり，その活性の変化に基づく細胞内情報伝達物質の濃度の増減がイオンチャンネル活性を調節している場合に分けられる（表2の①②以外）。最終的にこれらの系を介して細胞内に α₂ アゴニストとは異種の物質（細胞内情報伝達物質，セカンドメッセンジャー）の量の変動が生じ，これに応じた細胞機能変化が導かれる。

次に，受容体-G蛋白質伝達系を中心に，その機構につき概説する。

1) シナプス後受容体との結合

シナプス前部受容体に結合し，伝達物質（ノルエピネフリン：NE）遊離を抑制する⁴⁾。この機構はアゴニスト放出を調節する役割を果たしているとされる（図2）。α₂ アゴニストがシナプス前の α₂ 受容体に結合すると，なぜ NE の放出・遊離が抑制されるのか，その具体的機序は不明である。

2) シナプス後受容体との結合

① α₂ 受容体の構造

受容体は一本鎖の糖ペプチドで，細胞外にあるN末端から始まり細胞膜貫通領域を7ヶ所もち，

細胞内のC末端で終わる¹¹⁾（図3）。シナプス前受容体も同じ構造をもつと考えてよい。

受容体蛋白質は表面に特定の薬物との親和性の高い結合部位をもっている。

② G蛋白質（図4）

受容体からの情報を効果器に伝達する重要な役目を担う蛋白質である^{8, 11, 14)}。G蛋白質は α, β, γ の3種類のサブユニットで構成される量体構造をもつが，β と γ は変性しない限り解離しない

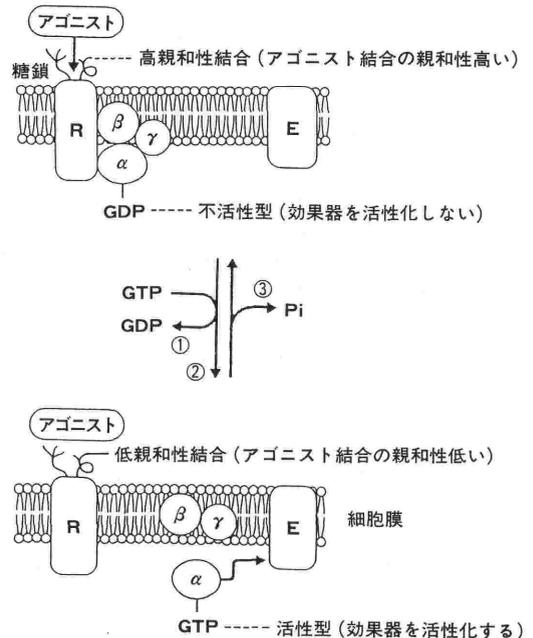


図4 レセプタ刺激を介するG蛋白質の活性化
①G蛋白質からの GDP の解離，②G蛋白質への GTP の結合，③GTPの加水分解反応，R：レセプタ（受容体），E：エフェクター（効果器）

表2 受容体-伝達器-効果器の機構分類

受容体	伝達器	効果器
① 受容体→	イオンチャンネル複合体	
② 受容体→G蛋白質伝達系		
a) 受容体→	G蛋白質→	イオンチャンネル系
b) 受容体→	G蛋白質→	アデニル酸シクラーゼ系
c) 受容体→	G蛋白質→	ホスホリパーゼ系
d) 受容体→	G蛋白質→	ホスホジエステラーゼ系
③ 受容体→	自己リン酸系	

北村憲司，栗山熙：代謝，27；眼で見るページ312より引用

ので、機能的には2量体である。Gプロテインの特性はαサブユニットの性質の相違によるとされる。受容体がGDP結合型Gプロテインと共役していると、その受容体はアゴニストに対して高い親和性を有する。受容体にアゴニストが結合すると、共役するGプロテインをGTP結合型αとβ、γのサブユニットに解離することにより、Gプロテインは活性化される。活性化されたGプロテインは受容体を離れて効果器側へ移動し、標的とする効果器に作用してその活性を制御する。解離したβ、γも効果器への情報伝達に重要な役割を果たす時もあるとされる。

αサブユニット上でのGDPからGTPへの転換は、細胞内GTPと結合GDPの交換反応による。αサブユニットに結合したGTPはいずれそのサブユニット上でGDPに加水分解され、効果器に対して不活性なGDP結合型Gプロテインに戻る。このGTPaseの回転速度は遅く、一度活性化したGプロテインの寿命は長いと考えられる¹⁰⁾。

③ 効果器の反応

a) Gプロテインを介する反応

Gプロテインには種々性質の異なるものがあ

り、その機能活性によりGs, Gi, Gt, Goと称される。Gsはアデニル酸シクラーゼを活性化し、Gi, Goは逆にこれを抑制する。GtはそれぞれフォスホリパーゼC, cGMPフォスフォジエス

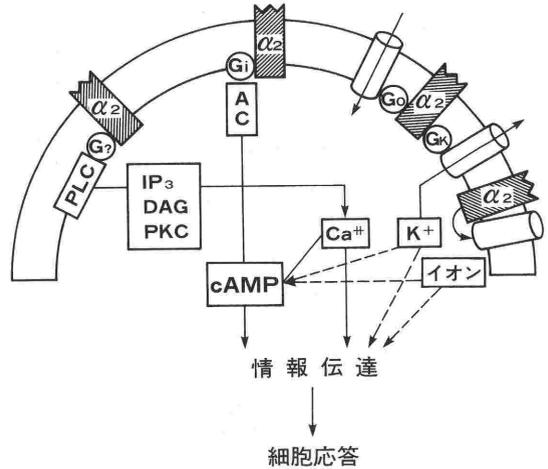


図5 Gプロテインを介したイオンチャンネルの活性化
α₂:α₂受容体, PLC:Phospholipase C, IP₃:Inositol trisphosphate, DAG:Diacylglycerol, PKC:Protein kinase C, AC:Adenylyl cyclase

表3 α₂受容体の局在部位からみたα₂アゴニストの生理学的反応

局在部位	機能
〈シナプス前〉	
中枢および末梢アドレナリン作動性神経末端	NE遊離抑制
中枢および末梢コリン作動性神経末端	Ach遊離抑制
中枢セロトニン作動性神経末端	5-HT遊離抑制
網膜無軸索細胞	DA遊離抑制
〈中枢シナプス前 and/or シナプス後〉	
	低血圧, 徐脈, 鎮静 GH分泌促進, 嘔吐 麻酔薬との相乗効果
〈非神経性〉	
血管平滑筋	収縮
脂肪組織	脂肪分解の抑制
ランゲルハンス島β細胞	インシュリン分泌抑制
血小板	凝集
malanocyte	MSH-induced darkeningの抑制
傍糸球体細胞	レニン遊離抑制

NE:norepinephrine, Ach:acetylcholine, 5-HT:5-hydroxytryptamine (serotonin), DA:dopamine, MSH:melanocyto stimulating hormone

テラーゼを活性化する。受容体に作用する物質により、G蛋白質が異なり、結果的に反応も異なる。α₂ 受容体は Gi 蛋白質と共役しており、アゴニスト刺激によりアデニレートシクラーゼ活性を低下し、細胞内 cAMP (cyclic adenosine monophosphate) が減少することで、その生理作用を發揮すると考えられている^{7,15)}。しかしながら、α₂ 受容体のもつ多彩な生理作用を制御している詳しい機序は依然不明である。

b) イオンチャンネルを介する反応

α₂ 受容体では、Ca⁺⁺ および K⁺ イオンチャンネルが効果器として機能していることが確認されている^{1,7,16)}。その他のイオンについては明確な報告はない。いずれにせよ、基本的には抗アドレナージックすなわち伝達物質 NE の遊離抑制による作用が発現する。

以上 α₂ 受容体を介する反応はアデニレートシクラーゼ活性の低下、Ca⁺⁺、K⁺、その他のイオン

濃度の変化により最終的に cAMP が減少することで細胞応答が生ずるとまとめられる^{1,4,7,16)} (図5)。表3, 4に α₂ 受容体を介してみられる一般的な生理反応を、その局在部位と臓器別の観点から示した。

3. クロニジンの臨床使用について

α₂ アゴニストでも α₁ 作用を有し (表5)、投与量が多ければ α₁ 受容体への効果も強くなるとされる。クロニジンも中枢および末梢の α₁, α₂ 受容体双方のアゴニスト (α₁ < α₂) であり、その相互作用により薬理作用が發揮される¹⁾ (表6)。この機構が主体とされるが、それ以外にも中枢由来の副交感神経系の興奮¹⁷⁾、上記 α₂ 受容体以外の内蔵神経の交感神経節前線維への作用などが報告されている¹⁸⁾。

投与経路としては経口、静注、経皮の使用が可能であるが、本邦では経口薬 (カタプレス: 日本ベーリンガーインゲルハイム、スルニジン: 東京田辺、など) だけが市販されている。経口投与でよく吸収され、血中濃度及び血圧低下は投与後1-3時間でピークとなる。半減期の平均は約12時間である¹⁸⁾。投与量に比例した効果出現は期待できず (ceiling effect)¹⁹⁾、少量では睡眠時間を減少させるが、0.1 mg/kg 以上投与すると逆に睡眠時間を延長させる (biphasic sleeping time dose-response curve) といわれている²⁰⁾。

経口クロニジン 300-400 μg を成人男性に投与すると、投与の360分後までは SpO₂ (動脈血酸素飽和度) を低下させず、炭酸ガス反応曲線を抑制しないが、右方に移動する。ヒトにモルヒネ 0.21 mg/kg を筋注で投与しても、クロニジンとの呼吸抑制の相乗効果を示さない²¹⁾。クロニジン中毒症例では、呼吸抑制をきたし、人工呼吸が必要なことがあると報告されているが²²⁾、通常の投与量では呼吸抑制はきたさないと考えてよい。

健康成人、およびベントバルビタール麻酔下のネコで脳血流量を減少させ^{23,24)}、炭酸ガスに対する反応性も減弱するといわれている²⁴⁾。表7に現在まで報告されている、クロニジン投与が有用と考えられている臨床例を示した。詳細は教科書、総説を参照して頂きたい。

降圧薬として長時間にわたり服用している際には、急激に服用を中止すると、反跳性高血圧 (re-

表4 α₂ 受容体を介する生理学的反応

心血管系	血管収縮 血管拡張: Endothelial derived relaxation factor (EDRF) (内臓由来の血管平滑筋弛緩因子) 低血圧: 中枢作用 徐脈 伝導異常 冠動脈血流: 不明
呼吸器系	軽度呼吸抑制 気管支拡張
腎	利尿
内分泌系	インスリン分泌抑制 イルエピネフリン分泌抑制 コルチゾール分泌抑制 成長ホルモン分泌促進
胃腸管系	口腔内乾燥 唾液分泌減少: アセチルコリン分泌抑制 腸管蠕動低下
血液系	血小板凝集, 放出反応
中枢神経系	鎮静 抗不安作用 鎮痛: 機序不明 必要麻酔薬減少効果

Maze M., William T.: Anesthesiology 74:586, Table 3, 1991 を改変

表5 α_1 および α_2 受容体に対する各種アゴニストとアンタゴニストの選択性

$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$	$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
〈アゴニスト〉			
Cirazoline	Epinephrine (ポスミン)	Clonidine (カタプレス)	Azepexole: B-HT933
Methoxamine (メキサン)	Norepinephrine (ノルアドレナリン)	Guanabenz (ワイテンス)	B-HT320
Phenylephrine (ネオシネジン)		Guanfacine (エスタリック)	Medetomidine
Amidephrine		α -methylnorepinephrin Tiranidine Xylazine	Rilmenidine UK14, 304 Detomidine
〈アンタゴニスト〉			
Corynanthine	Phentolamine (レギチーン)	Idazoxan	Atipamezole
Labetanol (トランデル)	Piperoxane	Rauwolscine	
Prazosin (ミニプレス)	Tolazoline (イミダリン)	Yohimbine	
Phenoxybenzamine Thymoxamine WB 4101	SKF 104078		

括弧内は本邦市販代表薬品名

表6 クロニジンの生理的反応

心拍出量	～
血圧 (収縮期圧低下が著明)	↓
心拍数	↓
末梢血管抵抗	～
脳血流量	↓
脳血管抵抗	↑
腎血流量	↓
糸球体濾過率	↓
Na ⁺ , Cl ⁻ 尿中排泄	↑
K ⁺ 尿中排泄	～

～: 変化なし, ↑: 増加, ↓: 減少

bound hypertension) をきたすことを念頭におく必要がある^{1,2,17)}。さらに、交感神経の活動低下と迷走神経活動亢進のため、徐脈をきたす。

麻酔科領域の使用は、麻酔前投薬として有用なことが多い^{2,25-28)}。麻酔前投薬としての使用時の問題点に以下の事項が考えられる。①本邦では錠剤(1錠 75 μg)しか使用できないために、経口摂取不能例では投与が困難である。②麻酔覚醒遅延の可能性がある。しかし、150 μg (約 2

$\mu\text{g}/\text{kg}$) を麻酔導入2時間前投与では、笑気・イソフルレン使用下の気管内挿管麻酔(手術時間100分程度)後に覚醒遅延はみられないという²⁹⁾。覚醒に影響し得る因子としては使用麻酔薬、投与麻酔薬量、麻酔前投薬としてベンゾジアゼピン系薬物との併用、クロニジン投与量などが関与し、クロニジンの投与量との関連も含め今後の検討課題である³⁰⁾。

気管内挿管時、抜管時など麻酔操作に伴い循環動態の変動が予想される症例での使用は、循環動態の変化を抑えたとされる^{1,2)}。一回投与時には、末梢血管平滑筋への α_1 作用による一過性の血圧上昇をきたすことがあり、注意が必要である。

麻酔薬の投与量を減少させることはよく知られているが、中枢内での NE 伝達機構は麻酔薬の必要量と関係するといわれている。つまり、中枢でのシナプス前 α_2 受容体からの NE 放出が抑制され、MAC (minimum alveolar concentration: 最小肺胞内濃度) は減少するとされる^{31,32)}。最近の報告では、シナプス前 α_2 受容体の刺激だけでは、その機序をすべて説明できず、シナプス後 α_2 受容体も麻酔薬の必要量を減少させる機序に関与していると考えられている³³⁾。

表7 クロニジンの臨床使用

目的	利点
1. 治療薬	
1) 降圧薬	レニン活性も抑制
2) 狭心症	
3) 心筋梗塞	高血圧合併例のみ
4) 後負荷減少	心不全に有用
5) 片頭痛	食事で誘発タイプに有効
6) 下痢	
7) 月経時の不定愁訴	有効
8) 成長ホルモン分泌促進	小人症
2. 麻酔科領域での使用	
1) 抗不安薬	
2) 鎮静薬	呼吸抑制がない
3) 鎮痛薬	
4) 麻酔薬必要量減少の目的	
5) 循環変動の抑制	
6) 低血圧麻酔時の併用薬	投与量減量
7) 唾液分泌量減少	
8) 眼圧低下	
3. 麻薬・アルコール・タバコ 中毒からの離脱	
4. 診断目的	褐色細胞腫の鑑別診断

クロニジンは覚醒を促す α₁ 受容体と正反対の効果促進する α₂ 受容体への刺激という、2面性の作用によりその薬理作用が説明される。α₂ 受容体への結合度がクロニジンより7倍強いデクスメトミジンが麻酔薬の必要量を減少させる効力が強く、クロニジンは投与量に比例した効果を示さない、ことも説明できる^{34,35)}。このことは麻酔機序の解明とも関連しており、注目される¹⁾。

脳虚血後の脳機能障害を改善³⁶⁾ することはデクスメトミジンで報告されているが、クロニジンがそのような作用をもつかどうかは不明である。

麻酔科領域での使用上の利点を、以下に示す。

- 1) 麻酔必要量を減少させることができる。
- 2) 交感神経系の過緊張を抑制できる。
- 3) 安定した循環系を維持できる。
- 4) 唾液、気道内分泌物を減少させる。
- 5) 抗不安、鎮静作用を有する。
- 6) 経口、静注、クモ膜下・硬膜外投与で鎮痛作用を有する。
- 7) 顔面手術で、術後疼痛の緩和が期待できる。
- 8) アンタゴニストで拮抗できる。

結 語

このように多様な効果を持っている薬物はほかになく、α₂ アゴニストは今後麻酔科領域において重要な役割を果たすことが期待される。また麻酔機序・鎮痛機序の解明をも含めて、その可能性を究明することが、この薬物の有効な臨床応用につながるようになる。

文 献

- 1) Maze, M., Tranquilli, W.: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74:581-605, 1991.
- 2) Bloor, B. C.: Clonidine and other alpha₂ adrenergic agonists: an important new drug class for the perioperative period. *Seminars in Anesthesia* 7:170-177, 1988.
- 3) 土肥修司: 塩酸クロニジン. *臨床麻酔* 11:1501-1503, 1987.
- 4) Lefkowitz, R. J., Hoffman, B. B., Taylor, P.: Neurohumoral transmission: The autonomic and somatic motor nervous system. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed. Edited by Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P., Macmillan Pub. Co., New York, pp.

- 84-121, 1990.
- 5) 久保孝夫, 三須良実: カテコールアミンならびにL-ドーパの新しい薬理. 神経精神薬理 11: 277-290, 1989.
 - 6) Flattery, K. V., Spero, L.: Autonomic nervous system neurotransmitters. Principles of Medical Pharmacology. 5th Ed. Edited by Kalant, H., Roschlau, W. H. E., B. C. Decker Inc, Tronto, pp. 130-140, 1989.
 - 7) Ross, E. M.: Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed. Edited by Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P., Macmillan Pub. Co., New York, pp. 33-48, 1990.
 - 8) 櫛木 修, 宇井理生: 細胞内情報伝達系. 代謝 26 (臨時増刊352号): 3-7, 1989.
 - 9) 田中千賀子, 西塚泰美: シグナル伝達路のクロストーク概説. 代謝 28 (臨時増刊374号): 1-7, 1991.
 - 10) 堅田利明, 高橋勝宣, 飯利太朗: G蛋白質と情報伝達路のクロストーク. 代謝 28 (臨時増刊374号): 45-51, 1991.
 - 11) 宇井理生: GTP 結合蛋白質 (G蛋白質) とは. 代謝 25: 眼で見るページ288, 1988.
 - 12) 川原康洋, 高井義美: α 受容体の細胞内情報伝達機構. 病態生理 7: 516-525, 1988.
 - 13) 北村憲司, 栗山 熙: イオンチャンネルと薬物—アゴニスト, アンタゴニスト—. 代謝 27(3): 眼で見るページ312, 1990.
 - 14) 野村靖幸: GTP 結合蛋白質. 代謝 26 (臨時増刊352号): 190-194, 1989.
 - 15) 坂上元祥: アドレナリンレセプターとその調節機構. 代謝 28 (臨時増刊374号): 17-22, 1991.
 - 16) 倉智嘉久: GTP 結合蛋白質とイオンチャンネル. 代謝 25: 251-259, 1988.
 - 17) Hoffman, B. B., Lefkowitz, R. L.: Catecholamines and sympathomimetic drugs. In the Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed. Edited by Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P., Macmillan Pub. Co., New York, pp. 208-209, 1990.
 - 18) Lowenthal, D. T., Matzek, K. M., MacGregor, T. R.: Clinical pharmacokinetics of clonidine. Clin. Pharmacokinet. 14: 287-310, 1988.
 - 19) Bloor, B. C., Flacke, W. E.: Reduction of halothane anesthetic requirement by clonidine an alpha-2 adrenergic agonist. Anesth Analg 61: 741-745, 1982.
 - 20) Angel, A., Majeed, A. B. A.: Alterations of "sleeping time" in the rat induced by drugs which modulate central monoaminergic systems. Bri J Anaesth 64: 594-600, 1990.
 - 21) BaOiley, P. L., Sperry, R. J., Johnson, G. K., et al.: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. Anesthesiology 74: 43-48, 1991.
 - 22) Heidemann, S. M., Sarnaik, A. P.: Clonidine poisoning in children. Crit Care Med 18: 618-620, 1990.
 - 23) James, I. M., Larbi, E., Zaimis, E.: The effect of the acute intravenous administration of clonidine (St 155) on cerebral blood flow in man. Br J Pharmacol 39: 198-199, 1970.
 - 24) Kanawati, I. S., Yaksh, T., Anderson, R. E., et al.: Effects of clonidine on cerebral blood flow and the response to arterial CO₂. J Cereb Blood Flow Metab 6: 358-365, 1986.
 - 25) Ghignone, M., Noe, C., Calvillo, O., et al.: Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly; the effects of clonidine on intra ocular pressure, peri operative hemodynamics and anesthetic requirements. Anesthesiology 68: 707-716, 1988.
 - 26) Woodcock, T. E., Millard R. K., Dixon, J., et al.: Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. Br J Anaesth 60: 388-394, 1988.
 - 27) Toivonen, J., Kaukinen, S.: Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. Acta Anaesthesiol Scand 34: 653-657, 1990.
 - 28) Carabine, U. A., Wright, P. M. C., Moore, J.: Preanaesthetic medication with clonidine: A dose-response study. Br J Anaesth 67: 79-83, 1991.
 - 29) Bellaiche, S., Bonnet, F., Sperandio, M., et al.: Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. Br J Anaesth 66: 353-357, 1991.
 - 30) Richrads, M. J., Skues, M. A., Jarvis, A. P., et al.: Total i. v. anaesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. Br J Anaesth 65: 157-163, 1990.
 - 31) Miller, R., Way, W. L., Eger, E. L.: The effects of alpha-methyldopa, reserpine, guanethidine, and iproniazid on minimum alveolar concentrations (MAC). Anesthesiology 29: 1153-1158, 1968.
 - 32) Mueller, R. A., Smith, R. D., Spruill, W. A., et al.: Central monoaminergic neuronal effects on minimum alveolar concentrations (MAC) of halothane and cyclopropane in rats. Anesthesiology 42: 143-52, 1975.
 - 33) Segal, I. S., Vickery, R. G., Walton, J. K., et al.: Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha₂ adrenergic receptor. Anesthesiology 69: 818-823, 1988.
 - 34) Vickery, R. G., Sheridan, B. C., Segal, I. S., et al.: Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α_2 -adrenergic agonists, in halothane anesthetized dogs. Anesth Analg 67: 611-615, 1988.
 - 35) Doze, V. A., Chen, B. X., Maze, M.: Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. Anesthesiology 71: 75-79, 1989.
 - 36) Hoffman, W. E., Kochs, E., Werener, C., et al.: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Anesthesiology 75: 328-332, 1991.