

α_2 작용제의 임상 적용

분당서울대학교병원 마취통증의학과

유 정 희

Clinical applications of α_2 adrenoceptor agonist

Junghee Ryu

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

α_2 adrenoceptor agonists have been used successfully to treat patients with hypertension and patients withdrawing from long-term abuse of drugs or alcohol. α_2 adrenoceptor agonists have also proved to be a clinically useful adjunct in clinical anesthetic practice as well as in chronic pain therapy because they have both anesthetic and analgesic-sparing activity. In addition, they have a role in providing hemodynamic stability in patients who are at risk of perioperative ischemia. Dexmedetomidine, a novel selective α_2 adrenoceptor agonist, has been registered for use as a sedative-analgesic in a variety of clinical setting including monitored anesthesia care and intensive care unit. However, the side-effects of hypotension and bradycardia have limited the routine use of α_2 adrenoceptor agonists perioperatively. In this review, we discuss the pharmacology of α_2 adrenoceptor agonists and their useful applications in anesthesia and intensive care unit. (**Anesth Pain Med 2010; 5: 177~182**)

Key Words: α_2 agonist, Dexmedetomidine, Intensive care unit, Monitored anesthesia care, Sedation.

대표적인 α_2 아드레날린성 작용제인 clonidine은 원래 항고혈압제로 도입되었으나 진정작용과 진통작용을 가지고 있어 마취통증의학과 영역에서 보조마취제와 만성통증치료에 임상적으로 사용되었다. α_2 아드레날린성 수용체에 더욱 선택적 작용제인 dexmedetomidine은 호흡저하 없이 진

통과 진정효과를 가지며 교감신경기능을 억제해 혈압과 심박수를 감소시키는 것으로 알려져 왔다. 한편 이들 약제의 부작용인 저혈압과 서맥은 α_2 아드레날린성 작용제의 일반적 사용에 한계를 갖게 하는 주된 이유가 된다. 그러나 이러한 α_2 아드레날린성 작용제가 진정 후 회복이 용이하고, 자극에 의한 고혈압을 방지하고, 진정효과를 증진시키는 효과를 이용해, 마취 및 중환자실관리에 유용하게 사용할 수 있는 임상적 적용에 관하여 설명하고자 한다.

α_2 아드레날린성 수용체

α_2 아드레날린성 수용체는 막전위 수용체로 세포외 ligand와 결합한다. G_i-단백질과 결합하여 adenylyl cyclase의 활성을 감소시키고 세포외로의 칼륨의 유출을 촉진시켜 막의 과분극을 유발한다. 이 수용체는 관상동맥, 절전신경종말, 간, 췌장, 비장, 신장, 뇌에 분포하며, 이의 활성은 진정, 진통, 혈관수축, 혈관이완, 글리코겐분해, 포도당 합성, 인슐린 분비 감소를 일으킨다[1].

α_2 수용체 아형에는 α_{2A} , α_{2B} , 그리고 α_{2C} 가 있다[2]. α_{2A} 수용체는 주로 뇌에 분포하는데 주로 청반(locus ceruleus)에 가장 풍부하며, 폐, 비장, 췌장 그리고 대동맥에도 있다. α_{2B} 수용체는 주로 시상(thalamus)에 분포하고, 심장, 대동맥, 비장, 그리고 간에 있다. α_{2C} 수용체는 신장에 많이 분포하는데 기저핵(basal ganglia)과 대동맥, 심장, 비장에도 있다. 아직까지는 이러한 아형에 대한 선택적인 작용제 혹은 길항제는 없고, α_2 작용제의 약리작용에 있어서 α_1 작용이 복합적으로 나타난다[2].

α_2 아드레날린성 수용체의 약리작용

α_2 작용제에 의한 중추신경계의 작용으로 진정작용을 일으키는데 진정작용은 청반의 노르아드레날린성 신경의 과분극에 의한다[3]. α_2 아드레날린성 수용체가 활성화되면 adenylyl cyclase가 억제된다. Adenylyl cyclase는 세포의 이화작용에 관여하는 cAMP를 촉진시키는데, adenylyl cyclase가 억제되어 cAMP가 감소하게 되면 이화작용보다 동화작용이

Received: May 12, 2010.

Revised: May 30, 2010.

Accepted: May 31, 2010.

Corresponding author: Junghee Ryu, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: 82-31-787-7499, Fax: 82-31-787-4063, E-mail: jinryu@lycos.co.kr

우세하게 된다. 동시에 신경말단에서는 칼륨통로를 통해 칼륨이 빠져나가고 칼슘통로가 억제되어 칼슘의 유입이 억제된다. 이러한 막이온 전도의 변화는 막에 과분극 상태를 유발하고 이로 인해 청반의 신경 접화(firing)와 상행하는 노르아드레날린성 경로가 억제된다[4]. 이러한 기전으로 진정상태를 유도하는데 이는 정상수면(natural sleep)의 기전과 유사하다.

심혈관계에 있어서 α_2 작용제는 교감신경계를 저하시키고 부교감신경계를 활성화시켜 심박수, 혈압, 그리고 심박출량을 저하시킨다[5]. 서맥은 α_2 작용제 주입 후 흔한 현상인데, 이는 교감신경계저하에 의한 것이기도 하지만, 절전 노르아드레날린 감소와 직접적인 미주신경모방작용에 의하기도 한다[6,7]. α_2 작용제의 심근에 대한 직접적인 영향은 알려진 바 없으나, 심박수, 신진대사, 심근수축 그리고 전신혈관저항의 감소로 인해 심근의 산소요구량은 감소시킨다[8]. 이러한 이유로 clonidine이 협심증의 치료에 사용되기도 한다[9]. 관상동맥의 α_2 수용체는 혈관수축작용을 일으키지만, α_2 수용체에 의해 분비된 내피의 산화질소는 관상동맥 확장작용을 초래한다.

α_2 작용제는 호흡, 환기에 거의 영향이 없다. 청반이 α_2 작용제의 가장 중요한 부위인데 이 청반은 각성반응과 관련이 있고, α_2 작용제에 의한 청반의 활성화 감소는 일상수면과 비슷한 상태를 유발하고 호흡저하를 거의 일으키지 않는다[10]. 또한 과탄산혈증과 저산소증에 의한 환기, 호흡반응에도 영향이 거의 없다[11,12].

α_2 작용제에 의한 교감신경계 저하에 따라 카테콜아민 혈장농도의 감소로 인한 여러 가지 신경내분비효과를 보인다. 랑게르한스섬의 β 세포의 α_2 수용체의 자극은 일시적으로 인슐린 분비를 억제하는데[13] 임상적으로 고혈당이 문제가 될 정도는 아니다. 또한 성장호르몬의 분비를 증가시키고, 지방조직의 분해를 억제시킨다. Clonidine은 수술 중 ACTH와 cortisol 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으나 dexmedetomidine은 수술 중 cortisol 분비에 영향이 없다.

소화기계에서 부교감신경계 매개로 위장운동과 분비를 증가시킨다. 대장에서는 수분분비를 억제하고 흡수를 증가시켜 clonidine이 설사의 치료에 성공적으로 사용되기도 했다. 또한 침샘분비를 감소시켜 입마름(dry mouth)가 되게 한다[14].

α_2 작용제와 아편양제제는 약리학적인 유사성을 지니고 있다. 수용체가 뇌에서 비슷한 분포를 보이고 G protein이나 칼륨통로와 결합을 통하여 신호전달하고 효과를 보이는 기전을 갖고 있다[15]. 때문에 이들 약제는 같이 투여되면 상승효과를 보이고, α_2 작용제로 아편양제제를 결합시키면서 호흡저하를 감소시킬 수 있다. 또한 벤조디아제핀과도 상승작용을 보인다[16].

α_2 작용제의 마취 및 임상에서의 적용

심혈관계질환이 있는 환자에게 마취유도 중 기관내 삽관, 수술 중 자극, 마취에서 회복은 심근의 산소 요구량을 증가시킨다. 아편양제제와 함께 α_2 작용제를 사용하여 이러한 자극에 대한 교감신경계반응을 둔화시킴으로써 수술전후 혈액학적 안정을 유지할 수 있다[17,18].

α_2 작용제를 수술전 전처치 약제로 사용하여 진정과 불안해소, 그리고 침샘분비억제의 효과를 볼 수 있어 유용하게 사용될 수 있다[19]. 또한 α_2 작용제 투여에 따른 중추신경계 노르아드레날린 농도의 감소로 인해 흡입마취제의 최소폐포농도(MAC)가 40-90% 정도 감소된다. α_2 작용제 자체가 마취효과를 가지고 있다고도 여겨지며 흡입마취제 뿐 아니라 아편양제제와 벤조디아제핀의 요구량도 감소시킨다[17]. 중추신경계의 아드레날린의 농도의 감소로 인해서 MAC은 40% 정도 감소될 수 있는데, α_2 작용제의 투여로 마취제의 요구량이 이보다 더 감소되는 것으로 보아 중추신경계의 아드레날린 농도의 감소뿐 아니라 다른 기전이 있을 것으로 생각되어지나 아직까지 연구된 바는 없다.

뇌와 척수에서 α_2 아드레날린성 수용체의 아형인 α_{2A} 형이 진정, 진통효과를 주로 매개한다. 또한 통증신호전달에 있어서 수초화되어있지 않은 C 섬유들의 활동전위를 억제한다. 척추가 α_2 작용제의 진통작용의 주요부위이므로 경막외 혹은 척수강내 투여가 정맥내 투여보다 진통작용이 더 좋다고 연구되었다[20,21]. 정맥투여 후 진통작용은 진정작용과 관련된 효과로도 여겨진다.

선택적 α_2 작용제인 dexmedetomidine

Dexmedetomidine과 medetomidine 모두 α_2 아드레날린성 수용체에 결합하지만 dexto (우측) 거울체가 더 강한 결합을 보인다. 반면, levo (좌측) 거울체는 매우 약한 약리학적 특성을 보인다. Dexmedetomidine은 매우 선택적인 α_2 아드레날린성 작용제로, α_1 에 대한 α_2 수용체 특이성이 1,620배 이상(clonidine에 비해 7-8배) 가져 진정작용과 진통효과를 보인다[1,19].

분포 반감기가 6분이고, 제거 반감기는 120분으로 clonidine (480분)에 비해 6배 이상 짧다. 이러한 특성으로 지속적 정주와 적정이 가능하다. 상황민감성반감시간(context-sensitive half time)은 1시간 지속주입 후 25분이며 8시간 주입 후 250분 이상이다[22]. 알부민과 α 1-glycoprotein과 높은 결합율(94%)을 보이고 대부분(95% 정도) 간에서 대사되기 때문에 간기능 이상자는 대사에 영향을 많이 받고 제거 반감기가 7시간 이상 되기도 한다. 반면 신장기능의 영향은 거의 없다[23].

Dexmedetomidine의 약리작용

진정 효과

진정을 위한 용량은 0.25–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 정맥으로 일시주입하는 것인데 약 10분후 진정효과가 나타나며 효과가 나타나는 기간은 용량에 비례한다. 즉 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량의 경우 약 2시간 동안 진정이 지속되는 반면, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 경우 4시간 동안 지속된다. 목표조절주입으로 지속주입할 수 있고 이 또한 용량에 비례하여 진정효과가 나타난다[22].

전신마취 중에 흡입마취제나 propofol과 병용하여 투여한 연구에서 용량에 비례하여 흡입마취제 혹은 propofol의 요구량을 감소시켰는데, 0.3–0.6 ng/ml의 목표농도로 주입시 isoflurane의 MAC이 30–50%로 감소하였고, 0.66 ng/ml의 목표농도는 마취유도시 propofol의 요구량을 40–70% 감소시켰다.

진통 효과

용량에 비례하여 진정효과를 나타내는 것과 달리 진통효과에 있어서는 개인차가 크고 통증치료만을 위해 단독으로 사용되지는 않는다. 단지 진정을 위해 사용되었을 때 진통을 위한 아편양제제의 사용을 줄이고 통증 점수(VAS)가 낮게 나오는 효과를 볼 수 있다[19].

호흡기계 효과

진정을 위한 투여시 호흡수, 산소포화도, 기도반응에 영향이 적은 것이 특징이자 장점이다. 이전의 연구에서 진정을 위해 40분 동안 목표조절주입으로 0.5 ng/ml에서 시작하여 서서히 8 ng/ml로 증가시켰을 때 PaO₂, PaCO₂, pH, 호흡수, 산소포화도에 차이를 보이지 않고 또한 기도와 이산화탄소에 대한 기도반응 또한 유지되었다[12].

심혈관계 효과

진정을 위한 통상적인 용량(0.25–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 투여시 용량에 비례하여 혈압의 감소(14–27%)가 있으며 심박수와 심박출량의 감소 또한 동반된다. 이는 투여 후 에피네프린, 노르에피네프린 혈장농도 감소와 관련이 있다[22].

기타

이외에도 dexmedetomidine은 침샘분비를 억제하고, 정주나 근주후 안압을 감소시키며, 뇌혈류를 감소시킨다[24]. Dexmedetomidine은 또한 술후 오한을 감소시킨다. 주요한 부작용 중 하나는 입마름인데 이 또한 기관지경을 이용한 삽관시 사용되면 장점이 될 수 있다.

Dexmedetomidine의 임상적용

Monitored anesthesia care (MAC)

MAC 중에 국소마취와 함께 시행된 적절한 진정은 환자에게 불안 해소와 편안함을 제공하고 의료진에게는 안정감 있게 수술할 수 있는 이상적인 환경을 제공한다. 적절한 진정, 진통으로 수술자극에 대한 생리학적 스트레스 반응을 둔화시켜 예후를 좋게 하고 나아가 이환율을 낮출 수 있다. 특히 마취통증의학과 의료진에게 있어서는 진정중에 기도와 혈액학적 안정을 유지하고 회복이 지연되지 않도록 하는 것이 중요한데 이런 면에서 dexmedetomidine은 MAC에 사용되는 진정, 진통제의 필요한 측면을 만족시킨다[25].

Midazolam이나 propofol처럼 기존의 GABA를 통해 작용하는 약제와 달리 dexmedetomidine을 통한 진정의 주된 작용부위는 청반으로 여기에서 정상수면과 비슷한 EEG 활동을 유발한다. 비슷한 기전으로 진통작용을 보이는데 시술 중 국소마취제 주입에 의한 통증이나 술 후 통증완화를 보일 수 있다. 카테콜라민 분비도 낮추므로 자극에 의한 심박수나 혈압의 상승을 방지할 수 있고 이는 특히 심혈관계질환을 가진 환자에게 유용하다. 호흡수나 일회호흡량에 영향이 없는 것도 시술을 위한 MAC중에 유용하게 사용될 수 있는 측면이다[26].

MAC중에는 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 10분에 걸쳐 부하용량을 투여하고 이어서 0.2–0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 의 용량으로 사용하는데 노인환자의 경우 부하용량을 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 줄여서 투여한다. Dexmedetomidine 투여에 대한 반응은 다양하므로 임상적 관찰이나 반응을 보고 진정 정도를 측정하면서 약 용량을 적정해야 한다. 주입 중 각성/진정의 관찰자 평가 측정척도(Observer's assessment of alertness/sedation scale, OAA/S scale)나 Ramsay Sedation Score (RSS)를 사용하여 진정 정도를 측정한다[27].

항 고혈압약제 특히 beta 수용체 길항제를 복용하고 있는 환자나, 심장차단을 가진 환자에게는 심각한 서맥을 유발할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 호흡기계에 영향이 적다고는 하지만 다른 진정제와 마찬가지로 폐쇄성 수면무호흡 증후군을 가진 환자에게는 기도폐쇄가 생길 수 있으므로 이런 환자에게는 경비기도 유지기를 사용하면 유용하고 dexmedetomidine 주입 후 의식을 바로 회복할 수 있는 것도 장점이라고 하겠다.

최근에 백내장 수술에 선호되는 국소마취방법은 점적마취(topical anesthesia)이다. 점적마취는 구후 신경차단(retrobulbar nerve block)이나 구주위 신경차단(peribulbar nerve block)에 비해 안구손상의 위험이 적은 비 침습적 마취인 반면 진통이 불완전한 단점이 있다[28]. 또한 안구 수술하는 환자들은 불안감이 심하며 대부분 당뇨와 심혈관계 질환을

동반한 노인 환자들이 대부분이다. 백내장 수술을 위한 MAC 중 점적마취와 병행한 dexmedetomidine의 주입은 midazolam에 비해 적절한 진정과 진통을 제공하여 불안감을 해소시키고 환자와 의료진의 만족감을 높였다는 연구결과가 있다[28-30]. 그러나 당뇨와 심혈관계 질환을 동반한 환자들이 대부분이므로 저혈압과 서맥에 주의를 해야한다[31].

뇌신경수술

뇌신경 시술 중에서도 환자의 협조가 필요한 수술이 있는데, Parkinson환자의 심부 뇌자극술(deep brain stimulation), 전극 주입(electrode implantation), 간질환자 수술, Broca와 Wernicke 영역 주위 수술 등이 있다[32]. 최소 침습 뇌신경 수술(endoscopy, stereotactic intervention)뿐 아니라 각성하 개두술(awake craniotomy)시 환자의 협조가 필요할 때 환자가 바로 의식을 되찾으므로 dexmedetomidine는 유용하게 사용될 수 있다[33]. 뇌보호 효과에 있어서는 국소 허혈모델에서 허혈면적을 감소시켜 어느정도 뇌보호 효과가 있는 것으로 나타났다[34,35].

소아의 진정

소아의 진정에 있어서 dexmedetomidine는 주로 영상의학적 시술에 전신마취 대신에 사용될 수 있다[36]. 1-7세 환자의 MRI 촬영에 있어서 midazolam으로 진정시킨 군에 비해 진정이 더 잘 되면서 움직임이 적었고, propofol군에 비해 작용시간과 시술후 각성이 빠른 장점이 있었다[37]. 또한 회복실에서는 sevoflurane 마취유지 후에 초조, 흥분(agitation)을 줄이기 위해 사용되기도 한다[38-40].

중환자실에서의 진정

Dexmedetomidine은 다른 진정제와는 달리 진정과 진통작용이 있지만 호흡을 억제하지 않고 지속정주시 안정적인 혈액역학을 유지할 수 있는 장점을 지니고 있어 중환자실에서 유용하게 사용될 수 있다. 그러나 저혈압과 서맥을 유발하고 지속정주 후 중지하였을 때에도 심혈관계의 반동(rebound)이 보고되지 않았기 때문에, 탈수되거나, 혈관이 수축되어 있거나 심한 심전도 차단을 가진 환자에게 있어서는 조심스럽게 사용해야 한다.

Dexmedetomidine은 GABA에 의한 작용이 아니기 때문에 중환자실에서도 유용하게 사용할 수 있다. 중환자에게 지속정주 후에도 지남력이 잘 회복되고 쉽게 깨는 장점이 있고 심지어 인공호흡기 이탈시에도 주입을 중지할 필요가 없다[41]. 발관중이나 발관 후에도 호흡기능의 저하없이 진정을 유지할 수 있지만, 다른 아편양제제나 진정제의 효과를 높일 수 있으므로 이들과 같이 사용될 때에는 소량을 사용해야 한다.

여러 연구에서 중환자실에서 propofol과 dexmedetomidine

을 사용하여 환자를 진정시켰을 때, 진정의 정도는 비슷하였으나 dexmedetomidine를 사용한 군에서는 아편양제제의 사용량이 더 적은 것으로 나타났는데 이는 propofol은 진통작용이 없는 것에 비해 dexmedetomidine은 진통작용을 보이게 때문인 것으로 보인다.

MENDS (Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction) 연구에 의하면[42] 중환자실에서 장시간 인공호흡을 하는 환자들에게 있어서 dexmedetomidine은 lorazepam에 비해 섬망과 혼수가 적었으며 생존기간도 길었다. 다만 이 연구에서는 통증조절을 위한 아편양제제는 더 많이 주입되었는데 이는 dexmedetomidine 군의 환자에서 통증 표현이 더 적극적이었기 때문으로 해석되었다. Midazolam과 비교한 Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam (SEDCOM) 연구에서는[43] 두 군 간에 목표로 하는 진정 정도에 도달하는 시간에는 차이가 없으나 dexmedetomidine을 투여한 군에서 인공호흡기로부터 더 빨리 이탈하였으며 섬망의 빈도도 적었다.

장기간 인공호흡기를 시행하는 경우 benzodiazepine 혹은 propofol로 진정후 dexmedetomidine로 바꾼 후 이탈을 하는 것이 호흡계에 영향을 주는 약제의 사용을 감소시킬 수 있고 이탈 후에도 호흡기능에 임상적으로 중요한 부작용이 없는 것으로 보인다[44].

소아중환자를 대상으로 한 연구에서는 midazolam (0.1 mg/kg/h), low dose dexmedetomidine (0.25 μ g/kg/h) 그리고 high dose dexmedetomidine (0.5 μ g/kg/h)를 비교하였는데 이 세 군에서 진정정도는 비슷하였으나, 아편양제제의 요구량이 high dose dexmedetomidine군에서 제일 적었다. Dexmedetomidine군에서 심박수의 감소가 유의하게 있었고 이는 용량에 비례하였지만, 저혈압을 보인 환자는 없었다. 인공호흡기를 하는 소아 중환자에게도 dexmedetomidine의 지속주입이 유용하게 사용될 수 있지만 이에 관한 더 많은 연구가 필요하다.

심장수술

심장 수술 중 마취보조제로(0.4 μ g/kg/h) 그리고 수술 후 중환자실에서 진정을 위해 사용(0.2 μ g/kg/h)된 dexmedetomidine은 발관을 위한 시간과 중환자실에 머무르는 시간을 단축시켜 유용한 것으로 보고되었다. 그러나 관상동맥재개통술을 받은 환자에게 있어서 dexmedetomidine은 수술 중 교감신경긴장을 저하시키고 자극에 대한 반응을 억제시키지만 반면 저혈압을 초래할 수 있으므로 주의하여야 한다.

각성하 기관지내시경삽관

기관내 삽관이 어려운 것으로 예상되는 환자의 각성하 기관지내시경 기관내 삽관에서도 dexmedetomidine은 유용하게 사용될 수 있다[45,46]. 각성기도를 유지하면서 호흡저하

없이 기관내 삽관을 견디는 동시에 침샘분비를 억제하는 기능도 있어 기관지 내시경시행시 깨끗한 시야를 확보할 수 있다[47].

결 론

α_2 아드레날린성 작용제는 여러 임상에서 많이 이용될 수 있다. 마취효과와 진통제 절감효과를 가지고 있지만 이러한 장점이 마취에 일반적으로 이용되기 위해서는 마취중 사용되는 다른 약제인 아편양제제나 국소마취제 등과의 상호작용에 관한 연구가 더 필요하다. Dexmedetomidine이 반응성 빈맥이 없이 혈압을 조절하고, 자극에 대한 교감신경계반응을 둔화시켜 심근의 산소요구량을 감소시키는 것을 이용해 심근 허혈의 위험이 있는 환자의 마취에 사용할 수 있다. 또한 선택적 α_2 아드레날린성 수용체 작용제로 용량에 비례하여 임상적으로 유용한 진정을 보인다. 수술을 위한 진정과 중환자실에서 장시간 진정을 필요로 하는 경우를 비롯해 여러 임상에서 유용하게 사용될 수 있다. 아편양제제나 benzodiazepine과 비교해 호흡저하가 없고 지속주입 후 중지 후에도 반등성 고혈압과 빈맥이 없는 장점이 있지만 저혈압과 서맥에 주의를 해야 하는 환자에서는 모니터링이 필요하다. 비교적 안전하게 사용될 수 있고 여러 임상에서 아편양제제와 benzodiazepine, propofol의 사용량을 줄여 수술 중 후 호흡저하의 위험을 줄이고 진정에 사용될 수 있으나, 24시간 이상 사용이나 최대용량에 관해서는 추후 연구가 더 필요한 실정이다.

참 고 문 헌

1. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. α_2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65.
2. Bylund DB. Heterogeneity of α_2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 835-43.
3. Aghajanian GK, VanderMaelen CP. α_2 -adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science* 1982; 215: 1394-6.
4. Scheinin M, Schwinn DA. The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of α_2 -adrenoceptor agonists? *Anesthesiology* 1992; 76: 873-5.
5. Angus JA, Cocks TM, Satoh K. α_2 -adrenoceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large arteries. *Br J Pharmacol* 1986; 88: 767-77.
6. Lipscombe D, Kongsamut S, Tsien RW. α_2 -adrenergic inhibition of sympathetic neurotransmitter release mediated by modulation of N-type calcium-channel gating. *Nature* 1989; 340: 639-42.
7. Renard M, Liebens I, Waterschoot P, Bernard R. Central inhibition of sympathetic overdrive by clonidine in acute myocardial infarction with systolic hypertension. Haemodynamic study. *Angiology* 1986; 37: 633-41.
8. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg* 1995; 80: 263-8.
9. Zochowski RJ, Lada W. Intravenous clonidine in acute myocardial infarction in men. *Int J Cardiol* 1984; 6: 189-205.
10. Ooi R, Pattison J, Feldman SA. The effects of intravenous clonidine on ventilation. *Anaesthesia* 1991; 46: 632-3.
11. Neumann MM, Davio MB, Macknet MR, Applegate RL, 2nd. Dexmedetomidine for awake fiberoptic intubation in a parturient with spinal muscular atrophy type III for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 403-7.
12. Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsieh J, Kobayashi D, Hadlock S, et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 573-9.
13. Angel I, Bidet S, Langer SZ. Pharmacological characterization of the hyperglycemia induced by α_2 -adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 1098-103.
14. DiJoseph JF, Taylor JA, Mir GN. α_2 receptors in the gastrointestinal system: a new therapeutic approach. *Life Sci* 1984; 35: 1031-42.
15. Aghajanian GK, Wang YY. Common α_2 - and opiate effector mechanisms in the locus coeruleus: intracellular studies in brain slices. *Neuropharmacology* 1987; 26: 793-9.
16. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between α_2 -adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 1004-11.
17. Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN. Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 386-95.
18. Foresti A, Massari FM, Lotto A. Hemodynamic effects of clonidine in patients with acute myocardial infarction complicated by hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 3): S30-2.
19. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 619-27.
20. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995; 61: 391-9.
21. Elkersh MA, Simopoulos TT, Malik AB, Cho EH, Bajwa ZH. Epidural clonidine relieves intractable neuropathic itch associated with herpes zoster-related pain. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 344-6.
22. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 457-61.
23. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 2064-74.
24. Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ, Schmeling WT, Kampine JP,

- Wartier DC. Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology* 1992; 77: 998-1006.
25. Mester R, Easley RB, Brady KM, Chilson K, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. *Am J Ther* 2008; 15: 24-30.
 26. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multi-center trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 47-56.
 27. Busick T, Kussman M, Scheidt T, Tobias JD. Preliminary experience with dexmedetomidine for monitored anesthesia care during ENT surgical procedures. *Am J Ther* 2008; 15: 520-7.
 28. Erdurmus M, Aydin B, Usta B, Yagci R, Gozdemir M, Totan Y. Patient comfort and surgeon satisfaction during cataract surgery using topical anesthesia with or without dexmedetomidine sedation. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 361-7.
 29. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96: 722-6.
 30. Muttu S, Liu EH, Ang SB, Chew PT, Lee TL, Ti LK. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 1845-6.
 31. Ayoglu H, Altunkaya H, Ozer Y, Yapakci O, Ozkocak I, Oz O, et al. Dexmedetomidine sedation during cataract surgery under regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 99: 448.
 32. Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A, Cata JP, Boulis NM, John Doyle D, et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 36-40.
 33. Almeida AN, Tavares C, Tibano A, Sasaki S, Murata KN, Marino R, Jr. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 748-50.
 34. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinn A, Nieminen L, et al. Neuroprotection by the alpha₂-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 31-6.
 35. Maier C, Steinberg GK, Sun GH, Zhi GT, Maze M. Neuroprotection by the alpha₂-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1993; 79: 306-12.
 36. Luscri N, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during magnetic resonance imaging in three children with trisomy 21 and obstructive sleep apnea. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 782-6.
 37. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 49-69.
 38. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 762-6.
 39. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales AL. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98: 60-3.
 40. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipek O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 748-53.
 41. Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, Wechsler ME. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 37-44.
 42. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53.
 43. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
 44. Esmoğlu A, Ulgey A, Akin A, Boyacı A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 2009; 24: 551-5.
 45. Avitsian R, Lin J, Lotto M, Ebrahim Z. Dexmedetomidine and awake fiberoptic intubation for possible cervical spine myelopathy: a clinical series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 97-9.
 46. Chu KS, Wang FY, Hsu HT, Lu IC, Wang HM, Tsai CJ. The effectiveness of dexmedetomidine infusion for sedating oral cancer patients undergoing awake fiberoptic nasal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 36-40.
 47. Maroof M, Khan RM, Jain D, Ashraf M. Dexmedetomidine is a useful adjunct for awake intubation. *Can J Anaesth* 2005; 52: 776-7.