

Clonidin in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Literaturübersicht und eigene Erfahrungen

Zusammenfassung

Die Erfahrungen mit Clonidin (Catapresan®) zur Prämedikation vor Allgemeinanästhesien sind umfangreich. Clonidin ist ein α_2 -Rezeptor-Agonist und bewirkt vorwiegend eine zentral gesteuerte Sympathikolyse. Durch die Prämedikation mit dieser Substanz wird eine hämodynamische Stabilität unter Reduktion des Bedarfs von Narkotika oder Anästhetika erzielt, während chirurgische Stressoren einwirken. Es gibt darüber hinaus Anhaltspunkte für eine Prävention perioperativer myokardialer Ischämien durch präoperative Applikation von Clonidin. Clonidin in einer Dosierung von 1,5–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG per os vereint die Vorteile, die Benzodiazepine und Morphin zur Prämedikation bieten: Angstreduktion, Sedierung und Analgesie bei gleichzeitig stabiler Hämodynamik und respiratorischer Stabilität. Die von Morphin bekannten Nebeneffekte Übelkeit und Erbrechen treten nach Clonidingabe nicht auf. Dosierungen bis zu 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG per os wurden vor zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen bei jungen und gesunden Patienten erfolgreich und ohne wesentliche unerwünschte Wirkungen eingesetzt. Im Normalfall sollten 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG per os aber eine ausreichende Dosierung zur Prämedikation von Patienten vor ambulanten zahnärztlichen Eingriffen in Lokalanästhesie darstellen. Bei älteren Patienten empfiehlt sich, eine Dosierung von 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG per os zur Vermeidung eines relevanten Blutdruckabfalles und exzessiver Sedierung nicht zu überschreiten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen sind Kontraindikationen für Clonidin.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 214–218 (2005)

Schlüsselwörter: Clonidin, Zahnheilkunde, adjuvante Medikation, Sedierung, Analgesie

Zur Veröffentlichung angenommen: 23. Dezember 2004

TILL S. MUTZBAUER, JOACHIM A. OBWEGESER und
KLAUS W. GRÄTZ

Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitäts-Spital
Zürich

Einleitung

Die Anxiolyse ist ein unverzichtbarer Basisanspruch an eine zeitgemäße Anästhesievorbereitung. Diese kann durch ein Aufklärungsgespräch in ruhiger Atmosphäre und eine medikamentöse Intervention erzielt werden. Anders als bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie, vor deren Beginn eine sedativ-anxiolytische Wirkung einer Prämedikation als ausreichend angesehen wird, ist bei Operationen in Lokalanästhesie zusätzlich ein analgetischer Effekt erwünscht. Eine Lokalanästhesie zählt zu den zahnärztlichen Routinemassnahmen. Zur Durchführung der Lokalanästhesie wäre oft ein analgetischer Effekt wünschenswert, da die Durchführung dieser Massnahme in der Regel als

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. med. dent. Till S. Mutzbauer
Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitäts-Spital
Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
Tel. 01 255 11 11, Fax 01 255 41 79
E-Mail: till.mutzbauer@usz.ch

schmerzhaft empfunden wird. Manche Patienten fürchten die «Spritze» mehr als den zahnärztlichen Eingriff, oft auch trotz der Erfahrung, dass der Eingriff dann schmerzfrei durchgeführt werden kann. Für die in aller Regel ambulant durchgeführten Eingriffe in der Zahnheilkunde ist zu fordern, dass der Patient möglichst bald nach Beendigung des Eingriffes aus der Überwachung nach Hause entlassen werden kann. Eine Interferenz allfälliger Prämedikationsmassnahmen mit den Vitalfunktionen ist daher nicht wünschenswert und allenfalls gefährlich.

In der Terminologie der American Society of Anesthesiologists (GROSS et al. 2002) wird zwischen verschiedenen Sedierungsstadien unterschieden.

«Minimale Sedierung» oder «Anxiolyse» ist ein medikamentös induzierter Zustand, in dem der Patient normal auf verbale Aufforderungen reagiert. Die angewandten Verfahren beinhalten die Applikation eines einzelnen oralen Sedativums oder Analgetikums in Dosierungen, die zur Therapie von Schlafstörungen, Angst oder Schmerz ohne Einsatz von Überwachungsmaßnahmen geeignet sind. Bei der Durchführung einer minimalen Sedierung sind nach den Vorgaben der American Society of Anesthesiologists Überwachungsmaßnahmen mit einem speziellen Monitoring nicht zwingend erforderlich.

«Conscious Sedation» ist demgegenüber ein medikamentös induzierter Zustand herabgesetzten aber noch erhaltenen Bewusstseins (ein Stadium moderater Sedierung/Analgesie), in dem der Patient Aufforderungen beziehungsweise taktile Stimuli noch zielgerichtet beantwortet (reflektorische Abwehrbewegungen bei Schmerzstimuli gelten nicht als zielgerichtete Reaktion!). Zum Offenhalten des Atemweges sind keine Interventionen erforderlich. Die Atmung ist noch adäquat, ohne dass eine Intervention erforderlich ist. Meist ist die kardiovaskuläre Funktion stabil. Für Eingriffe, die unter «Conscious Sedation» durchgeführt werden, sind Überwachungsmaßnahmen mittels eines adäquaten Monitorings und entsprechender personeller Qualifikation erforderlich.

Die am weitesten verbreiteten anxiolytisch wirksamen Medikamente zur präoperativen Vorbereitung vor Allgemeinanästhesien aus der Stoffgruppe der Benzodiazepine beinhalten keinen analgetischen Effekt. Alternativmedikamente, die zur Anxiolyse eingesetzt werden, werden häufig an der anxiolytischen Potenz der Benzodiazepine gemessen. In der Veterinärmedizin sind α_2 -Adrenozeptor-Agonisten, z. B. bei der Behandlung von Pferden, schon lange als Sedativa im Gebrauch. Als Empfehlung gilt allerdings, sie adjuvant in Kombination mit Opioiden oder dissoziativen Anästhetika (wie z. B. Ketamin) einzusetzen (TRANQUILLI & BENSON 1992). Ketamin ist in der Zahnheilkunde wegen der dosisabhängig gesteigerten Reflexe im Rachenbereich und einer Steigerung der Salivation ungeeignet.

Clonidin ist das derzeit am besten untersuchte Medikament der zentralen α_2 -Adrenozeptor-Agonisten. Clonidin wirkt zentral antihypertensiv (BARNETT & CANTOR 1968, RICHARD et al. 1990) und vasodilatierend (RICHARD et al. 1990) sowie über präsynaptische α_2 -Rezeptoren an den peripheren kardialen sympathischen Nervendigungen negativ inotrop. Es verlangsamt die Herzfrequenz (KHAN et al. 1999).

Folgende günstige Eigenschaften von Clonidin wurden beschrieben: anxiolytischer Effekt (CARABINE et al. 1991a und b, EBERHART et al. 2000), dosisabhängige Sedierung (DAVIES et al. 1977, FILOS et al. 1993, FANINI et al. 1998), Senkung der operativen Stressantwort (ZALUNARDO et al. 2001), analgetischer Effekt (BEER et al. 2001, FANINI et al. 1998), Analgetika- und Sedativa-Einsparung (MURAI 1995, JEFFS et al. 2002), antiemetischer Effekt (JEFFS et al. 2002, ODDBY-MUHRBECK et al. 2002).

In den USA wird Clonidin als Medikament seit 1974 eingesetzt. Die belegte Indikation des Medikamentes in der Schweiz (Catapresan®) ist die Hypertonie beziehungsweise die Bluthochdruckkrise. Mittlerweile werden auch in der Humanmedizin die analgetische, und die sedative Wirkung von Clonidin genutzt. Zudem hat die Substanz einen festen Stellenwert in der Intensivmedizin als adjuvantes Sedativum und zur Alkohol- oder Drogenentzugsbehandlung.

Zur Prämedikation vor operativen Eingriffen in Allgemein- und Lokalanästhesie wurden Dosierungen von 1,5 (BEER et al. 2001) bis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG (FRANK et al. 2000) p.o. beschrieben. Vereinzelt wird die Substanz auch nach intravenöser Anwendung zur Prämedikation eingesetzt (EBERHART et al. 2000, ZALUNARDO et al. 2001).

Es gibt Anlass zu der Annahme, dass eine orale Prämedikation mit Clonidin 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG die Inzidenz perioperativer myokardialer Ischämien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Rahmen nicht kardio-chirurgischer Eingriffe signifikant reduzieren kann (YIN et al. 2002).

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Der Sedierungsgrad nach Clonidinapplikation ist direkt abhängig von der Plasmakonzentration. Das Verhältnis von Plasmakonzentration und Mundtrockenheit bzw. Sedierung zeigt nur geringe interindividuelle Unterschiede. Die dargestellten Effekte treten nach i.v. Gabe schneller ein, jedoch ist die maximale Wirkung wie nach p.o. Gabe erst nach etwa zwei Stunden zu verzeichnen (DAVIES et al. 1977).

Die Clonidin-Plasmahalbwertszeit beträgt nach oraler Gabe im Mittel etwa neun Stunden (5,2 bis 13 Stunden). Ein Blutdruckabfall von 21–26 mm Hg systolisch und die Zeit bis zum maximalen Effekt war bei i.v.- und p.o.-Applikationsform gleich (1,5 bis 2 Stunden). Der blutdrucksenkende Effekt hält etwa vier Stunden an. Nach intravenöser Applikation von 300 μg Clonidin schlafen alle Probanden nach zehn Minuten. Die maximale Sedierung nach oraler Gabe wird nach zwei Stunden beobachtet. Sowohl durch intravenöse als auch orale Gabe wird während eines achtstündigen Beobachtungszeitraumes eine deutliche Sedierung beobachtet (DAVIES et al. 1977).

Nach oraler Applikation von 75 μg (eine halbe Tablette 150 μg) wird nach vier Stunden eine maximale Plasmakonzentration erreicht (FUJIMURA et al. 1994).

Orale Prämedikation vor Eingriffen in Lokalanästhesie

Erfahrungen mit Clonidin als Prämedikation vor Eingriffen in Lokalanästhesie gibt es bereits aus dem Bereich der Zahnmedizin (MURAI 1995, FANINI et al. 1998), der elektiven Ophthalmochirurgie (WEINDLER et al. 1996) sowie der elektiven und nicht elektiven plastischen Gesichtschirurgie (FRIEDBERG & SIGL 2000, BEER et al. 2001).

Beim Vergleich von Patienten, die 60–90 Minuten vor Eingriffen im Gesicht in Lokalanästhesie mit Midazolam 0,15 mg/kg, Morphin 0,3 mg/kg, Clonidin 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oder Placebo oral prämediziert worden waren, liess sich eine anxiolytische Wirkung am deutlichsten in der Midazolam- und der Clonidin-Gruppe feststellen. Es bestand aber keine statistische Signifikanz (BEER et al. 2001). Die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin liess sich interindividuell mit der von Morphin vergleichen. Atemdepressive Effekte wurden nach Clonidin im Gegensatz zu Morphin und Midazolam kaum beobachtet. Morphin und Clonidin erfüll-

ten die Anforderungen an eine Schmerzreduktion gleich gut. Wenn man die Rate und Intensität unerwünschter Nebenwirkungen wie hämodynamische Beeinträchtigung, Übelkeit und Erbrechen betrachtet, war Clonidin als orale Prämedikation für Operationen im Gesichtsbereich unter örtlicher Betäubung besser geeignet als Midazolam oder Morphin. Interessanterweise hat diese Arbeitsgruppe in ihrer Untersuchung bei den Patienten, die mit dem Placebopräparat prämediziert worden waren, eine geringere Schmerzwahrnehmung feststellen können, als in der Midazolamgruppe. Dies ist umso erstaunlicher als von Midazolam bekannt ist, dass es üblicherweise eine anterograde Amnesie verursachen kann.

Orale Prämedikation vor Eingriffen unter bewusstseinserhaltender Sedierung (Conscious Sedation)

In einem Crossover-Design führte eine Prämedikation mit etwa 5 µg/kg Clonidin 120 Minuten vor einer operativen Weisheitszahnentfernung unter «Conscious Sedation» im Vergleich zur Kontrolle ohne Prämedikation im selben Patientenkollektiv zu einer Reduktion des Midazolambedarfes um 45%. Gleichgewichtsstörungen wurden nach Clonidin-Prämedikation sowohl prä- als auch postoperativ nicht beobachtet (MURAI 1995).

Zusatz zu Lokalanästhetika

Zwanzig Patienten mit stärkeren Schmerzen bei Zoster ophthalmicus erhielten in täglichen Intervallen eine Infiltrationsanästhesie im Versorgungsgebiet des Nervus frontalis und des Nervus nasociliaris des Nervus ophthalmicus mit je 1 ml Bupivacain 0,25% mit Vasokonstriktor und Zusatz von 12,5 µg Clonidin. Die Anzahl erforderlicher Blockaden pro Patient, um ein deutlich reduziertes Schmerzintensitätsniveau zu erzielen, betrug 1–4 (im Mittel $2,3 \pm 0,7$) (GAIN 2003).

Andere Applikationsformen

EPSTEIN et al. (1997) fanden eine 57-prozentige Reduktion der Schmerzintensität bei Patienten mit neuralgiformen Schmerzen in der Mundhöhle, nachdem Clonidin auf Basis einer Creme (0,2 mg/g) appliziert worden war.

Mögliche Indikation für Clonidin in der Zahnheilkunde, der Oralchirurgie und der Kiefer- und Gesichtschirurgie

Vor schmerzhaften oder langwierigen zahnärztlichen Massnahmen bzw. Operationen (verlagerte Weisheitszähne, parodontale operative Eingriffe, Implantationen; besonders bei Angstpatienten) kann eine Prämedikation mit Clonidin sinnvoll sein. Folgende Eigenschaften von Clonidin sind für die Prämedikation ambulanter Patienten in der Zahnheilkunde, Oralchirurgie sowie Kiefer-Gesicht-Chirurgie vorteilhaft: Anxiolyse, analgetische Wirkung, Reduktion der Speichelsekretion, Sedierung bei erhaltener Kooperation, kardiale Stressreduktion, Reduktion von Übelkeit und Brechreiz, keine Atemdepression wie bei Medikamenten aus der Stoffgruppe der Benzodiazepine oder Opiode.

Kontraindikationen von Clonidin

Hypovolämie, Zentralisation, Hypotension, höhergradiger AV-Block, Sick-Sinus-Syndrom, Sinusbradykardie, Medikation mit

Beta-Blockern, hypersensitiver Carotissinus und Aortenstenose.

Relative Kontraindikationen

Xerostomie und Status nach Operationen an den Speicheldrüsen.

Eigene Erfahrungen

Unsere eigenen Erfahrungen mit Clonidin zur Anxiolyse vor der Einleitung von Intubationsnarkosen bzw. vor dem Beginn von Eingriffen in Regionalanästhesie schliessen auch ambulante Patienten ein. Clonidin kam entweder oral in einer Dosierung von 75 µg oder i. v. mit maximal 1,5 µg/kg KG zum Einsatz. Die Substanz wurde jeweils mindestens 60 Minuten vor Beginn des Eingriffes appliziert. Man kann davon ausgehen, dass die Patienten dann einschliesslich des Zeitintervalles für den operativen Eingriff nach insgesamt vier Stunden Verweildauer in den Praxisräumlichkeiten wieder nach Hause entlassen werden können.

Der Vergleich der anxiolytischen Potenz von Clonidin und Midazolam bei oraler Applikation ist aufgrund der nicht genau vorhersagbaren Resorption vor allem bei Midazolam schwierig. Es ist aber bekannt, dass 1,5 µg/kg KG Clonidin die gleiche anxiolytische Wirkung wie 50 µg/kg KG Midazolam entfalten (EBERHART et al. 2000). Bei Patienten, die Beta-Blocker einnehmen, kommt es nicht selten zu relevanten Bradykardien, wenn Clonidin als Zusatzmedikation eingesetzt wird. Daher sei an dieser Stelle auf die Wichtigkeit einer ausführlichen Medikationsanamnese hingewiesen. Die Gabe von Clonidin ebenso wie von Midazolam als Prämedikation vor zahnärztlichen Eingriffen sollte erst in der Praxis erfolgen. Die mögliche Zeitersparnis durch eine Applikation des Medikamentes zu Hause wird unter Umständen durch den Eintritt eines Blutdruckabfalles oder einer frühzeitigen Sedierung mit der Folge von Gangunsicherheit und einem Verletzungsrisiko erkaufte.

Abschliessende Bemerkungen

Moderne Anxiolyse- und Analgesiekonzepte beinhalten eine Prämedikation vor operativen Eingriffen, die in Lokalanästhesie durchgeführt werden sollen.

Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit von Clonidin zwischen 70 und 80%. Der maximale blutdrucksenkende Effekt von Clonidin wird etwa 90 Minuten, der maximale sedierende Effekt etwa 120 Minuten nach Applikation beobachtet. In der Prämedikation wurden 2–5 µg/kg per os eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Clonidin eine Dosisreduktion anderer Sedativa um bis zu 45% erreicht werden kann. Werden präoperativ niedrige Dosen (1,5–2 µg/kg) von Clonidin i. v. appliziert, ist allenfalls mit einer sehr geringen postoperativen Residualsedierung zu rechnen.

Die Analyse der Literatur und die eigenen Erfahrungen mit Clonidin haben gezeigt, dass eine orale Dosis von 2 µg/kg Körpergewicht für eine Prämedikation von jungen, gesunden Patienten vor ambulanten zahnärztlichen Eingriffen ausreichen sollte. Bei älteren Patienten empfiehlt sich, eine Dosierung von 2 µg/kg KG per os zur Vermeidung eines relevanten Blutdruckabfalles und exzessiver Sedierung nicht zu überschreiten.

Der Einsatz von Clonidin in der zahnärztlichen Praxis ist bei ängstlichen Patienten sinnvoll, die sich einem längeren, beispielsweise chirurgischen, Eingriff unterziehen und bei denen

Kontraindikationen gegen den Einsatz von Benzodiazepinen, wie z.B. anamnestisch bekannte paradoxe Reaktionen oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, bestehen.

Eine wesentliche Eigenschaft von Clonidin ist der verzögerte Eintritt seiner Wirkung. Es sollte daher 60–90 Minuten vor dem zahnärztlichen Eingriff vom Patienten eingenommen werden. Der Zeithorizont für die gesamte Aufenthaltsdauer des Patienten in der zahnärztlichen Praxis dürfte einschliesslich des Eingriffes mit vier Stunden kalkuliert werden. Das Medikament ist daher ebenso wie Midazolam für kurze Eingriffe eher ungeeignet. Bei länger dauernden Eingriffen oder bei entsprechender Logistik wie z.B. Vorhandensein eines Aufwachbereiches kann es jedoch eingesetzt werden. Der Hauptvorteil liegt unseres Erachtens bei der mit Midazolam bzw. Opioiden vergleichbaren anxiolytischen Wirksamkeit bei gleichzeitigem Fehlen von Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Übelkeit. Wie bei allen Anxiolyse- und Sedierungsverfahren ist auch nach dem Einsatz von Clonidin ein Fahrverbot für 24 Stunden nach der oralen Einnahme des Medikaments zu empfehlen.

Anmerkung: Clonidin (Catapresan®) ist in der Schweiz für die Behandlung der Hypertonie zugelassen. Für eine nicht zugelassene Indikation (hier: Analgesie und Sedierung) darf ein Medikament unter ärztlicher/zahnärztlicher Verantwortung eingesetzt werden, wenn der aktuelle Stand der Wissenschaft berücksichtigt wird.

Summary

MUTZBAUER T S, OBWEGESER J A, GRÄTZ K W: **Clonidine in oral medicine** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 115: 214–218 (2005)

There is a large experience in premedication with clonidine (Catapresan®) for general anaesthesia. Clonidine is an α_2 -adrenoceptor agonist exerting central sympatholytic effects. Premedication with clonidine blunts the stress response to surgical stimuli and the narcotic and anaesthetic dose can be reduced. Furthermore, perioperative myocardial ischemic events can be prevented by preoperative application of clonidine. Oral clonidine at a dose of 1.5–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW combines the advantages of benzodiazepines and morphine: anxiolysis, sedation and analgesia with stable hemodynamics and respiration. Clonidine does not have morphine related side effects such as nausea and vomiting. Doses of up to 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW have been administered to young and healthy patients preoperatively in dental and maxillofacial surgery without significant side effects. However, Clonidine 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW should be an adequate oral premedication dose for young and healthy patients scheduled for dental and facial surgery procedures performed under local anaesthesia in the ambulatory setting. In elderly patients clonidine 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW administered orally should not be exceeded to avoid excessive hypotension and sedation. Bradycardia is a contraindication for the use of clonidine.

Résumé

L'expérience avec Clonidin (Catapresan®) pour la prémédication d'une anesthésie générale est bien documentée. Clonidin est un α_2 -adrénocepteur-agoniste exerçant principalement une sympatholyse centrale. Une prémédication avec Clonidin atténue la réponse liée au stress provoqué par des stimulants chirurgicaux. De ce fait, les doses de narcotiques et anesthésiants peuvent être diminuées. En plus, les événements d'ischémies périopératoires

du myocarde peuvent être prévenus par une administration préopératoire de Clonidin. Un dosage per os de Clonidin de 1,5–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel (PC) réunit les avantages des benzodiazépines et des morphines: anxiolyse, sédation et analgésie, tout en gardant l'hémodynamique et la respiration stables. Les effets secondaires connus de la morphine, à savoir la nausée et la tendance au vomissement, ne sont pas associés au Clonidin. Des dosages jusqu'à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC ont été administrés per os à des sujets jeunes et en bonne santé avant de procéder à des interventions de chirurgie buccale et maxillo-faciale ambulatoires sous anesthésie locale. Aucun effet secondaire significatif n'a été observé. Néanmoins, en situation normale, un dosage de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC devrait être suffisant comme prémédication pour des interventions sous anesthésie locale exercées dans un cadre ambulatoire. Chez des patients plus âgés, le dosage de Clonidin ne devrait pas dépasser 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PC, afin de prévenir une hypotension et une sédation excessives. Finalement, bradycardie et troubles du rythme cardiaque présentent une contre-indication pour le Clonidin.

Literaturverzeichnis

- BARNET A J, CANTOR S: Observations on the hypotensive action of Catapres (ST 155) in man. *Med J Aust* 1: 87–91 (1968)
- BEER G M, SPICHER I, SEIFERT B, EMANUEL B, KOMPATSCHER P, MEYER V E: Oral premedication for operations on the face under local anesthesia: A placebo-controlled double-blind trial. *Plast Reconstr Surg* 108: 637–643 (2001)
- CARABINE U A, WRIGHT P M, MOORE J: Preanaesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 67: 79–83 (1991a)
- CARABINE U A, MILLIGAN K R, MOORE J A: Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine, and timolol. *Anesth Analg* 73: 633–637 (1991b)
- DAVIES D S, WING A M, REID J L, NEILL D M, TIPPETT P, DOLLERY C T: Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 21: 593–601 (1977)
- EBERHART L H, NOVATCHKOV N, SCHRICKER T, GEORGIEFF M, BAUR C P: Clonidin im Vergleich zu Midazolam zur intravenösen Prämedikation vor ambulanten Eingriffen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 388–393 (2000)
- EPSTEIN J B, GRUSHKA M, LE N: Topical clonidine for orofacial pain: A pilot study. *J Orofac Pain* 11: 346–352 (1997)
- FANINI D, POGGIO M, MARCI M C, IOVINELLI G, ANTENUCCI F: La premedicazione orale con clonidina come alternativa nella pratica odontoiatrica. *Minerva Stomatol* 47: 453–464 (1998)
- FILOS K S, PATRONI O, GOUDAS L C, BOSAS O, KASSARAS A, GARTAGANIS S: A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 77: 1185–1192 (1993)
- FRANK T, THIEME V, RADOW L: Prämedikation im Rahmen einer TIVA bei kieferchirurgischen Operationen – Vergleich der perioperativen Verläufe nach Clonidin versus Midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 428–34 (2000)
- FRIEDBERG B L, SIGL J C: Clonidine premedication decreases Propofol consumption during bispectral index (BIS) monitored propofol-ketamine technique for office-based surgery. *Dermatol Surg* 26: 848–852 (2000)
- FUJIMURA A, EBHARA A, OHASHI K, SHIGA T, KUMAGAI Y, NAKASHIMA H, KOTEGAWA T: Comparison of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of oral (Catapres) and transder-

- mal (M-5041T) clonidine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 34: 260–265 (1994)
- GAIN P: Facial anesthetic blocks in the treatment of acute pain during ophthalmic zoster. *J Fr Ophtalmol* 26: 7–14 (2003)
- GROSS J B, BAILEY P L, CONNIS R T, COTÉ C J, DAVIS F G, EPSTEIN B S, GILBERTSON L, NICKINOVICH D G, ZERWAS J M, ZUCCARO G: Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 96: 1004–1017 (2002)
- KHAN Z P, FERGUSON C N, JONES R M: Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54: 146–165 (1999)
- JEFFS S A, HALL J E, MORRIS S: Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 89: 424–427 (2002)
- MURAI T: Effects of clonidine on intravenous sedation with midazolam. *Anesth Prog* 42: 135–138 (1995)
- ODDBY-MUHRBECK E, EKSBORG S, BERGENDAHL HT, MUHRBECK O, LONNQVIST P A: Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology* 96: 1109–1114 (2002)
- RICHARD V, TANNER F C, TSCHUDI M, LUSCHERT F: Different activation of L-arginine pathway by bradykinin, serotonin, and clonidine in coronary arteries. *Am J Physiol* 259: H1433–1439 (1990)
- TRANQUILLI W J, BENSON G J: Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22: 289–293 (1992)
- WEINDLER J, RIPPA A, KIEFER T, BURG A, RUPRECHT K W: 0,15 mg Clonidin als orale Prämedikation bei Retrobulbäranästhesie. *Klin Monatsbl Augenheilk* 208: 410–413 (1996)
- YIN Y C, CHOW L H, TSAO C M, CHU C C, TSOU M Y, CHAN K H, TSAI S K: Oral clonidine reduces myocardial ischemia in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Sin* 40: 197–203 (2002)
- ZALUNARDO M P, ZOLLINGER A, SZELLOE P, SPAHN D R, SEIFERT B, PASCH T: Kardiovaskuläre Stressprotektion während der Anästhesieeinleitung. *Anaesthesist* 50: 21–25 (2001)