

Analgesic and sedative effects of clonidine in burn patients

Abbas Ostad-Alipour, M.D.

Mojgan Jamshidi, M.D.

Maryam Jamshidi, M.D.

Aliyeh Zamani, M.D.

Ahmad Tavassoli, M.D.

Farideh Rokhsari, M.D.



ABSTRACT

Background: Non opioid treatments for pain after therapeutic procedures on patients with burns have become popular because of the side effects associated with narcotics. The aim of this study was to evaluate the analgesic and sedative effects of clonidine, an α_2 adrenoceptor agonist in burn patients.

Materials and Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial 100 burn patients were divided in two groups. Case group (n=50) received oral clonidine, 3.3 μ g/kg TDS and controls (n=50) received placebo. Pain severity (VAS), heart rate and systolic blood pressure were recorded after clonidine administration. Statistical analysis was done by means of analysis variance, Chi-square and T-test.

Results: 50 patients (mean age 28.96 \pm 10 years) in case group, and 50 patients (mean age 27.60 \pm 11.4 years) in control group were studied. VAS pain scores and heart rate in the clonidine group were significantly lower than control group ($p < 0.0001$, $p < 0.02$). There were no significant difference in systolic blood pressure between two groups in first and second day but in third day the systolic blood pressure in clonidine group, was lower than controls significantly ($p = 0.002$).

Conclusion: This study demonstrates that the topical use of oral clonidine affects the hemodynamic response to pain in burn patients.

Key words: Clonidine, Analgesia, Sedation, Burns.

اثرات ضد دردی و آرام بخش کلونیدین در بیماران دچار سوختگی

دکتر عباس استادعلیپور

متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر مرگان جمشیدی

پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر مریم جمشیدی

متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر عالیہ زمانی

متخصص بیهوشی، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر احمد اشرفی نویلی

متخصص جراحی پلاستیک، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دکتر مازیار مقصودلو

متخصص بیهوشی، استاد یار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

فریده رخساری

سرپرستار بخش مراقبت های ویژه

چکیده

سابقه و هدف: امروزه استفاده از داروهای غیر مخدر در بیماران سوختگی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کلونیدین یک آگونیست گیرنده آلفا-۲ است که می‌تواند در کاهش درد ناشی از سوختگی مورد استفاده قرار گیرد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد دردی و آرام‌بخش کلونیدین خوراکی در بیماران سوختگی بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور، بر روی ۱۰۰ بیمار دچار سوختگی انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مورد (۵۰ نفر) و شاهد (۵۰) تقسیم شدند. برای گروه مورد، کلونیدین خوراکی با دوز ۰/۱ در روز اول و ۲/۳ میکروگرم / کیلوگرم سه بار در روز از روز دوم و برای گروه شاهد، دارونما به مدت ۳ روز تجویز شد. شدت درد (براساس معیار بصری سنجش درد)، تعداد ضربان قلب و فشار خون سیستولیک قبل از تجویز، یک ساعت بعد از تجویز کلونیدین و شدت درد حین دبریدمان در روزهای اول، دوم و سوم اندازه‌گیری شد. دو گروه با استفاده از تست‌های آماری کای دو و تست تی^۲ مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه مورد ۵ بیمار با میانگین سنی $28/96 \pm 10$ سال و در گروه شاهد نیز ۵۰ بیمار با میانگین سنی $27/60 \pm 11/4$ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. میزان شدت درد و ضربان قلب در گروه کلونیدین به صورت معنی‌داری از گروه شاهد پائین‌تر بود (به ترتیب $p < 0/001$ و $p < 0/02$). دو گروه از نظر فشار خون سیستولیک در روزهای اول و دوم تفاوت آماری معنی‌داری با هم نداشتند اما در روز سوم فشار خون گروه مورد پائین‌تر از گروه شاهد بود ($p = 0/002$).

نتیجه‌گیری: کلونیدین در کاهش فعالیت بیش از حد سمپاتیک و درد بیماران سوختگی مؤثر بوده و می‌تواند به عنوان یک داروی غیر مخدر در درمان این بیماران به‌کار رود.

کل واژگان: کلونیدین، آرام‌بخشی، بی‌دردی، سوختگی.

مقدمه

یکی از بزرگ‌ترین مشکلات بیماران دچار سوختگی درد شدید در طی انجام اقدامات درمانی است.^(۱) در این بیماران عدم کنترل کافی درد می‌تواند موجب بروز اختلالات روحی و روانی در بیمار گردد.^(۲) فعالیت زیاد سیستم عصبی سمپاتیک ناشی از سوختگی سبب اثراتی روی قلب و عروق (شامل: هیپرکوآگولاسیون ناشی از

کاهش فعالیت فیبرینولیز، افزایش ضربان قلب، فشار خون، برون‌ده قلبی و مصرف اکسیژن و باعث مرگ و میر و عوارضی از جمله آنژین صدری ناپایدار، ترومبوز عروق کرونر، ایسکمی میوکارد بعد از جراحی و بیهوشی) می‌شود.^(۳)

1. Visual Analogue Scale
2. t-test

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۱۰۰ نفر از بیماران سوختگی در کلاس ۱ و ۲ ASA^۱ در بیمارستان سوانح و سوختگی زارع ساری در سال‌های ۸۴-۸۳ انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه مورد (۵۰ نفر) و شاهد (۵۰ نفر) قرار گرفتند و دو گروه از نظر سن، جنس و درصد سوختگی همانندسازی شدند. کلیه مراحل تحقیق به تأیید کمیته اخلاق در پزشکی رسید و بیماران با رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. همه بیماران در محدوده سنی ۶۴-۱۴ سال قرار داشتند و دچار حداکثر ۳۰٪ سوختگی در سطح بدن شده بودند. کلیه بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید سیستمیک (از جمله نارسایی کلیه، مشکلات قلبی عروقی و سپسیس)، اعتیاد به مواد مخدر و نیز زنان حامله از مطالعه حذف شدند.

ابتدا برای کلیه بیماران مایع‌درمانی استاندارد تجویز شد. سپس به بیماران گروه مورد تست دوز کلونیدین ۰/۱ میلی‌گرم خوراکی تجویز و پس از یک ساعت، فشار خون اندازه‌گیری شد. در صورت عدم افت فشار خون (بیش از ۲۰٪) نسبت به فشار خون پایه، دوزهای بعدی ۰/۱ میلی‌گرم خوراکی، سه بار در روز تجویز شد. از روز دوم قرص کلونیدین (۰/۲ میلی‌گرمی، ساخت کارخانه تولیدارو) با دوز ۳/۳ میکروگرم/کیلوگرم سه بار در روز به مدت سه روز داده شد و به گروه شاهد قرص دارونما (تهیه شده در دانشکده داروسازی) که از نظر ظاهر کاملاً شبیه قرص‌های کلونیدین بود، با همان دوز داده شد. بعد از تجویز کلونیدین در صورتی که بیمار دچار افت فشار خون بیش از ۲۰٪ نسبت به مقدار پایه می‌شد، کلونیدین قطع می‌شد و اقدامات درمانی برای افزایش فشار خون صورت می‌گرفت و بیمار از مطالعه حذف می‌شد و در صورت عدم افت فشار خون دارو تا سه روز ادامه

در حدود ۵۲٪ از بیماران دچار سوختگی با وجود دریافت داروهای مسکن باز هم درد هنگام دبریدمان را ذکر می‌کنند که ۸۴٪ آن را دردهای شدید تشکیل می‌دهد.^(۹) آستانه تحمل درد در بیماران مختلف تحت تأثیر عوامل مختلفی از قبیل روحیه بیمار، نژاد، وضعیت اقتصادی اجتماعی، تجربه قبلی در زندگی و عوامل حمایت‌کننده از بیمار قرار دارد. اندازه و عمق سوختگی نیز ممکن است بر شدت درد بیمار مؤثر باشد.^(۱۰)

ایجاد حالت آرام‌بخشی و بی‌دردی کافی در بیمار می‌تواند از بسیاری از واکنش‌های ناشی از استرس مانند هیپرمتابولیسم، احتباس آب و سدیم، افزایش فشار خون، تاکی‌کاردی و تأخیر در بهبود زخم جلوگیری کند.^(۵-۸) از طرف دیگر ایجاد حالت آرام‌بخشی عمیق برای بیمار می‌تواند موجب عوارض نامطلوبی از قبیل افزایش خطر پنومونی، ترومبوز عروقی و افت فشار خون گردد.^(۹-۱۱)

کلونیدین یک آگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ است که اخیراً برای ایجاد حالت آرام‌بخشی و بی‌دردی مورد استفاده قرار می‌گیرد.^(۱۲-۱۴) این دارو برخلاف سایر داروهای ضد درد، مانند مخدرها، عوارض جانبی ناچیزی دارد و تنها ممکن است در موارد کمی موجب برادی‌کاردی و یا افت فشار خون گردد.^(۱۵ و ۱۶) از طرفی میزان دوز مخدر مصرفی را کاهش می‌دهد.^(۱۷) کلونیدین از آنجا که عوارض تنفسی به همراه ندارد^(۱۸) و سبب کاهش فعالیت بیش از حد سیستم عصبی سمپاتیك (از جمله تاکی‌کاردی و هیپرتانسیون) ناشی از سوختگی و استفاده از داروی ترکیبی کوکتل می‌شود^(۱۹-۲۱) امروزه استفاده از آن در موارد بعد از عمل جراحی، بخش مراقبت‌های ویژه و سوختگی‌ها بسیار رواج یافته است.^(۲۳) این مطالعه به منظور بررسی تأثیر کلونیدین در کاهش درد پس از سوختگی انجام گرفته است.

1. American Society of Anesthesiologists

درصد سوختگی در گروه مورد $20/76 \pm 4/6$ درصد و در گروه شاهد $22/70 \pm 10/7$ درصد بود که اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند (جدول شماره ۱).

میانگین شدت درد (بر اساس معیار بصری سنجش درد) در گروه مورد در روز اول $7/02 \pm 2/7$ و در گروه شاهد $9/22 \pm 0/6$ ($p=0/0001$) و در روز دوم در گروه مورد $6/46 \pm 0/81$ و در گروه شاهد $1/78 \pm 2/1$ ($p=0/0001$) و در روز سوم در گروه مورد $6/24 \pm 0/8$ و در گروه شاهد $1/34 \pm 2/01$ ($p=0/0001$) بود. همچنین در گروه مورد میزان درد براساس معیار بصری سنجش درد به تدریج به‌طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت (نمودار شماره ۱).

شدت درد حین دبریدمان (براساس معیار بصری سنجش درد) نیز در همه روزها در گروه مورد به‌طور معنی‌داری از گروه شاهد پایین‌تر بود ($p=0/0001$). میانگین تعداد ضربان قلب نیز در روزهای اول و دوم و سوم در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود (به ترتیب $p=0/02$ و $p=0/001$ و $p=0/001$). میانگین فشار خون سیستولیک در روزهای اول و دوم در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری با هم نداشت ولی در روز سوم در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ($p=0/002$) (جدول شماره ۲). تعداد دوزهای درخواستی داروی کوکتل از سوی بیماران در گروه مورد به صورت بارزی کمتر از گروه

می‌یافت. به هر دو گروه از بیماران در صورت وجود درد و درخواست بیمار داروی ترکیبی کوکتل (۱۰۰ میلی‌گرم پتیدین + ۱۰۰ میلی‌گرم پرومتازین + ۱۰۰ میلی‌گرم کسلروپرومازین + ۱۴ سی‌سی آب مقطر) به میزان ۳ سی‌سی در هر دوز داده می‌شد.

قبل از تجویز و یک ساعت پس از تجویز دارو و در زمان دبریدمان در روزهای اول و دوم و سوم میزان شدت درد (توسط درجه‌بندی معیار بصری سنجش درد)، فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب بیماران چک و ثبت می‌شد. در پایان درمان، دوز کلونیدین به تدریج کاهش داده و قطع می‌گردید. لازم به یادآوری است که پزشک، بیمار و پرستار از گروهی که بیمار به آن تعلق داشت اطلاعی نداشتند. کلیه متغیرها در دو گروه با استفاده از نرم‌افزار SPSS و تست‌های آماری تی و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج در سطح $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی می‌گردید.

یافته‌ها

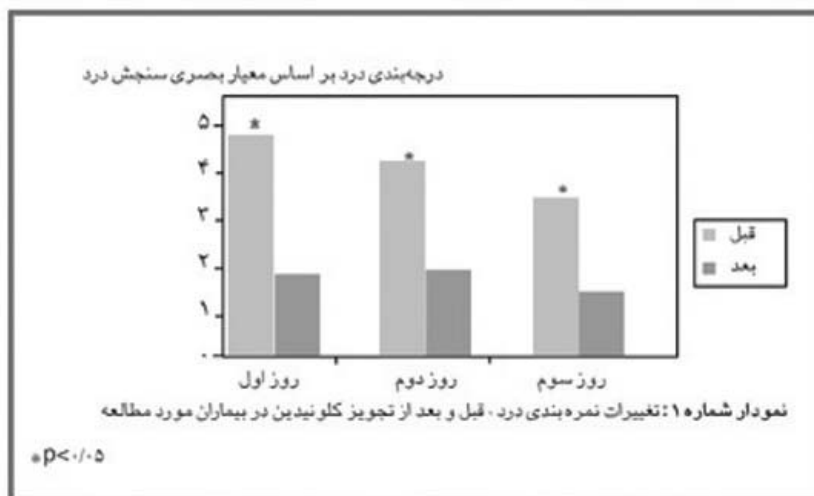
۵۰ بیمار در گروه مورد (شامل ۲۲ زن و ۲۸ مرد با میانگین سنی $28/96 \pm 10$ سال) و ۵۰ بیمار در گروه شاهد (شامل ۱۷ زن و ۳۳ مرد با میانگین سنی $27/60 \pm 11/4$ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. میانگین

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران تحت مطالعه

متغیر	کلونیدین (تعداد = ۵۰)	دارونما (تعداد = ۵۰)	p-value
سن (سال)	$28/96 \pm 10$	$27/60 \pm 11/4$	از نظر آماری معنی‌دار نیست
جنس (زن / مرد)	۲۸ / ۲۲	۳۳ / ۱۷	از نظر آماری معنی‌دار نیست
درصد سوختگی	$20/76 \pm 4/6$	$22/70 \pm 10/7$	از نظر آماری معنی‌دار نیست

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد مطالعه بعد از تجویز کلونیدین

متغیر	روز اول	روز دوم	روز سوم
درجه بندی درد بعد از تجویز دارو (VAS)			
کلونیدین	۰۶/۷۰ ± ۰/۸	۰۱/۷۸ ± ۲/۱	۰۱/۳۴ ± ۲/۰۱
دارونما	۱/۶۸ ± ۱/۹	۶/۴۶ ± ۰/۸۱	۶/۲۴ ± ۰/۸
درجه بندی درد حین دبریدمان (VAS)			
کلونیدین	۰۷/۰۲ ± ۲/۷	۰۶/۲۰ ± ۳/۱	۰۴/۳۶ ± ۲/۸
دارونما	۹/۲۲ ± ۰/۶	۹/۱۴ ± ۰/۷	۸/۳۶ ± ۰/۷
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)			
کلونیدین	۱۰۷/۰۸ ± ۲۴/۴	۱۱۰/۴۰ ± ۱۳/۹	۱۱۳/۲۰ ± ۱۲/۶
دارونما	۱۱۳/۱۰ ± ۹/۱	۱۰۸/۷۰ ± ۷/۰	۱۰۶/۸۰ ± ۸/۹
تغییرات نسبی فشار خون سیستولیک (%)			
کلونیدین	۱۳/۱۰ ± ۹/۱	۸/۷۰ ± ۷/۰	۰۶/۸۰ ± ۸/۹
دارونما	۹/۶ ± ۱۵/۵	۱۰/۴ ± ۱۳/۹	۱۳/۲ ± ۱۲/۶
تعداد ضربان قلب (در دقیقه)			
کلونیدین	۰۸۶/۳۲ ± ۱۱/۲	۰۸۴/۱۴ ± ۵/۳	۰۸۳/۲۴ ± ۵/۲
دارونما	۸۲/۴۰ ± ۵/۳	۸۰/۱۲ ± ۶/۳	۷۸/۳۸ ± ۵/۳



خون (عارضه جانبی کلونیدین) حدود ۹/۵٪ برآورد شد که قابل قبول است.

البته با وجود اثرات خوب کلونیدین در کاهش درد، از آنجا که این دارو موجب اتساع عروق می‌گردد، باید در تجویز آن برای بیماران دچار سوختگی مبتلا به کاهش حجم داخل عروقی دقت کرد.

در مطالعه کاربیا^۱ و همکاران تأثیر کلونیدین بر کاهش درد در یک بیمار دچار سوختگی مورد بررسی قرار گرفت^(۱۴) و مشخص شد که تجویز کلونیدین خوراکی نه تنها در کاهش درد این بیماران مؤثر بود بلکه تأثیر آن در مقایسه با کلونیدین وریدی که در مطالعه تراپیا^۲ و همکاران^(۲۵) گزارش شد بیشتر بوده است. نکته حائز اهمیت مقدار تجویز دارو در بیماران دچار سوختگی است. از آنجا که ممکن است نیمه عمر کلونیدین در بیماران سوختگی به علت احتمال بروز نارسایی کلیه، بیشتر باشد باید از دوزهای پایین‌تر دارو در این بیماران استفاده کرد که اثرات ضد دردی مناسبی نیز ایجاد می‌کند.

در مطالعه ما هیچ موردی از عوارض شدید کلونیدین مانند افت فشار خون بیش از ۲۰٪ مشاهده نشد. از آنجا که ممکن است علائم افزایش فشار خون به صورت جبرانی بعد از قطع دارو ایجاد شود علی‌رغم دوره درمانی کوتاه مدت، بهتر است دوز دارو به تدریج کاهش داده و سپس قطع شود.

نتیجه‌گیری

با وجود اثرات خوب کلونیدین در کاهش درد تاکنون مطالعاتی محدود و اکثراً به صورت گزارش مورد و یا با تعداد نمونه‌های کم در خصوص کلونیدین و تأثیر آن در بیماران دچار سوختگی صورت گرفته و به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتر و بررسی‌های گسترده‌تر در این خصوص لازم است.

شاهد بود به این ترتیب که در روز اول میانگین دفعات درخواست داروی کوکتل در گروه مورد ۱/۹۶±۰/۶ و در گروه شاهد ۲/۷±۰/۶ (p=۰/۰۰۰۱) و در روز دوم در گروه مورد ۱/۵۷±۰/۶ و در گروه شاهد ۲/۱۴±۰/۶ (p=۰/۰۰۰۱) و در روز سوم در گروه مورد ۱/۴۵±۰/۵ و در گروه شاهد ۲±۰/۷ (p=۰/۰۰۰۱) بود.

از طرفی در گروه مورد میانگین شدت درد، فشار خون سیستولیک و ضربان قلب در روزهای دوم و سوم نسبت به روز اول به طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۰۱) (نمودار شماره ۱).

بحث

یکی از مسائل اصلی در درمان بیماران دچار سوختگی کنترل درد بیماران است.^(۲۲) این بیماران معمولاً به دلیل انجام اقدامات درمانی تهاجمی گسترده از قبیل دبریدمان زخم، گرافت پوستی و بانسمان‌های مکرر، از درد شدید رنج می‌برند.^(۱۴)

داروهای انتخابی اصلی برای ایجاد حالت بی‌دردی در بیماران سوختگی مخدرا هستند اما این داروها عوارض متعددی مثل سرکوب سیستم تنفسی، کاهش حرکت روده و ایجاد یبوست، ایجاد می‌کنند که ممکن است میزان مرگ و میر و زمان بستری شدن بیماران را افزایش دهد. به همین دلیل امروزه استفاده از داروهای غیر مخدر همانند کلونیدین در ایجاد آرام‌بخشی و بی‌دردی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کلونیدین یک داروی آلفا-۲ آگونیست دارای اثرات ضد دردی بوده و عوارض بسیار کمتری نسبت به داروهای مخدري دارد.^(۲۳)

در مطالعه حاضر مشخص شد که کلونیدین در مقایسه با دارونما در ایجاد آرام‌بخشی، بی‌دردی و کاهش فعالیت بیش از حد سمپاتیک تأثیر خوبی در بیماران سوختگی داشته و به‌طور قابل توجهی نمره درد را کاهش می‌دهد. در مطالعه لیسونز^۱ و همکاران، تأثیر کلونیدین داخل وریدی بر روی درد ناشی از سوختگی در یک کودک مورد مطالعه قرار گرفت که مشخص شد اثر بسزایی در کاهش درد ایجاد کرده و نیاز به داروهای مخدر را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.^(۲۴) در این پژوهش افت فشار

1. Lyons
2. Kariya
3. Tryba

REFERENCES

1. Choiniere M, Melzack R, Rondeau J, et al. The pain of burns: characteristics and correlates. *J Trauma* 1989; 29(11):1531-1539.
2. Jellish WS, Gamelli RL, Furry PA, McGill VL, Fluder EM. Effect of Topical Local Anesthetic Application to Skin Harvest Sites for Pain Management in Burn Patients Undergoing Skin-Grafting Procedures. *Annals of Surgery* 1999; 229(1): 115-120.
3. Liuss, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82(6): 1474-1506.
4. Ashburn MA. Burn pain: the management of procedure-related pain. *J Burn Care Rehab* 1995; 16(3):365-371.
5. Koepke JP. Effect of environmental stress on neural control of renal function. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15:83-87.
6. Bonica JJ. Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1987; 85:1-16.
7. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1539-1554.
8. Martin J, Parsch A, Franck M, Wemecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care* 2005; 9(2): 117-123.
9. Burns AM, Shelly MP, Park GR. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992; 43:507-515.
10. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541-548.
11. Durbin CG Jr. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz.* 1994; 2: 64- 74.
12. Homma M, Sumiya K, Kambayashi Y, Inomata S, Kohda Y. Assessment of Clonidine Orally Disintegrating Tablet for Pre-anesthetic Medication in Pediatric Surgery. *Bio Pharm Bull* 2006; 29(2): 321-323.
13. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Plukwa F, Saada M. Effect of epidural Clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in post operative patients. *Anesthesiology* 1991; 75: 420-5.
14. Kariya N, Shindoh M, Nishi S, Yukioka H, Asada A. Oral Clonidine for sedation and analgesia in a burn patient. *J Clin Anesth* 1998; 10: 514-517.
15. Bernard JM, Ottmar K, Bonnet F. Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient- controlled analgesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 706-12.
16. Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TO, Amin D. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-80.
17. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
18. Spaulding TC, Fieldings, Venaferoj, Harbans LAL. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979 ; 58 : 19-25.
19. Bohrer H, Bach A, Layer M, Werning P. Clonidine as a sedative adjunct in intensive care. *Intensive Care Med* 1990; 16 : 265-6.
20. Sutton DN, Tremlett MR, Woodcock TE, Nielsen MS. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the use of magnesium sulfate and clonidine. *Intensive Care Med* 1990; 16: 75-80.
21. IP Yan PC, Forbes A, Kax WJ. Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1992; 68 : 106-8.
22. Latarjet J, Choiniere M. Pain in burn patients. *Burn* 1995; 21: 344-8.
23. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2, adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581- 605.
24. Lyons B, Casey W, Doherty P, McHugh M, Moore KP. Pain relief with low-dose intravenous clonidine in a child with severe burns. *Intensive Care Med* 1996; 22: 249-51.
25. Tryba M, Kulka PJ. Critical care pharmacotherapy. A review. *Drugs* 1993; 45: 338-52.