

## INFORMATION KOMPAKT

$\alpha$ -Rezeptoragonisten in Anästhesie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 09.10.2019

### AUTOREN

OÄ Dr. Margit Rosenzopf  
Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar

margit.rosenzopf@kabeg.at

### INSTITUTION

Abteilung für Anästhesie und  
Intensivmedizin  
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee  
Feschnigstraße 11  
9020 Klagenfurt

### GUTACHTER:

Prof. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

**GÜLTIGKEIT:** bis 09.10.2023

## $\alpha$ Adrenorezeptoragonisten

**Clonidin** ist ein gemischter  $\alpha_1$ -, überwiegender  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonist mit zentraler und geringerer ausgeprägter peripherer Stimulation der postsynaptischen  $\alpha$  Rezeptoren. Durch die zentral gehemmte Freisetzung von NA sinkt, bei intakten Efferenzen, der Sympathikotonus. In der Folge sinken sowohl das HZV als auch, durch den reduzierten peripheren Gefäßwiderstand, der Blutdruck. Clonidin hat ein  **$\alpha_1/\alpha_2$ - Rezeptorselektivität von 1/200**. Es ist im Einsatz als Antihypertensivum in den Hintergrund getreten, aber wegen anderer Wirkungen in Verwendung.

**Dexmedetomidin** ist das pharmakologisch aktive, rechtsdrehende Enantiomer des Razemats Medetomidin und ein selektiver  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonist. Das linksdrehende Enantiomer Levomedetomidin ist inaktiv. Ebenso wird die Freisetzung von Noradrenalin in den sympathischen Nervenendigungen reduziert. Sedierung wird durch eine verminderte

Aktivität im Locus coeruleus, dem vorherrschenden noradrenergen Nucleus im Hirnstamm vermittelt. Dexmedetomidin hat ein  **$\alpha 1/\alpha 2$ - Rezeptorselektivität von 1/1600**.

- **Beide Substanzen** haben dosisabhängig analgetische, anxiolytische, sedierende sowie blutdrucksenkende Wirkung und wegen pharmakodynamischer WW im kombinierten Einsatz eine Anästhetika/Analgetika sparende Wirkung.
- Sie werden in der Therapie von Alkohol- und Opiatentzug eingesetzt.

Kardiovaskuläre Auswirkungen: dosisabhängig.

Niedrigere Dosen: die zentralen Wirkungen dominieren. Bradykardie und Blutdruckabfall.

Höhere Dosen: die periphere Vasokonstriktion überwiegt. Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks, bei Weiterbestehen der bradykarisierenden Wirkung. **Daher sind initiale Bolusgaben zu vermeiden!**

#### Kontraindikationen:

- ☛ vorbestehende Bradycardie, cardiale Erregungsleitungsstörung: sick sinus, ab AV Block II, *Dexmedetomidin* ist bei Patienten mit höhergradiger Reizleitungsstörung (s.o.), unkontrollierter Hypotonie und bei Schlaganfall kontraindiziert.
- ☛ endogene Depression
- ☛ GFR < 30 ml/min: kein *Clonidin*. *Dexmedetomidin*: keine Dosisadaptierung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig.
- ☛ Bei Frauen *im gebärfähigen Alter (ohne Kontrazeption)*, während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Anwendung *nicht empfohlen*, da sich in tierexperimentellen Studien eine **Reproduktionstoxizität** gezeigt hat und Dexmedetomidin oder seine Metaboliten in die Rattenmilch übergehen.

#### Nebenwirkungen:

- Sedierung/ Benommenheit, Hypotonie, orthostat. Dysregulation, Mundtrockenheit v.a. zu Therapiebeginn, Übelkeit – Erbrechen, Obstipation, Schmerzen in den Speicheldrüsen, erektile Dysfunktion.
- Durch den dosierungsabhängigen sedierenden Effekt der  $\alpha$ -Rezeptoragonisten können sowohl Opioide als auch Benzodiazepine und andere Sedativa eingespart werden.

#### Analgetische Wirkung von Clonidin:

- Periphere u/o zentrale Suppression der Freisetzung sympathischer Transmitter [1]
- Präsynaptische Hemmung nozizeptiver Afferenzen

- Postsynaptische Hemmung von Neuronen im Rückenmark [2], [3]
- Verstärkung od. Hemmung schmerzmodulierender Systeme im Hirnstamm [4]
- Verstärkung der analgetische Wirkung von Opiaten durch kombinierte Anwendung sei es i.v., intrathekal, [5], [6], [1], [7], [8], [9], bei periph. Blockaden oder p.o.

### Dosierung Clonidin:

#### **Oral** Tabletten a 150µg:

- 2-5µg/kg max 120 min präop. zur Anxiolyse.
- Im Entzug max. 1200µg auf 3-4 Tagesdosen aufgeteilt

#### **Ampullen** a 150 µg:

- **i.v. Gabe:** Monitoring ist Voraussetzung. Bei einem i.v. Bolus ist, durch die Stimulation der peripheren Rezeptoren ein passagerer Blutdruckanstieg einzukalkulieren und die Substanz daher langsam und stark verdünnt, entweder als Kurzinfusion oder in 10 ml NaCl 0,9% gelöst, über einen Zeitraum von 10 min zu verabreichen.
- Präoperative Anxiolyse und gleichzeitige PONV Prophylaxe 2µg/kg auf 10 ml NaCl 0,9%
- Eine optimale postoperative Analgesierung mit Clonidin wird mit 3µg/kg als Bolus und derselben Dosis als Perfusor mit 0,3µg/kg/h ohne sedierende und kreislaufdeprimierende NW erreicht [12]
- **epidurale Gabe:** bei neuropathischen Schmerzen, üblicherweise kombiniert mit einem Opioid und/oder einem Lokalanästhetikum, Dosis zwischen 150 und 300 µg (max 1mg)/24 h [8]
- **intrathekale Gabe:** Tagesdosis: 15-30 µg.
- Gefahr einer erheblichen Reboundhypertonie: ist bei abruptem Absetzen/Pumpenausfall, vor allem bei gleichzeitiger Therapie mit β Blockern, unbedingt einzukalkulieren.
- Bei Querschnittverletzten wird Clonidin als Zusatz bei bereits hochdosiertem Baclofen zur Linderung der Spastik eingesetzt.[13], [14]
- **Verlängerte periphere analgetische Wirkung in der Kombination mit LA:**
- Clonidin: Intraartikulär 150 µg
- Clonidin: Zusatz bei Plexusblockade 0,5-1µg/kg [15], [16]
- Clonidin: Zusatz SPA max. 50 µg, epidural 0,75 µg/kg

### Dosierung Dexmedetomidin, 100 µg/ml:

- **Keine Bolusgaben.**

- Dosierung schrittweise von 0.2 bis 1.4 µg/kg/h anpassen, um die angestrebte Sedierungstiefe zwischen RASS 0 und -3 ohne NW zu erreichen.
- Durchschnittlich 0.5-0.7 µg/kg/h Wirkungs-NW abhängig, maximal 1.4 µg/kg/h.
- Bei bereits intubierten und sedierten Patientinnen kann mit einer initialen Infusionsgeschwindigkeit von 0.7 µg/kg/h begonnen werden. Pharmakodynamische WW (Blutdruckabfall, Bradykardie, Sedierung) einkalkulieren.
- **Amnestischer Effekt:** dosisabhängig. Die Maximaldosis von 1.4 µg/kg/h sollte nicht überschritten werden.
- **Verlängerte periphere analgetische Wirkung in der Kombination mit LA:**
- Zusatz bei Plexusblockade: *Dexmedetomidin* 0,75 µg/kg [15], [16]

- 
1. Quan DB, Wandres DL, Schroeder DJ. Clonidine in pain management. *Ann Pharmacother.* 1993 Mar;27(3):p. 313-315.
  2. Yaksh Tony L. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing, [Pharmacology Biochemistry and Behavior](#) 1985 May; 22 (5); p 845-858
  3. Martin C. Michel, Paul A. Insel . Are there multiple imidazoline binding sites? *Trends in Pharmacological Science.* – Sept.1989; 10 (9): p. 342-344
  4. B. Bie, H. L. Fields, J. T. Williams and Z. Z. Pan. Roles of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -Adrenoceptors in the Nucleus Raphe Magnus in Opioid Analgesia and Opioid Abstinence-Induced Hyperalgesia. *Journal of Neuroscience*, 27 August 2003, 23 (21) p. 7950-7957
  5. [Aloka Samantaray](#), [Mangu Hanumantha Rao](#), and [Abha Chandra](#). The effect on post-operative pain of intravenous clonidine given before induction of anaesthesia. [Indian J Anaesth.](#) 2012 Jul-Aug; 56(4): 359–364.
  6. E. Engelman, C. Marsala. Efficacy of adding clonidine to intrathecal morphine in acute postoperative pain: meta-analysis *British Journal of Anaesthesia*, 110 (1), 1 January 2013, p. 21–27
  7. Glynn, Chris; Dawson, David; Sanders, Rosemary. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *PAIN*: [Aug.1988](#); 34(2): 123-128.
  8. [Ackerman LL](#), [Follett KA](#), [Rosenquist RWJ](#). Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. [Pain Symptom Manage.](#) 2003 Jul;26(1):668-77.
  9. J.C.D. Wells, P.A.J. Hardy. Epidural Clonidine. *The Lancet.* [329 \(8524\)](#), 10 January 1987, p.108
  10. J.-M. Malinovsky, M. Malinge, J.-Y. Lepage, M. Pinaud. Sedation caused by clonidine in patients with spinal cord injury. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 90 (6) 1 June 2003, p. 742–745,
  11. [Ghanshyam Yadav](#), [Biranchi Narayan Pratihary](#), [Gaurav Jain](#), [Anil Kumar Paswan](#), [Lal Dhar Mishra](#). A prospective, randomized, double blind and placebo-control study comparing the additive effect of oral midazolam and clonidine for postoperative nausea and vomiting prophylaxis in granisetron premedicated patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journ. Of Anaesthesiology Clinical Pharmacol.* 2013 ,29 (1) p. 61-65
  12. [Marinangeli F](#), [Ciccozzi A](#), [Donatelli F](#), [Di Pietro A](#), [Iovinelli G](#), [Rawal N](#), [Paladini A](#), [Varrassi G](#). Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. [Eur J Pain.](#) 2002;6(1):35-42.
  13. Weingarden SI, [Belen JG](#). Clonidine transdermal system for treatment of spasticity in spinal cord injury. [Arch Phys Med Rehabil.](#) 1992 Sep;73(9):876-7.
  14. [Yablon SA](#), [Sipski ML](#). **Effect of transdermal clonidine on spinal spasticity. A case series.** [Am J Phys Med Rehabil.](#) 1993 Jun;72(3):154-7.
  15. [Amany S. Ammar](#), [Khaled M. Mahmoud](#) Ultrasound-guided single injection infraclavicular brachial plexus block using bupivacaine alone or combined with dexmedetomidine for pain control in upper limb surgery: A prospective randomized controlled trial [Saudi J Anaesth.](#) 2012 Apr-Jun; 6(2): 109–114.
  16. [Abdallah FW](#), [Brull R](#). Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. [Br J Anaesth.](#) 2013 Jun;110(6):915-25