

大韓再活醫學會誌：第 23 卷 第 6 號
J. of Korean Acad. of Rehab. Med.
Vol. 23, No. 6, December, 1999

척수손상 환자의 경직에 대한 Clonidine의 효과

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학 연구소

신지철 · 박창일 · 김덕용 · 윤태준
김용균 · 서정훈 · 최용석

= Abstract =

Effect of Clonidine on Spasticity in Patients with Spinal Cord Injury

Ji Cheol Shin, M.D., Chang Il Park, M.D., Deog Young Kim, M.D., Tae Jun Yoon, M.D.
Yong Kyun Kim, M.D., Cheong Hoon Seo, M.D. and Young Seok Choi, M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute of Rehabilitation
Yonsei University College of Medicine*

Objective: Spasticity has been reported to be one of the common complications in patients with spinal cord injury. The purposes of this study were to investigate the proper dosage, the therapeutic and undesirable effects of clonidine with combined used of baclofen for the management of spasticity.

Method: A prospective study was performed for 17 patients with spinal cord injury who did not improve spasticity with 80 mg baclofen administration. The degree of spasticity was assessed in the more-affected knee by modified Ashworth scale, pendulum test at pre-treatment and at 7 days after receiving clonidine. We also investigated the complications and subjective satisfaction.

Results: Seven of 13 patients with spinal cord injury showed subjective improvement in spasticity. We found significant improvement in the relaxation index by pendulum test after administration of more than 0.3 mg of clonidine. There was no significant difference between the subgroups depending on the extent of spinal cord injury. We didn't find any serious complication in adjuvant clonidine therapy.

Conclusion: Adjuvant clonidine therapy can be effective in spasticity of spinal cord injured patients without serious complication.

Key Words: Spasticity, Spinal cord injury, Clonidine, Pendulum test

접수일: 1999년 9월 15일, 게재승인일: 1999년 11월 10일
교신저자: 윤태준

서 론

척수손상 환자의 재활치료를 시 문제점 중에 손상 부위 이하의 경직은 통증 및 일상 생활 수행이나 재활 치료에 불편함을 초래하게 된다.¹⁾ 경직 치료 방법으로는 약물요법, 물리치료, 화학적 신경 차단 및 운동점 차단요법, 보툴리눔 독소 주사법, 수술적 요법 등이 있다.¹⁾ 약물요법으로는 baclofen, diazepam, dantrolene sodium 등이 유용하게 사용되고 있다. Baclofen은 척수손상환자에게 매우 유용하게 사용할 수 있는 약물이지만 Rice¹⁶⁾의 보고와 같이 최대용량의 baclofen에 의하여도 조절되지 않는 경우가 있어, 안전하게 사용할 수 있는 보조 약물(adjutant drug)의 필요성이 대두되고 있다.

Clonidine은 α_2 교감신경 길항제로 작용되는 약물로서 과거에 고혈압이나 마약 금단증상에 흔히 사용하던 약물이다.^{1,5,10,22)} 1982년 Tuckman등¹⁹⁾은 clonidine을 처음으로 경직에 이용하여, 중등도 이상의 경직으로 장애를 받는 2명의 척수손상 환자에게 clonidine을 투여하였을 때 경직이 감소되었다고 보고하였다. 그러나 1986년 Donovan등⁵⁾에 의하면 clonidine은 사지마비환자에서 더욱 효과가 있으며 부작용으로 기립성 저혈압, 현기증, 어지러움과 불면증이 발생할 수 있다고 하여 제한점이 있음을 보고하였다.

이에 본 연구는 baclofen 최대용량인 80 mg을 투여해도 효과적인 경직의 감소를 보이지 않는 척수손상환자를 대상으로 clonidine을 병용하였을 때 효과가 있는지, 효과가 있다면 경직을 감소시키는 유용

한 용량은 얼마인지 알아보고, 또한 병용요법으로 발생하는 부작용에 대해 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

본 연구는 1997년 7월부터 1998년 7월까지 1년간 연세대학교 세브란스병원 재활의학과에서 입원치료를 받은 척수손상 환자 중 baclofen을 80 mg까지 증량하여도 경직으로 인하여 일상 생활 동작 수행에 지장을 호소하는 17명을 대상으로 하였다. 이들의 성별은 남자가 15명이었고, 여자가 2명이었으며, 평균연령은 39세이고, 사지마비환자가 11명, 하지마비환자가 6명이었다. 대상군은 기립성 저혈압이 없고, 요로 감염, 요로 결석, 욕창, 분변 매복(fecal impaction), 조갑 함입(ingrowing nail) 등의 경직 영향 요소가 없으면서 간 기능검사서 정상소견을 보인 환자를 대상으로 하였고, clonidine 병용투여 1주일 전에 baclofen을 제외한 diazepam 등의 항 경직성 약물 투여할 경우에 이를 중단하여 간섭인자를 최대한 배제하였다.

2) 연구방법

대상군은 baclofen을 80 mg으로 일정하게 투여하면서 병용요법으로 clonidine (Catapres®, Boehringer Ingelheim Korea)의 초기용량을 0.075 mg으로 7일간 투여한 후 하지 경직의 변화를 측정하였고, 매주마다 0.075 mg씩 증량 투여하여 0.3 mg까지 증량하였다. 가장 흔한 부작용으로 알려진 저혈압 여부를 판

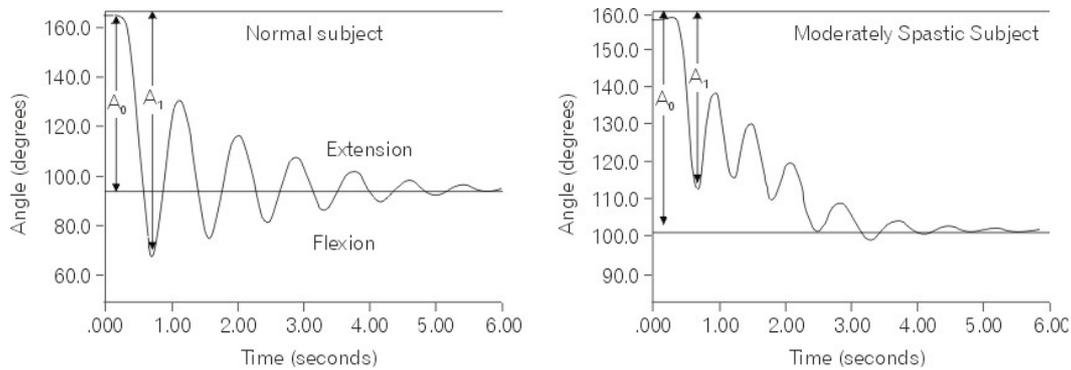


Fig. 1. Pendulum test for spastic hypertonia used to assess spastic hypertonia of quadriceps and hamstring muscle groups.

찰하기 위해, 증량 전후로 5일간 아침 8시와 기립성 저혈압 증상이 의심될 때 혈압을 측정하여 clonidine의 증량에 따른 수축기 및 이완기 혈압평균, 동맥압의 변화를 조사하였다.

경직의 측정은 널리 사용되고 있는 modified Ashworth scale을 이용하여 측정하였고, 반복측정에도 큰 차이가 없고 손쉽게 측정이 가능한 진자검사를 이용하여 객관적인 경직 정도를 측정하였다.^{8,15)} 진자검사는 양와위에서 양하지 중 경직이 심한 슬관절을 대상으로 최대신전 후 자유 낙하시켜 첫 번째 굴곡 정지까지의 각도(A1)를 진자운동 후 최종각도에 도달할 때까지의 각도(A0)로 나누고 이를 상수 1.64로 나누어 이완계수(A1/A0×1/1.64)를 구하였다(Fig. 1).⁸⁾ 본 연구에서는 투여기간 중 경직의 변화를 동일한 시간대, 동일한 검사자에 의하여 투약전, 초기용량 및 투약 증량 후 7일째에 각각을 비교 분석하였으며, 또한 환자의 주관적 변화를 호전, 다소호전, 변화 없음, 악화됨으로 나누어 경직의 변화를 설문하여 만족도를 조사하였다. 연구기간 중 요로 감염, 요로 결석, 상기도 감염, 욕창, 조갑 함입 등의 외부적 경직변화 요인이나 증상이 있는 경우는 대상군에

서 제외하였다.

통계처리는 대상군에서 clonidine의 증량에 따른 경직 및 평균 동맥압의 변화를 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 분석하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적인 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

결 과

1) 대상군의 일반적 특성

대상군 17명의 연구중에 조갑 함입과 요로 감염으로 경직의 변화가 온 경우가 각각 1명씩, 조기퇴원 1명, 기립성 저혈압이 발생한 1명 등 이상 총 4명은 연구가 불가능하여 연구대상에서 제외하였다(Table 1). 대상군 13명중 성별은 남자 11명, 여자 2명이었으며 평균연령은 38.8세(26~60세)였고, 연령분포는 20대가 4명, 30대 3명, 40대 4명, 50대 이상이 2명이었다. 손상부위별로는 사지마비가 9명(69.2%), 하지마비가 4명(30.8%)이었고, 손상 정도별로 완전마비가 5명(38.5%), 불완전마비가 8명(61.5%)이었다(Table 2).

2) Clonidine의 병용요법에 대한 주관적 만족도

하지 경직증상이 호전되었다고 보고한 경우가 7명(53.8%)이었으며, 다소 호전이 2명(15.4%), 변화 없음이 4명(30.8%)이었고, 증상의 악화를 호소한 환자는 없었다(Fig. 2). 대상군 13명중 9명(69.2%)에서 clonidine의 병용치료에 긍정적인 반응을 보였다.

Table 1. Causes of Withdrawal Cases

Cause	No. of cases
Ingrowing nail	1
Urinary tract infection	1
Early discharge	1
Orthostatic hypotension	1
Total	4

Table 2. Demographic Data of Patients

	No. of cases (%)	
	Tetraplegia	Paraplegia
Complete	3	2
Incomplete	6	2
Total	9 (69.2)	4 (30.8)

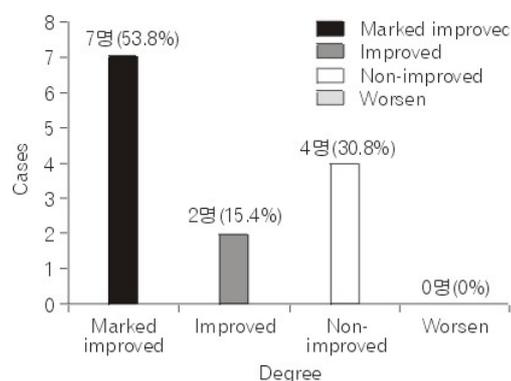


Fig. 2. Distribution of subjective improvement after final dose-up of clonidine. Values are number of cases (%).

3) Clonidine의 증량에 따른 modified Ashworth scale로 측정된 하지 경직의 변화

경직의 변화를 modified Ashworth scale로 측정하여 관찰한 결과 투여전 3.2 grade에서, 0.225 mg 투여시 2.2 grade, 0.3 mg 투여시 1.8 grade로 투여 용량을 올릴수록 경직이 더욱 감소하는 경향을 보였으며, 투여전과 비교하여 0.225 mg이상 투여시 통계학적으로 유의있는 변화를 관찰할 수가 있었다(Fig. 3).

4) Clonidine의 증량에 따른 이완계수로 측정된 하지 경직의 변화

경직의 변화를 이완계수로 측정하여 관찰한 결과 투여전 0.46에서, 0.3 mg 투여시 0.63으로 투여 용량

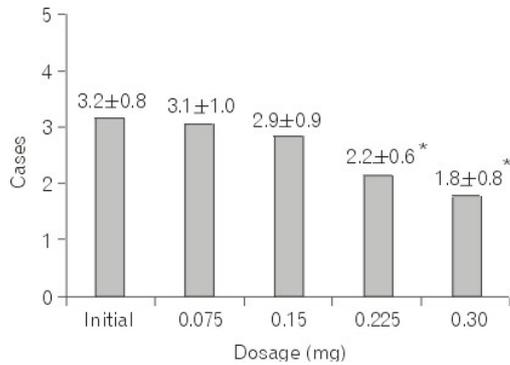


Fig. 3. Changes of modified Ashworth scale according to dosage of clonidine. Values are mean±S.D., *p<0.05.

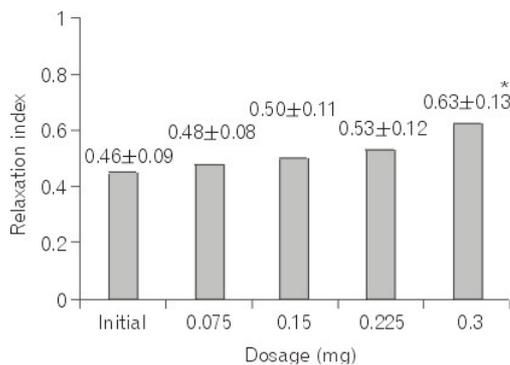


Fig. 4. Changes of relaxation index according to dosage of clonidine. Values are mean±S.D., *p<0.05.

을 올릴수록 이완계수가 호전되는 경향을 보였고, 투여전과 비교하였을 때 0.3 mg 이상 투여시 통계학적으로 유의있는 차이를 보였다(Fig. 4).

5) 척수손상 유형에 따른 clonidine의 병용요법의 효과

사지마비, 하지마비군 모두에서 평균 이완계수의 증가를 관찰할 수 있었으며, 하지마비군은 평균 32.3%의 향상을 보였고, 사지마비군 평균 45.9%의 향상을 보여 사지마비군에서 더욱 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다(Table 3).

6) Clonidine의 증량에 따른 평균 혈압의 변화

투여전, 증량후 5일간 혈압을 측정하여 평균혈압,

Table 3. Changes of Relaxation Index According to Topography after Clonidine Therapy

	Before	After	Degree of improvement*
Tetraplegia	0.4±0.1	0.6±0.2	45.9±40.2
Paraplegia	0.5±0.1	0.6±0.2	32.3±18.7

Values are mean±S.D.

* Degree of improvement=

(Final relaxation index-Initial relaxation index) / Initial relaxation index ×100

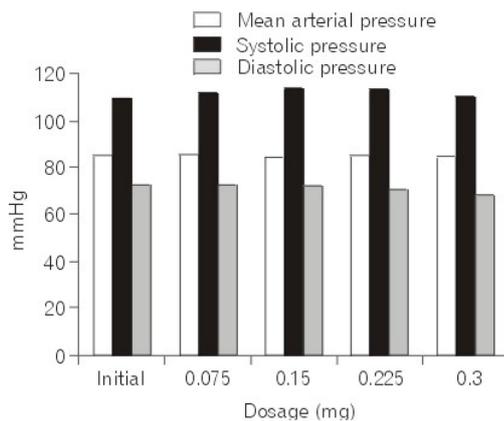


Fig. 5. Influence of clonidine on blood pressure. Values are mean±S.D.

수축기 및 이완기 혈압의 변화를 측정한 결과 투여 전후 및 증량에 따른 통계학적 의의있는 혈압의 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 5). 그러나 투여초기인 0.075 mg 투여 후 1명은 기립성 저혈압으로 연구에서 탈락하였고, 대상군에서 1명은 0.225 mg 투여시 한차례의 기립성 저혈압 증상을 보였으나 증량 후에도 증상이 재 발현되지 않아서 계속하여 병용요법을 실시할 수 있었다.

고 찰

척수손상환자의 손상부위이하에서 흔히 나타나는 경직은 근 긴장도의 증가로 몸통 균형을 잡는데 이로울 수 있으며 골다공증과 심부 정맥 혈전증의 예방 및 심폐기능 향진의 장점도 있으나, 과도한 경직의 증가는 수의적 운동 장애로 기능적 장애와 일상생활 동작 장애를 초래하여 척수손상 환자의 재활치료에 지대한 장애 요소이다.³⁾ 경직치료의 방법 중 항경직성 약물치료는 baclofen, diazepam, dantrolene sodium 등이 효과가 있으며, 물리치료방법으로는 관절운동, 냉요법, 전기 자극요법 및 보조기를 이용할 수 있고, 그밖에도 폐놀 또는 100% 에틸 알코올을 이용한 화학적 신경 차단 및 운동점 차단, 보툴리눔 독소 주사법, 선택적 척추 후근 절제술, 건 절제술과 연장술과 같은 수술적 방법이 있다.^{1,16)} 약물치료는 용이하게 이용할 수 있어 우선적으로 시도된다. 척수손상 환자의 경직에는 척수 부위의 GABA 수용체에 작용하여 시냅스전 축색으로의 흥분성 신경 전달물질의 일종인 glutamate, substance P의 분비를 억제하는 약물인 baclofen을 가장 많이 사용하지만, 최대용량 투여시 중추신경 억제에 의한 부작용을 보일 수 있으며, 최대용량 투여시에도 효과적으로 경직이 감소되지 않는 경우가 있다.^{1,16)} Diazepam은 척수 병변보다는 척수 상부의 병변에 더욱 효과가 있으나, 중추 신경계 부작용으로 인한 진정 작용이 심하며 중독성 경향이 보고되어 있다.¹⁶⁾ Dantrolene sodium은 단지 완전 의존 생활 (bed-ridden state)을 하는 환자에게 진신 이완 목적으로 주로 사용되며, 치명적 부작용인 fetal hepatitis가 약 0.35~0.5%에서 발생할 수 있는 약물로 이용이 제한적이다.¹⁶⁾

본 연구에서 사용한 clonidine은 α_2 교감신경 길항제인 Imidazole 유도체로서, 1983년 Garrett 등이 고혈

압 치료제로 사용하였고, 1981년 Tollefson 등은 마약의 금단증세에 사용하던 약물이다.^{5,10,15)} 항고혈압제에 대한 작용기전은 연수내의 고립로핵(nucleus tractus solitarii)과 외측망상핵(nucleus reticularis lateralis)과 흉부척수신경의 descending inhibitory intermediolateral column의 연결 후 수용체에 작용하여 교감 신경계를 억제하여 혈압을 강하시킨다는 가설이 인정되며, 이로 인한 부교감신경계의 활성화가 보고되었다.^{1,6,10,17,23)}

Naftchi 등¹³⁾은 동물실험에서 척수 손상된 쥐의 척수횡절말단부에서 초기에 norepinephrine과 serotonin의 고갈현상이 나타난 후 7일째부터 정상보다 증가하며, 운동신경의 다른 adrenergic transmitter (예: substance P, TRH)에 의하여도 운동신경의 과흥분현상으로 임상적 경직이 증가된다고 보고하여 α_2 교감신경 길항제가 항경직 작용이 있을 가능성을 제시하였다.

Tremblay와 Bedard^{2,20)}에 의하면 clonidine 투여가 척수횡절말단부에서 serotonin과 TRH에 의한 과흥분을 억제하여 운동신경의 흥분도를 감소시킨다고 하였으며, Maynard 등¹⁰⁾은 감마와 알파 운동신경의 반응도를 억제하여 경직이 조절된다고 하였다. 이밖에 α_2 교감신경 수용체는 척수의 후각내의 교질(substantia gelatinosa)에 있어서 clonidine으로 과도한 구심성 감각전이(sensory transmission)를 억제하여 경직을 감소시킨다고 하였다.^{5,14,21)}

Clonidine의 임상적인 연구로는 Stewart 등¹⁸⁾은 척수손상 환자를 대상으로 0.15 mg 이상의 용량에서 경직이 감소하며 0.3 mg에서 환자의 locomotion pattern이 호전으로 기능적 향상을 보여 0.3 mg을 임상적 치료용량으로 제시하였다. 이러한 경직에 대한 효과는 뇌손상 환자, 다발성 경화증(multiple sclerosis) 환자에서도 clonidine 투여로 증상 호전이 보고된 바 있다.^{4,9)} 본 연구에서도 13명의 척수손상환자를 대상으로 0.3 mg까지 증량 하여 추적 관찰한 결과, 치료 만족도는 호전이 있다는 환자 69%, 호전이 없었던 환자는 31%로 대체로 병용요법에 대한 환자의 만족도는 대체로 높았고, clonidine의 용량에 따라 경직의 조절이 향상되는 양상을 보였는데, modified Ashworth scale로 측정했을 때 0.225 mg 이상에서, 이완계수로 측정할 경우에는 0.3 mg으로 증량할 때 통계학적으로 의의있게 경직 감소를 관찰할 수 있었다.

Donovan 등⁵⁾은 손상유형에 따라 clonidine의 경직조절 효과를 보고하였다. 하지마비환자중 완전마비환자 40%, 불완전마비군 25%에서 경직이 감소하였고, 사지마비환자에서는 완전마비환자 64%, 불완전마비군은 68%로 나타나 사지마비환자에서 더욱 효과가 있었다고 하였다. 본 연구에서는 하지마비환자군과 사지마비환자군의 clonidine 병용요법진과 최대용량을 투여 후 이완계수의 증가정도를 비교한 결과, 하지마비환자에 비해 사지마비 환자에서 이완계수의 향상도가 증가하는 경향을 보였으나, 대상군이 각각 9명, 4명으로 크기가 작아서 통계학적인 고찰은 불가능하여 향후 계속적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Clonidine의 부작용으로 흔히 가벼운 두통, 기립성 저혈압, 구갈, 현기증, 어지러움, 진정작용과 불면증 등이 보고되고 있으며, 또한 α_2 교감신경 수용체가 혈소판에 존재하여 드물게 뇌혈관질환으로 일과성 허혈 발작, 심부 정맥 혈전증이 발생할 수 있고, syncope, 시각이상, 서맥이 발생할 수 있다고 보고되어,^{7,10,14,15,16,17)} 최근에는 피부 도포로 일정한 혈중 농도를 장시간 유지하여 천천히 배설됨으로 과용량 혹은 급격한 투여의 중단으로 인한 부작용을 줄이려는 연구가 시도되고 있다.^{1,22)} 수술 환자에서 경직으로 인한 수술 및 상처 관리의 부작용을 줄이기 위하여 같은 계통의 약물로 단시간동안 효과가 지속되는 tizanidine이 연구되고 있으나, 부작용 면에서 clonidine과 tizanidine을 비교할 때 정상인에서 각각 수축기 혈압(8%/10%) 및 이완기 혈압(19%/13%)의 강하가 비슷한 양상을 보이고 있다.¹²⁾ 수술 후 통증 완화를 위하여 clonidine의 척추강내 투여나 수술전 tizanidine의 복용이 효과가 있다는 보고가 있다.^{11,12)}

약물의 부작용으로 1986년 Maynard 등¹⁰⁾은 12명의 대상군중 7명에서 부작용이 발생되었으며, 이중 3명이 기립성 저혈압이 발생하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 혈압의 변화를 투여전후의 평균혈압, 수축기 및 이완기 혈압으로 저혈압을 발생 여부를 조사하였으나 clonidine의 용량증가에 따른 통계학적으로 유의있는 변화는 없었다. 그러나 1명은 0.075 mg으로 병용투여 후 기립성 저혈압이 발생하여 연구를 계속 진행하지 못하였고, 다른 1명의 환자에서는 기립성 저혈압증상이 clonidine 0.225 mg에서 1차례 발생하였으나 이후 기립성 저혈압 증상과 다른 부작용이 없어 계속하여 병용투여를 실시하였다. 이와 같

이 다른 연구와는 달리 부작용이 적은 이유는 clonidine을 투여된 기립성 저혈압 증상이 있었거나, 투여전에 구갈 및 기립성 저혈압 증상이 있어 지속적 투여가 불가능할 환자는 병용투여 대상에서 제외하였고, 대상군에게 약물투여 기간 중 자세 변화시 복대작용과 점진적으로 이동 등의 예방교육을 철저히 실시하였기 때문으로 생각된다.

본 연구를 통하여 척수손상환자에서 과도한 경직이 발생하여 baclofen의 단일요법에 의한 조절이 힘든 경우에 clonidine의 병용요법을 통하여 baclofen의 과도한 투여를 방지하고, 효과적인 경직조절을 가능케 하여 환자의 기능적 향상과 효과적인 재활치료를 할 수 있을 것으로 생각되며, 향후 clonidine의 척수손상별 clonidine의 효과 비교 및 투여 가능한 최대용량에 대한 장기적 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

결 론

본 연세대학교 재활의학과에서는 17명의 척수손상 환자를 대상으로 손상부위이하의 경직에 대한 baclofen과 clonidine의 병용투여로 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 손상부위이하의 경직을 modified Ashworth scale로 측정하였을 때 clonidine 0.225 mg 이상, 진자검사에 의한 이완지수의 변화로 측정하였을 때 0.3 mg 이상 투여시 유의있는 경직 향상을 보였다.

2) Clonidine 투약 후 평균 동맥압, 수축기 및 이완기 혈압의 변화는 관찰되지 않았지만, 대상군중 1명은 투여 초기에 기립성 저혈압이 발생하여 대상군에서 제외하였고, 1명에서는 한차례 기립성 저혈압이 발생하였으나 지속적 증량 투여를 할 수 있었다.

따라서 본 연구 결과를 종합하여 볼 때, 척수손상 환자의 경직이 baclofen만으로 조절되지 않을 경우 clonidine의 병용투여로 효과적인 조절이 가능하여 재활치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 양승환, 강세윤, 서 정, 박근영: 척수 손상으로 인한 경직에 경피 투여된 Clonidine의 효과. 대한재활의학회지 1994; 18: 671-675
- 2) Bedard PJ, Tremblay LE, Barbeau H, Filion M,

- Maheux R, Richards CL, Dipaolo T: Action of 5-hydroxytryptamine, substance P, thyrotropin-releasing hormone and clonidine on motoneuron excitability. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 506-509
- 3) Bishop B: Spasticity: its physiology and management. Part IV. Current and projected treatment procedures for spasticity. *Phys Ther* 1977; 57: 396-401
 - 4) Dall JT, Harmon RL, Quinn CM: Use of clonidine for treatment of spasticity arising from various forms of brain injury: a case series. *Brain Inj* 1996; 10: 453-458
 - 5) Donovan WH, Carter RE, Rossi CD, Wilkerson MA: Clonidine effect on spasticity: A clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 193-194
 - 6) Herman RM, Wainberg MC: Clonidine inhibits vesico-sphincter reflexes in patients with chronic spinal lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 539-545
 - 7) Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N Engl J Med* 1980; 302: 1390-1396
 - 8) Katz RT, Rovai G, Brait C, Rymer WZ: Objective quantification of spastic hypertonia: correlation with clinical findings. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 339-347
 - 9) Khan OA, Olek MJ: Clonidine in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 712-713
 - 10) Maynard FM: Early clinical experience with clonidine in spinal spasticity. *Paraplegia* 1986; 24: 175-182
 - 11) Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, Molloy AR, Rutkowski SB: Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: A case study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 824-826
 - 12) Miettinen TJ, Kanto JH, Scheinin M: The sedative and sympatholytic effects of oral tizanidine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1996; 82: 817-820
 - 13) Naftchi NE, Kirschner AK, Demeny M, Viau AT: Alteration in noepinephrine, serotonin, c-AMP, trans-synaptic induction of tyrosine hydroxylase after spinal cord transection in the rat. *Neurochem Res* 1981; 6: 1205-1216
 - 14) Nance PW, Shears AH, Nance DM: Clonidine in spinal cord injury. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 41-42
 - 15) Nance PW, Shears AH, Nance DM: Reflex changes induced by clonidine in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1989; 27: 296-301
 - 16) Rice GPA: Pharmacotherapy of spasticity: Some theoretical and practical considerations. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 510-512
 - 17) Rosenblum D: Clonidine-induced bradycardia in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 1206-1207
 - 18) Stewart JE, Barbeau H, Gauthier S: Modulation of locomotor patterns and spasticity with clonidine in spinal cord injured patients. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 321-332
 - 19) Tuckman J, Chu DS, Petrillo CR, Naftchi NE: Clinical trial of an alpha-adrenergic receptor stimulating drug (clonidine) for the treatment of spasticity in spinal cord injured patients in Naftchi Nze ed. *Spinal cord injuries*. Spectrum, 1983; 133-137
 - 20) Tremblay LE, Bedard PJ: Effect of clonidine on motoneuron excitability in spinalized rats. *Neuropharmacology* 1986; 25: 41-46
 - 21) Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ: Distribution of alpha2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: Analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 1984; 319: 69-101
 - 22) Weingarden SI, Belen JG: Clonidine transdermal system for treatment of spasticity in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 876-877
 - 23) Young RR, Delwaide PJ: Drug therapy: Spasticity (Second of two parts). *N Engl J Neurol Sci* 1981; 304: 96-99
-