위절제술 환자에서 술전 마그네슘 정주가 술후 통증 및 폐기능 회복에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 마취과학교실

고성훈 · 장영익 · 이준례 · 한영진 · 최 훈

= Abstract =

Effects of Preincisional Administration of Magnesium Sulfate on Postoperative Pain and Recovery of Pulmonary Function in Patients Undergoing Gastrectomy

Seong-Hoon Ko, M.D., **Young-Ik Jang**, M.D., **Jun-Rye Lee**, M.D.
Young-Jin Han, M.D. and **Huhn Choe**, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Chonju, Korea

Background: Recent studies suggested that a preoperative block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors with NMDA antagonists may reduce postoperative pain. In this double-blind study, magnesium sulfate, a natural NMDA receptor antagonist, was administered preoperatively to investigate the effects of magnesium sulfate on postoperative pain and pulmonary function.

Methods: Seventy patients who were to undergo gastrectomy under general anesthesia were randomly assigned to one of three groups. Groups 2 and 3 received intravenous magnesium, preoperatively (Group 2: 50 mg/kg bolus, 7.5 mg/kg/hr for 20 hr, Group 3: 50 mg/kg bolus, 15 mg/kg/hr for 20 hr). Group 1 received normal saline as the control group. Visual analog scale (VAS) for postoperative pain and mood, cumulative analgesic consumption, recovery of pulmonary function and side effects were evaluated at 6, 24, 48 and 72 hours after the operation.

Results: In Groups 2 and 3, plasma concentration of magnesium were significantly higher than in Group 1 at 6 and 20 hours after infusion ($P<0.05$). There were no significant differences in the analgesic consumption, and recovery of pulmonary function and the incidence of side effects at 6, 24, 48 and 72 hours after the operation among the three groups. In Group 3, pain scores at rest measured 24 and 48 hours after operation were lower than the control group, and pain scores when deep breathing were significantly lower than the control group at postoperative 6, 24, 48, and 72 hours.

Conclusions: We conclude that intravenous infusion of greater amount of magnesium has little effectiveness in reducing postoperative pain. However, further studies are needed to characterize the clinical significance of these effects on postoperative pain.

Key Words: Analgesia: postoperative. Ions: magnesium. Lung: pulmonary function. Receptors: NMDA.

서 론

수술 후 적절한 통증관리는 환자의 통증을 경감시키고, 심리적 안정과 정상적인 생리기능의 회복을 촉진하여 수술 후 조기퇴원을 가능하게 하며 사망률과 유병률을 낮출 수 있다[1,2]. 따라서 통증관리는 수술 후 환자관리의 필수적인 과정이 되고 있으며 더 안전하고 효과적인 방법들이 연구 개발되고 있다.

선행진통이란 "수술 등의 자극에 의한 조직손상이 일어나기 전부터 조직손상에 의한 자극이 척수에 도

책임저자 : 고성훈, 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18번지
전북대학교병원 마취과, 우편번호: 561-712
Tel: 0652-250-1241, Fax: 0652-250-1240

달하는 것을 차단함으로써 중추에서 glutamate나 aspartate같은 흥분성 아미노산이 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에 작용하여 초래되는 중추성감작을 예방하여 수술 후 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있다"는 개념이다[3,4]. 선행진통은 아편양제제[5], 국소마취제[6], NMDA 수용체 길항제[7], 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs)[8] 등을 단독 혹은 복합적으로 사용하여 얻을 수 있다.

마그네슘은 NMDA 수용체의 생리적 길항제로서[9], 수술시 조직손상에 따른 중추감작을 억제하여 선행진통의 효과를 나타낼 것으로 생각하고, 마그네슘의 투여 용량에 따른 술후 통증에 대한 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 근치적 위절제술이 계획된, 미국 마취과학회 전신상태 분류상 1, 2급에 해당하며 수술 후 통증 치료를 원하는 환자 70명을 대상으로 하였다. 70세 이상, 심혈관계질환, 신질환 및 중증 폐질환의 병력이 있거나 전에 복부수술을 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

마취 전 환자방문을 통하여 실험의 목적과 방법 및 정맥내 통증자가조절장치(patient controlled analgesia, WalkMed®, Medex, USA)의 사용방법 등에 대하여 충분히 설명하고 환자와 보호자의 동의를 구하였다. 이 때 휴대용 폐기능 검사기(Microlab 3000 Series®, Micro Medical Ltd., England)를 사용하여 수술 전 폐기능 검사를 시행하였으며, 수술 전 혈중 마그네슘치를 측정하였다. 환자의 분류는 마취의사가 수술 전에 임의로 하였으며, 수술 후 평가는 다른 마취과 의사 한 명이 이중맹검법으로 하였다. 제1군은 대조군으로 생리 식염수를 수술 시작 전부터 실험군과 동일한 방법으로 투여하였으며 제2군은 마취유도후, 수술 시작 약 20분 전에 초회량 50 mg/kg (25% $MgSO_4$ 0.2 ml/kg)을 정주 후 시간당 7.5 mg/kg (25% $MgSO_4$ 0.03 ml/kg/hr)의 속도로 20시간 동안 지속 정주하였다. 제3군은 2군과 같은 초회량의 마그네슘을 수술 전에 정주 후 제2군의 두 배 용량인 시간당 15 mg/kg (25% $MgSO_4$ 0.06 ml/kg/hr)의 속도로 20시간 동안 지속 정주하였다.

마취는 근연축으로 인한 근육통을 최소화하기 위해 vecuronium 0.01 mg/kg으로 전처치 후 thiopental sodium 5 mg/kg과 succinylcholine 1.5 mg/kg를 투여 후 기관내 삽관을 하였다. 근이완의 유지는 vecuronium 0.04 mg/kg를 투여한 후 근이완 감시장치(Relaxogram®, Datex, Finland)를 사용하여 4연속자극(train of four, TOF)시 반응의 숫자(TOF count)가 두 개 이상일 경우 0.01 mg/kg를 추가 투여하였다. 마취유지는 O_2-N_2O-enflrane을 사용하였으며, 수술 중 다른 진정제나 진통제는 사용하지 않았다. 수술종료 후 pyridostigmine과 glycopyrrolate를 투여하였으며 근이완 감시장치를 사용하여 근이완이 완전히 역전된 것을 확인한 후 발관하고 회복실로 이송하였다. 수술후 회복실에서 모든 환자에게 정맥내 통증자가조절장치를 이용하여 진통제를 투여하였다. 통증자가조절장치에 사용한 약물은 morphine 60 mg, ketorolac 180 mg, droperidol 5 mg으로 생리식염수와 혼합하여 총량을 60 ml로 만들었다. 모든 환자에서 초회량으로 2 ml를 복막봉합 시작시 투여하고, 지속주입량 0.5 ml/h, 1회 주입량 1.5 ml, 폐쇄간격(lockout interval)은 10분, 시간당 최대 주입 횟수는 4회로 제한하였다. 각 군에서 마그네슘 투여 6시간과 20시간 후에 혈액을 채취하여 혈중 마그네슘의 농도를 측정하였다.

평가는 이중맹검법으로 술후 6, 24, 48, 72시간의 진통제의 누적 사용량을 기록하였으며, 기분정도와 휴식시 및 심호흡시의 통증정도를 시각표시등급(visual analog scale; VAS)으로 표시하였다. 폐기능의 회복정도는 강제 폐활량(forced vital capacity; FVC)과 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume 1 second; FEV_1)의 수술 전 측정치에 대한 백분율로 나타냈다. 또한 통증자가조절장치의 사용에 따른 부작용의 발생 빈도를 관찰 기록하였다. 시각표시등급에서 통증의 정도는 통증이 전혀 없는 경우를 0으로 하고 도저히 참을 수 없는 극심한 통증을 10으로 하였으며, 기분정도는 기분이 아주 좋은 상태를 0, 기분이 가장 나쁜 상태를 10으로 하였다.

통계 처리시 시간에 따른 각 군내 비교는 repeat measured ANOVA를 사용하였으며, 군 간 비교는 one way ANOVA를 사용하였고 P값이 0.05 미만 일 경우 Tukey test를 시행하여 검정하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Plasma Concentration of Magnesium (mg/l)

	Group 1	Group 2	Group 3
Preoperation	1.74±0.24	1.81±0.31	1.84±0.32
6 hr after infusion	1.49±0.15	2.79±0.22*†	3.28±0.25*†‡
20 hr after infusion	1.62±0.21	2.70±0.25*†	2.68±0.26*†

Data are expressed as mean±SD.
Group 1: control group. Group 2: $MgSO_4$ (50 mg/kg bolus, 7.5 mg/kg/h for 20 hours) infusion group. Group 3: $MgSO_4$ (50 mg/kg bolus, 15 mg/kg/h for 20 hours) infusion group.
*$P<0.05$ compared with preoperative values within the group. †$P<0.05$ compared with the corresponding values of Group 1. ‡$P<0.05$ compared with the corresponding values of Group 2.

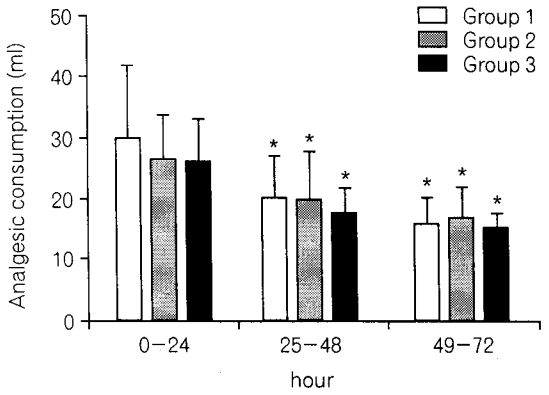

Fig. 1. Mean postoperative analgesic consumption for the three patient groups at 24, 48, and 72 hours after operation. *$P<0.05$ compared with the corresponding values of first 24 hours. There were no significant differences among the three groups in each period. Groups are same as Table 1.

결 과

제1, 2, 3군의 성별(남/여), 평균 연령 및 몸무게는 각각 18/7, 14/9, 18/4명, 55±12, 51±12, 55±10세, 61±9, 59±9, 61±6 kg으로 세 군간의 유의한 차이가 없었다. 수술시간과 수술 중에 근이완을 위해 사용한 vecuronium의 사용량도 각각 270±42, 265±51, 258±52분과 8.2±2.6, 7.5±1.7, 8.1±0.9 mg으로 세 군간의 차이가 없었다. 각 군에서 수술 전과 마그네슘 투여 6, 20시간 후에 측정한 혈중 마그네슘의 농도는 제2군과 3군이 수술 전보다 유의하게 증가하였으며, 제2, 3군이 1군 보다 높았다($P<0.05$). 제2군과 3군 사이에는 투여 6시간에만 제3군이 유의하게 높았다(Table 1).

통증자가조절장치를 이용하여 술후 단위시간 동안 사용한 진통제의 양은 세 군간 차이가 없었으나, 모든 군에서 술후 첫 24시간보다는 다음 24시간에 유의하게 적은 양을 사용하였다(Fig. 1). 술후 6, 24, 48, 72시간에 휴식시 측정한 통증의 시각표시등급은 마그네슘을 많이 사용한 제3군에서 24시간과 48시간에 대조군인 제1군에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$). 심호흡시 측정한 통증의 시각표시등급은 대조군인 제1군에 비해 제3군에서 모든 측정 시간에서 제1군에 비해 낮았으나($P<0.05$), 제2군은 대조군과 차이가 없었다(Fig. 2). 술후 6시간에 측정한 기분정도는 제1, 2, 3군에서 각각 2.9±1.7, 2.2±2.4, 0.9±1.0이었고, 24시간은 2.0±1.4, 1.7±2.2, 0.5±0.6, 48시간은 1.1±0.6, 1.1±1.7, 0.2±0.1. 72시간은 0.7±0.5, 0.8±1.4, 0.3±0.1로 6, 24, 48시간에서 제3군이 1군에 비해 낮았다($P<0.05$). 세 군 모두에서 만족스러운 기분을 보였고, 시간이 경과함에 따라 기분이 더욱 좋아졌다. 수술 후 강제 폐활량은 술후 6시간에는 수술전 대조치에 비해 50~60%를 보였으며, 시간의 경과에 따라 점차 회복되어 술후 72시간에는 70~80%의 회복을 보였으나 각 측정 시간에서 세 군간의 차이는 없었다. 1초간의 강제 호기량도 강제 폐활량과 같은 변화를 보였다(Fig. 3). 통증자가조절장치의 사용에 따른 부작용으로는 오심 및 구토가 가장 빈번하여 제1, 2, 3군에서 각각 3, 2, 1명이 호소하였으며, 소양증은 제2군에서 1명이 발생하였다. 제1군과 2군에서 각 한 명씩 호흡저하를 보여 통증자가조절장치를 중도에 단절하여 이 환자들의 결과는

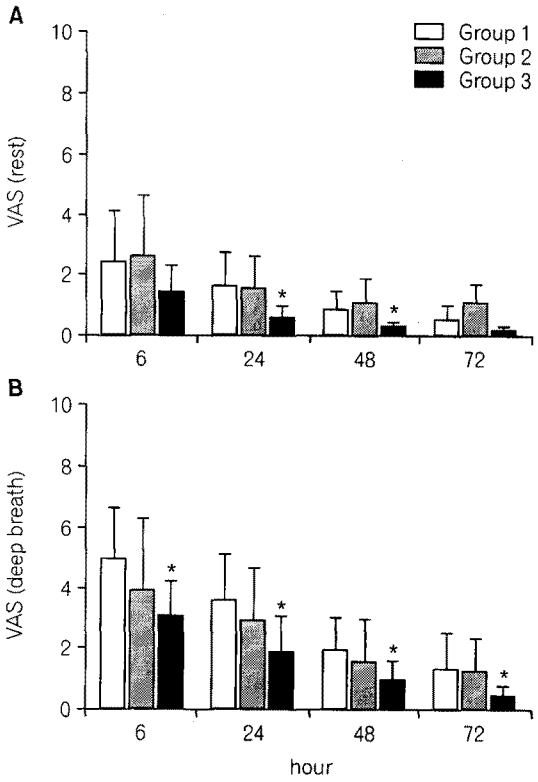

Fig. 2. Pain Scores at rest (A) and deep breathing (B) as determined by using a visual analog scale (VAS). In Group 3, pain scores at rest measured 24 and 48 hours after operation were lower than control group, and pain scores at deep breathing were significantly lower than control group at postoperative 6, 24, 48, and 72 hours. *P<0.05 compared with the corresponding values of Group 1. Groups are same as Table 1.

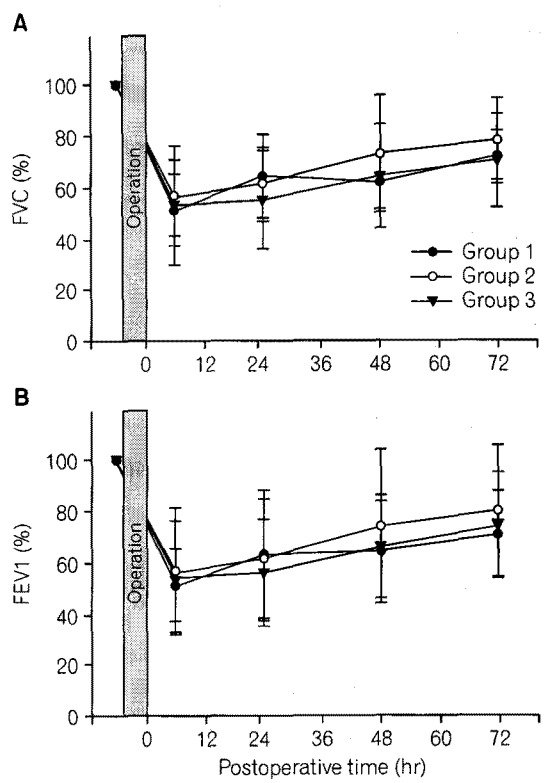

Fig. 3. Percentage recovery of pulmonary function as determined by forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume for 1 second (FEV_1). There were no significant differences among the three groups in each time. Groups are same as Table 1.

통계처리시 제외하였다. 관찰된 부작용의 발생빈도는 세 군간에 차이가 없었다.

고 찰

통증자가조절시 널리 사용되는 아편양제제는 진통효과는 우수하나[10,11], 여러 가지 부작용이 나타날 수 있으므로 이러한 부작용의 발생을 줄이고 진통효과를 강화하기 위해 칼슘 통로 길항제[12], 비스테로이드성 소염제[8], α2-수용체 촉진제[13,14], NMDA 수용체 길항제[7] 등의 추가 투여가 시도되어왔다. NMDA 수용체의 길항제는 말초 침해 수용체의 활성화로 중추에서 glutamate나 aspartate같은 흥분성 아미노산이 NMDA 수용체에 작용하여 초래되는 중추성 감작을 예방하며[15,16] 말초 조직 손상에 의한 지속적인 자극으로부터 초래되는 수술 후 통각과민이나 이상통증 상태의 발생을 막는다고 알려져 있다[3,4]. Woolf등[4]은 NMDA 수용체의 길항제인 MK-801과 D-CPP를 흰쥐에게 자극 전에 투여하여 통증과민을 예방하였다고 하였고, 최훈등[17]은 NMDA 수용체의 길항제로 알려진 ketamine을 상복부 수술 환자에서 경막외 투여하여 수술 후 통증을 감소시켰다고 하였다.

임상적으로 마그네슘은 산부인과에서 오래전부터 자간증 환자의 경련 예방과 치료에 사용되어 왔다[18]. 그 밖에도 마그네슘은 항부정맥 작용이 있고[19], 기관내 삽관시 카테콜아민의 유리를 억제하고[19] 근이완제의 작용시간을 연장하며[19-21] 심혈관계를 억제하

는 효과가 있다[19]. 본 연구에서는 마그네슘 사용에 따른 근이완제의 작용 강화와 작용시간의 연장을 걱정하여 세심하게 근이완 정도를 감시하면서 수술중 근이완제를 투여하였으나, 세 군간 근이완제 사용량의 차이가 없었으며 술후 근이완 회복에 어려움을 보인 환자는 없었다. 이는 아마도 마그네슘이 근이완제의 근이완 효과를 강화하였고 작용시간을 연장시켰다는 보고[20,21]보다는 마그네슘의 혈중농도가 낮았기 때문으로 생각된다. 자간증 환자에서 경련을 억제할 목적으로 사용하는 마그네슘의 일반적인 용량은 초회량 4 gm, 유지량 2 gm/h로 사용하고 있으며, 혈중 농도는 4~6 mg/l를 유지하도록 하고 있다[18,19]. 본 실험에서는 제2군과 3군에서 초회량으로 약 3 gm을 투여 후 제2군은 유지량으로 시간당 평균 0.5 gm을, 제3군은 평균 1.0 gm을 정주하였다. 이러한 용량은 자간증 환자에서 사용되는 용량의 초회량은 75%, 유지량은 2군은 25%, 3군은 50%이다. 마그네슘의 지속정주시 체내 축적에 의해 근이완 등의 부작용을 우려하여 자간증 치료시 사용량보다 초회량에 비해 유지량을 상대적으로 감소시켰는데, 이 때문에 마그네슘의 지속정주 6시간에 측정한 혈중농도는 제3군이 2군보다 월등히 높았으나, 20시간 후에는 차이가 없었다.

마그네슘은 NMDA 수용체의 천연 길항제로[9] NMDA 수용체에 glutamate나 aspartate 같은 흥분성 아미노산이 작용하여 중추성 감작이 야기되는 것을 차단한다[22,23]. 또한, 마그네슘은 세포내 중요 양이온으로 효소 과정의 필수인자이며[19], 칼슘통로의 생리적 길항제로 불리워진다[9]. 칼슘통로 차단제는 항침해 효과(antinociceptive effect)가 있다고 알려져 있으므로[12,24,25], 생리적 칼슘통로 차단제인 마그네슘도 항침해효과가 있을 것으로 생각되었다. 그러므로, 본 연구는 마그네슘을 정주하면 NMDA 수용체를 차단하여 중추성 감작의 억제와 함께 칼슘통로의 차단효과에 의해 술후 통증을 경감시키리라는 가정하에 실시하였다. 마그네슘을 사용한 최근의 연구를 보면, Martin등[26]은 전자궁 적출술을 시행받는 환자에서 마그네슘을 투여하여 morphine 소모량을 감소시켰으며, Koinig등[27]은 마그네슘을 술전 초회량으로 50 mg/kg을 투여 후 시간당 8 mg/kg의 속도로 수술이 끝날 때까지 지속정주한 결과 생리식염수를 투여한 대조군에 비하여 술중 및 술후 fentanyl 요구량이 감소하였다고 보고하였다. 그러나 Wilder-Smith등의 연구에서는[28] 전자궁적출술 환자에서 마그네슘을 수술 전부터 5시간 동안 지속 정주하였으나, 술후 morphine 요구량과 통증점수에는 차이가 없었다. 본 연구의 결과는 마그네슘의 투여량이 Koinig등의 연구와 비슷한 제2군에서는 시간에 따른 진통제의 누적 사용량과 시각표시등급으로 표시된 통증의 정도와 폐기능의 회복에서 대조군과 유의한 차이가 없었으며, Koinig등이 투여한 양보다 약 2배가 많은 제3군은 진통제 사용량이나 폐기능 회복의 차이는 없었으나, 통증의 정도는 대조군보다 낮았다. 특히 휴식시 보다는 심호흡시의 통증정도에서 큰 차이를 보였다. 즉, 마그네슘을 수술 전에 투여 시 투여 용량에 따라 술후 통증에 대한 효과가 다르게 나타났다. 이와같이 용량에 따라 다른 효과를 보인 이유를 생각해 보면, 첫째, 본 연구에서는 위절제술의 조직침해정도가 큰 것을 감안하여 허용한 통증자가조절장치의 진통제 지속주입이 환자의 필요에 의한 진통제 사용량의 차이를 감추었을 수 있다. 즉 마그네슘의 투여가 실제 술후 통증을 경감시켰으나 실험 방법의 문제로 간과했을 가능성을 생각할 수 있다. 둘째는 정주한 마그네슘이 혈중농도는 크게 높였지만 마그네슘이 혈뇌장벽을 통과하기 어려워 극히 제한된 양만이 척수에서 NMDA 수용체의 길항제로 작용을 나타냈다고 생각해 볼 수 있다. 즉, 아주 높은 혈중 농도일 때만 NMDA 수용체의 길항제로서 약리작용을 나타낼 수 있는 양의 마그네슘이 혈뇌장벽을 통과한다고 추측가능하다. 이에 대한 연구를 보면 자간증 환자에서 뇌척수액내의 마그네슘 농도가 정상인보다 높다고 하였으나[29], 자간증 환자는 혈뇌장벽이 일부 파괴되었을 수 있다. 다른 연구에서는 혈액내의 마그네슘이 혈뇌장벽을 통과하지 못한다고 하였다[19,30]. 이를 증명하기 위하여 마그네슘의 혈중 농도와 뇌척수액 농도를 측정하여 비교 분석하는 것이 필요하다.

결과적으로 본 연구에서는 투여한 마그네슘의 용량에 따라 술후 통증에 대한 효과가 다르게 나타났다. 그러나 그 효과의 정도가 마그네슘 투여에 따른 문제점을 극복할 수 있을 정도는 아니라고 생각된다. 그러므로 임상적으로 통증경감 목적으로 마그네슘을 사용하기 위해서는 술후 통증에 대한 마그네슘의 용량-반응 관계, 혈뇌장벽 통과 및 부작용 등 마그네슘의 항침해 효과의 가능성을 규명하기 위한 더

많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1) Kehlet H: Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-95.
2) Weissman C: The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 1990; 73: 308-27.
3) Wall PD: The prevention of postoperative pain. Pain 1988; 33: 289-90.
4) Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 1991; 44: 293-9.
5) McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Post-operative orthopaedic pain: the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. Pain 1988; 33: 291-5.
6) Ejlersen E, Anderson HB, Eliasen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. Anesth Analg 1992; 74: 495-8.
7) Yamamoto T, Yaksh TL: Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK 801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. Anesthesiology 1992; 77: 757-63.
8) 백선기, 한영진, 최 훈: 술후 통증에 대한 morphine, ketorolac, droperidol의 혼합정주에 의한 균형진통의 효과. 대한마취과학회지 1995; 27: 1448-55.
9) Iseri LT, French JH: Magnesium: nature's physiologic calcium blocker (editorial). Am Heart J 1984; 108: 188-94.
10) 박종흠, 이상길, 홍정길, 박진웅: 산부인과 수술환자에서 morphine을 이용한 술후 통증자가조절의 효과. 대한마취과학회지 1995; 29: 145-50.
11) 이해우, 김종일, 반종석, 민병우: 제왕절개술후 통증관리를 위해 morphine과 meperidine을 사용한 정맥내 자가통증조절법의 비교 연구. 대한마취과학회지 1996; 31: 91-5.
12) Choe H, Kim JS, Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS: Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. Anesth Analg 1998; 86: 786-90.
13) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne JF, Touboul C, et al: Postoperative analgesia with extradural clonidine. Br J Anaesth 1989; 63: 465-9.
14) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M: Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. Anesthesiology 1990; 72: 423-7.
15) McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. Anaesthesia 1990; 45: 101-2.
16) Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
17) Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al: Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. Anesth Analg 1997; 84: 560-3.
18) Pritchard JA: The use of the magnesium ion in the management of eclamptic toxemias. Surg Gynecol Obstet 1955; 100: 131-40.
19) James MF: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. Anesth Analg 1992; 74: 129-36.
20) Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OHG, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulfate with vecuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 1995; 74: 405-9.
21) Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW: Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in a patient treated with magnesium sulfate. Anesth Analg 1985; 64: 1220-2.
22) Evans RH, Francis AA, Watkins JC: Mg^{2+}-like selective antagonism of excitatory amino acid-induced responses by alpha, epsilon-diaminopimelic acid, D-alpha-aminoadipate and RA-966 in isolated spinal cord of frog and immature rat. Brain Res 1978; 148: 536-42.
23) Ascher P, Nowak L: Electrophysiological studies of NMDA receptors. Trends Neurosci 1987; 10: 284-8.
24) Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pelissier T, Saavedra H, Paeile C, et al: Antinociceptive effects of Ca^{2+}channel blockers. Eur J Pharmacol 1992; 217: 137-41.
25) Wong CH, Dey P, Yarmush J, Wu WH, Zbuzek VK: Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. Anesth Analg 1994; 79: 303-6.
26) Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K: Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. Anesthesiology 1996; 84: 340-7.
27) Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N: Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. Anesth Analg 1998; 87: 206-10.

28) Wilder-Smith CH, Knopfli R, Wilder-Smith OH: Perioperative magnesium infusion and postoperative pain. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 1023-7.
29) Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 1435-8.
30) Chutkow JG: The neurophysiologic function of magnesium: an update. Magnesium-Bulletin 1981; 1a: 115-20.