경막외강 Neostigmine에 의한 위절제술 후 진통과 스트레스 반응에 대한 효과

동아대학교 의과대학 마취통증의학교실

정찬중 · 신훈식 · 이승철 · 이종환 · 진영준

Effects of Epidural Neostigmine on Postoperative Analgesia and Stress Responses after Gastrectomy

Chan Jong Chung, M.D., Hoon Sik Shin, M.D., Seung Choel Lee, M.D., Jong Hwan Lee, M.D., and Yong Jhoon Chin, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Background: Intrathecal or epidural neostigmine has a postoperative analgesic effect. In this study we evaluated the effects of epidural neostigmine on postoperative analgesia and stress responses after gastrectomy.

Methods: Eighty, ASA physical status 1 or 2, patients scheduled for gastrectomy were randomly assigned to one (n = 20) of four groups. Patients received 5 ml of 0.25% bupivacaine with either saline (N0 group), neostigmine 5 μ g/kg (N5 group), neostigmine 10 μ g/kg (N10 group), neostigmine 15 μ g/kg (N15 group) epidurally 30 minutes before operation. All patients received identical general anesthesia. Patient-controlled epidural analgesia (PCEA) was provided by bupivacaine (0.05%) and fentanyl (4 μ g/ml) for postoperative analgesia.

Results: The N10 and N15 groups showed reduced 24-h PCEA consumptions compared with the N0 and N5 groups (P < 0.05). No differences in visual analog pain scores at rest or during movement were observed between the groups. The concentrations of plasma cortisol, epinephrine, norepinephrine and glucose did not differ among the four groups, and their incidences of postoperative adverse effects were similar.

Conclusions: Epidural neostigmine 10 and 15 μ g/kg in bupivacaine produced a postoperative analgesic effect, but did not suppress stress responses after gastrectomy (Korean J Anesthesiol 2005; 48: 171~6)

Key Words: epidural neostigmine, gastrectomy, postoperative analgesia, stress response.

서 론

동물에서 척수강내로 투여된 neostigmine은 뇌척수액내에 acetylcholine의 농도를 증가시키고, 진통 효과를 보여 주었다.^{1,2)} 또한 인간에서 척수강내로 투여된 neostigmine은 척수의 후각에 존재하는 무스카린 수용체에 작용하여 진통 효과를 나타낸다고 알려져 있다.³⁾ 척수강내로 투여된 neostigmine은 10-100 μ g에서 용량에 관계없이 진통 효과를 나타내지만, 용량 의존적으로 부작용의 빈도를 증가시킬 수 있으

며,^{4,7)} 이 부작용 중 심한 오심이나 구토의 발생은 neostigmine의 임상적 사용을 제한할 수 있다. 그러나 수술 환자를 대상으로 경막외강으로 투여된 neostigmine은 부작용인 오심의 발생을 증가하지 않고 진통 작용을 보여 주었다는 보고도 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 수술 자극 정도의 차이가 있을 수 있으나, 경막외강에 투여된 neostigmine이 효과적인 진통 작용을 나타내는 용량에 있어서 차이를 보이고 있다. 정형외과 수술 환자에서 경막외강으로 투여된 neostigmine 1, 2, 4 μ g/kg은 용량에 관계없이 진통 효과를 나타내었으나,⁸⁾ 자궁절제술 환자에서 경막외강으로 bupivacaine과 함께 투여한 neostigmine 5 μ g/kg에서는 진통 작용이 없었고, neostigmine 10 μ g/kg에서 약간의 진통 작용을 보여 주었다.¹⁰⁾

수술 자극이나 술 후 통증은 catecholamine과 cortisol과 같은 스트레스 호르몬의 증가와 insulin 분비를 억제하여 혈당치의 증가를 발생시킬 수 있으므로, 이 호르몬들의 변화를 측정하여 침해성 자극에 대한 스트레스 반응의 정도와 진통제의 항침해성에 대한 효과를 간접적으로 평가할 수 있

논문접수일 : 2004년 8월 23일

책임저자 : 정찬중, 부산시 서구 동대신동

동아대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 602-715

Tel: 051-240-5390, Fax: 051-247-7819

E-mail: cjchung@daunet.donga.ac.kr

본 논문은 2002년도 동아대학교 학술연구비(공모과제)에 의하여 연구되었음.

본 논문은 2004년 유럽마취과학회(ESA)에 발표되었음.

다.¹¹⁾ 하복부 수술 환자에서 술 전에 경막외강으로 투여한 neostigmine 300 μ g은 혈장 cortisol치의 증가를 술 후 초기에 억제할 수 있다는 보고도 있다.¹²⁾

본 연구에서는 전신마취하에 위절제술을 받는 환자를 대상으로 술 전에 경막외강으로 bupivacaine과 함께 투여된 neostigmine의 용량에 따른 술 후 진통 작용, 부작용 및 스트레스 반응에 대한 효과를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구에 관하여 동아대학교병원 윤리위원회로부터의 승인 하에 환자에게 허락을 얻었다. 미국마취과학회 신체등급 1 또는 2에 해당하고, 나이 40-65세인 위절제술을 받는 80명을 대상으로 하여 무작위로 20명씩 4군으로 나누었다. 모든 환자에서의 수술은 아침 첫 수술로 이루어졌다. 환자의 분류와 자료의 수집은 마취와 치료의 과정에 관계하지 않은 의사에 의해 실시되었다. 술 전에 환자에게 술 후 통증에 대한 10 cm 시각등급(visual analog scale, VAS)을 이용한 통증 평가 방법 및 경막외 자가통증조절(patient-controlled epidural analgesia, PCEA)과 주입기의 사용법에 대하여 교육을 시켰다.

모든 환자에게 opioid제제나 진정제의 전처치를 시행하지 않았다. 전신마취 전에 환자를 좌위에서 18 G Touhy침으로 제 8-9 또는 9-10 흉추간을 통하여 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인한 후, 경막외강내로 도관을 3-4 cm 정도 두부쪽으로 거치하였다. 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 1% lidocaine 3 ml를 검사 용량으로 경막외강에 주입하였다. Neostigmine 0 μ g/kg (N0군), 5 μ g/kg (N5군), 10 μ g/kg (N10군), 15 μ g/kg (N15군)을 생리식염수에 혼합하여 총 5 ml가 되게 한 후, 이 용액을 0.5% bupivacaine 5 ml와 함께 경막외강으로 수술 시작 30분 전에 주입하였다.

마취의 유도는 propofol 2 mg/kg 정맥 투여로 한 후, succinylcholine 1.5 mg/kg 정맥 투여로 기관내 삽관을 실시하였다. 마취의 유지는 O₂ 2 L/min와 N₂O 2 L/min와 함께 enflurane 1.0-2.5%로 하였으며, vecuronium 0.05 mg/kg 정맥 투여로 근육 이완을 유지하였다. 수술이 끝난 후 흡입마취제 투여를 중단하였으며, 근육 이완의 반전을 위한 어떤 약물도 사용하지 않았다.

Fentanyl 4 μ g/ml이 함유한 0.05% bupivacaine 용액을 PCEA 장치(PROVIDER 5500[®], Abbott, USA)를 통하여 경막외강-도관에 연결하였다. 수술이 끝난 후 의식이 완전히 회복되어 환자가 진통제를 요구할 때에 PCEA 용액 4 ml를 부하량으로 먼저 투여하였다. 그 후 PCEA 용액을 지속 주입량 2 ml/h, 폐쇄시간 10분, 일회 요구량 4 ml로 하였다. 술 후 1, 2, 6, 24, 48시간째에 환자를 방문하여 VAS를 이용한 통증 평가, PCEA의 사용량, 부작용 등을 관찰하였다. 술 후 오심이나 구토, 기면, 소양증, 호흡 저하 등의 부작용 발생의 정도를 없음, 경도, 중등도, 심함의 4단계로 나누어 평가하였다.

또한 연구 약물 투여 전, 수술 시작 후 2시간, 수술 종료 직후, 수술 종료 후 24시간째에 요골 동맥으로부터 혈액을 채취하여 혈장 cortisol, epinephrine, norepinephrine은 면역 형광법을, 혈당치는 glucose stick (Accutrend GC[®], Boehringer, Germany)을 이용하여 측정하였다.

측정 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 통계적 비교는 환자의 특성 자료, PCEA를 처음 사용한 시간, PCEA 사용량은 일원분산분석으로 하였고, 부작용의 빈도는 chi-square test로 하였으며, VAS 통증 점수, 혈장 cortisol, epinephrine, norepinephrine 및 혈당치는 반복측정을 위한 분산분석으로 하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

Table 1. Demographic Data

	Group N0 (n = 20)	Group N5 (n = 19)	Group N10 (n = 19)	Group N15 (n = 20)
Sex (M/F)	12/8	13/6	12/7	13/7
Age (yr)	55.3 $\pm$ 8.8	48.1 $\pm$ 10.1	53.3 $\pm$ 7.2	53.2 $\pm$ 8.5
Height (cm)	163.7 $\pm$ 8.3	166.1 $\pm$ 9.3	164.1 $\pm$ 10.1	163.5 $\pm$ 8.5
Weight (kg)	61.2 $\pm$ 8.8	60.1 $\pm$ 7.3	62.8 $\pm$ 11.9	62.7 $\pm$ 6.3
Surgical time (min)	214.5 $\pm$ 28.7	209.5 $\pm$ 32.4	202.4 $\pm$ 32.4	207.8 $\pm$ 22.4
Anesthetic time (min)	255.5 $\pm$ 32.4	251.0 $\pm$ 35.7	248.5 $\pm$ 36.8	261.5 $\pm$ 37.2

Data are expressed as mean $\pm$ SD. Group N0, N5, N10 and N15: neostigmine 0, 5, 10 and 15 μ g/kg in 0.25% bupivacaine 10 ml, respectively.

Table 2. Postoperative Pain Scores on Visual Analog Scale

	1 h	2 h	6 h	24 h	48 h
VAS (cm)					
Resting					
N0	5.0 ± 1.5	3.6 ± 1.1	3.3 ± 1.3	1.9 ± 1.0	1.6 ± 1.0
N5	4.7 ± 1.8	3.3 ± 1.8	2.7 ± 1.3	1.7 ± 1.1	1.0 ± 1.0
N10	4.0 ± 1.1	3.5 ± 1.8	3.0 ± 1.5	1.9 ± 1.6	1.1 ± 1.1
N15	3.8 ± 1.2	3.7 ± 0.8	2.9 ± 1.0	1.9 ± 1.1	1.3 ± 1.0
Coughing					
N0	6.5 ± 1.4	5.4 ± 1.3	4.6 ± 1.5	3.5 ± 1.1	2.9 ± 1.3
N5	6.3 ± 2.1	5.1 ± 2.2	4.5 ± 1.6	3.7 ± 1.9	2.7 ± 1.3
N10	6.0 ± 1.0	5.1 ± 1.0	4.3 ± 1.2	3.2 ± 1.2	2.8 ± 1.0
N15	6.1 ± 0.7	5.7 ± 1.0	4.4 ± 0.6	3.4 ± 1.2	2.4 ± 1.5

Data are expressed as mean ± SD. VAS: visual analog scale. Group N0, N5, N10 and N15: neostigmine 0, 5, 10 and 15µg/kg in 0.25% bupivacaine 10 ml, respectively.

Table 3. Postoperative Patient-Controlled Epidural Analgesia

	Group N0 (n = 20)	Group N5 (n = 19)	Group N10 (n = 19)	Group N15 (n = 19)
Time to start of PCEA (min)	25.8 ± 9.6	24.8 ± 10.2	33.6 ± 12.2	30.4 ± 15.2
PCEA drug consumption (ml)				
First day	104.1 ± 5.2	103.5 ± 6.3	79.7 ± 21.4*	77.6 ± 19.9*
Second day	95.2 ± 6.4	89.7 ± 13.5	85.1 ± 20.1	91.1 ± 10.7
Total dose	199.2 ± 6.1	193.2 ± 13.7	164.8 ± 34.2*	168.0 ± 25.4*

Data are expressed as mean ± SD. Group N0, N5, N10 and N15: neostigmine 0, 5, 10 and 15µg/kg in 0.25% bupivacaine 10 ml, respectively. PCEA: patient-controlled epidural analgesia. *: P < 0.05 compared with the group N0 and N5.

결 과

경막외강의 도관의 거치 실패로 N10군에서 1명과 경막외강 도관의 초기 제거로 N5군에서 1명이 이 연구 대상에서 제외되었다. 환자의 나이, 성별, 체중, 신장, 수술 시간, 마취 시간에 있어서 네 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 1).

안정시와 기침 시의 VAS에 있어서 술 후 1, 2, 6, 24, 48 시간째의 측정치는 네 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 2). 처음 진통제를 요구한 시간도 네 군 간에 차이를 보이지 않았다. 첫 24시간 동안 PCEA 사용량은 N10군과 N15군에 있어서 N0군과 N5군에 비해 적었다(P < 0.05)(Table 3).

N15군에서 2명이 혈액 검체상의 문제로 혈장 epinephrine, norepinephrine, cortisol 및 혈당치를 측정하지 못하였다. 혈장 epinephrine과 norepinephrine 농도는 네 군 모두에서 마취 시작 전의 기준치에 비해 수술 중과 수술 직후에 증가하였

으며(P < 0.05), 술 후 24시간째에 최고를 나타내었다(P < 0.05). Cortisol과 혈당치는 네 군 모두에서 기준치에 비해 수술 중과 수술 직후에 증가하였으나(P < 0.05), 술 후 24 시간째에는 정상 범위를 나타내었다. 그러나 혈장 epinephrine, norepinephrine, cortisol 및 혈당치는 수술 전, 수술 중, 수술 직후, 수술 후 24시간째의 각 시간대에 있어서 네 군 간에는 차이를 보이지 않았다(Table 4).

술 후 오심 및 구토, 소양증, 기면 등의 부작용은 발생의 빈도와 정도에 있어서 네 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 5).

고 찰

척수강에 투여된 neostigmine은 뇌척수액내에 acetylcholine의 농도를 증가시켜, 척수 후각에 존재하는 무스카린 M1과 M3 수용체¹³⁾ 및 니코틴 수용체에¹⁴⁾ 작용하여 진통 효과를 나타낸다고 한다. 그러나 척수강내의 neostigmine은 두부쪽

Table 4. Changes of Plasma Catecholamine, Cortisol, and Glucose

	T1	T2	T3	T4
Epinephrine (pg/ml)				
N0	41 ± 16	49 ± 18*	50 ± 17*	62 ± 37*
N5	47 ± 22	58 ± 19*	53 ± 18*	87 ± 34*
N10	39 ± 16	49 ± 21	67 ± 26*	77 ± 32*
N15	42 ± 19	53 ± 22	58 ± 19*	62 ± 30*
Norepinephrine (pg/ml)				
N0	189 ± 89	178 ± 83	199 ± 77	222 ± 98*
N5	176 ± 126	186 ± 117	194 ± 112	260 ± 133*
N10	134 ± 97	169 ± 99*	216 ± 113*	237 ± 129*
N15	166 ± 92	183 ± 95	215 ± 93*	227 ± 112*
Cortisol (μg/dl)				
N0	22 ± 8	29 ± 8*	37 ± 7*	25 ± 11
N5	18 ± 6	30 ± 9*	35 ± 9*	20 ± 9
N10	23 ± 9	33 ± 9*	36 ± 11*	27 ± 13
N15	20 ± 9	27 ± 13*	31 ± 12*	22 ± 13
Glucose (mg/dl)				
N0	122 ± 13	137 ± 14*	144 ± 10*	132 ± 21
N5	130 ± 17	135 ± 13	147 ± 19*	135 ± 17
N10	125 ± 21	133 ± 19*	144 ± 20*	133 ± 22
N15	116 ± 12	127 ± 13*	138 ± 12*	122 ± 12

Data are expressed as mean ± SD. T1: before anesthesia, T2: 2 hours after beginning of surgery, T3: at the end of surgery, and T4: 24 hours after the end of surgery. Group N0, N5, N10 and N15: neostigmine 0, 5, 10 and 15μg/kg in 0.25% bupivacaine 10 ml, respectively. *: P < 0.05 compared with T1 within each group.

Table 5. Incidence of Postoperative Side Effects

	Group N0 (n = 20)	Group N5 (n = 19)	Group N10 (n = 19)	Group N15 (n = 20)
PONV	5	6	7	6
Somnolence	4	6	7	7
Pruritus	2	1	3	2
Respiratory depression	0	0	0	0

Data are expressed as number. Group N0, N5, N10 and N15: neostigmine 0, 5, 10 and 15μg/kg in 0.25% bupivacaine 10 ml, respectively. PONV: postoperative nausea and vomiting.

으로 이동하여 상부 척수의 중추 신경계에 작용하여 중심성 콜린의 부작용을 야기시킬 수 있다. 또한, 경막외강으로 투여한 고량의 neostigmine은 혈관을 통한 전신 흡수로 인하여 부작용이 발생할 수 있다.

본 연구에서는 상복부 수술에서 술 전에 경막외강내로 투여된 neostigmine의 용량에 따른 술 후 진통 작용, 부작용 및 스트레스 반응에 대한 효과를 살펴보고자 하였다. 척수

강에 투여된 neostigmine은 정형외과 수술,⁴⁾ 자궁절제술,⁵⁾ 제왕절개술^{6,7)} 후 진통 작용을 보여 주었다. 그러나 척수강내로 투여된 neostigmine이 진통 효과를 나타내는 용량에서 오심과 구토를 높은 빈도로 일으키므로, 척수강내 neostigmine은 술 후 진통을 위해 사용하기에는 문제점을 가지고 있다. 경막외강에 투여된 neostigmine은 오심을 증가시키지 않으면서 술 후 진통 효과를 나타내었다는 보고가 있다. Nakayama 등은¹⁰⁾ 자궁절제술을 받는 환자에서 술 후에 경막외강으로 bupivacaine과 함께 투여된 neostigmine 10μg/kg은 진통 작용을 나타내었다고 하였다. 본 연구에서도 위절제술을 받는 환자에서 술 전에 경막외강으로 bupivacaine과 함께 투여된 neostigmine 10μg/kg과 15μg/kg은 술 후 진통제 사용량을 감소시켰다.

경막외강에 투여된 neostigmine에 대한 용량과 진통 작용에 대하여는 다른 보고들이 있다. 정형외과의 고관절 수술에서 경막외강 1-4μg/kg (65-265μg)은 용량에 관계없이 8시간이상 진통 작용을 나타내었다고 하였고,⁸⁾ 자궁절제술 후에 경막외강으로 neostigmine 5μg/kg의 사용은 진통 효과가 없었으나 10μg/kg을 사용한 경우에는 진통 작용이 2시간 정도 연장되었다고 하였다.¹⁰⁾ 또한 경막외강으로 투여된

neostigmine에 대하여 Chung 등은⁹⁾ 1-3 μ g/kg에서도 자궁절제술 후 우수한 진통 효과를 보여 주었다고 하였으나, Kaya 등은¹⁵⁾ 75-300 μ g에서 제왕절개술 후 경미한 진통 효과를 나타내었다고 하였다. 또한 Kirdemir 등은¹⁶⁾ 상복부 수술에서 술 전에 bupivacaine과 함께 투여된 neostigmine 500 μ g은 VAS 통증 점수와 진통제 사용량을 감소시켰다. 본 연구에서는 위절제술을 받는 환자를 대상으로 술 전에 경막외강으로 neostigmine을 투여하였는데 용량에 관계없이 처음으로 진통제를 요구한 시간에 있어서는 차이를 보이지 않았지만, neostigmine 10 μ g/kg (400-630 μ g)과 15 μ g/kg (600-900 μ g)에서 술 후 첫 24시간 동안의 진통제 사용량에 있어서는 차이를 나타내었다. 따라서 경막외강으로 투여된 neostigmine에 의한 상복부 수술에 있어서 통증 억제는 하지 수술, 자궁절제술, 제왕절개술에 있어서 통증 억제보다는 덜 효과적이라고 사료된다. 이런 여러 보고들에 의한 결과의 차이는 neostigmine의 술 전 투여와 술 후 투여, 수술 부위에 따른 자극의 정도, 약물이 투여된 경막외강의 위치, 술 후에 보조 진통제의 투여 방법 등 여러 인자들이 영향을 준 것으로 사료된다.

Norman과 Fink는¹⁷⁾ 복부 대동맥류 수술 환자에서 전신마취와 경막외마취를 병용하였을 때에도 catecholamine, cortisol, interleukin-6 등은 수술 후 24-48시간에도 증가하였으며, 경막외 차단으로는 침해성 자극이 큰 수술에 의한 신경 호르몬 반응을 억제시키지 못하였다고 하였다. 하복부 수술 환자에서 술 전에 경막외강으로 투여한 neostigmine 300 μ g은 대조군에 비하여 혈장 cortisol치의 증가는 술 후 초기에만 억제되었다고 하였는데,¹²⁾ 상복부 수술을 대상으로 한 본 연구에서는 neostigmine 투여군은 대조군에 비하여 catecholamine, cortisol 및 혈당치의 측정치는 있어서 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 전신마취와 함께 경막외강에 투여된 bupivacaine의 영향을 배제할 수 없지만, 경막외강에 투여된 neostigmine 10 μ g/kg 또는 15 μ g/kg은 수술 자극이나 통증 등의 스트레스에 대한 호르몬-대사 반응을 억제시키는 충분하지 않은 것으로 사료된다.

척수강내 투여된 neostigmine은 술 후 진통 효과를 보이지만 심한 오심이나 구토 등의 부작용이 흔히 발생하여 임상적인 사용에 있어서는 제한이 되고 있다. 그러나 경막외강으로 투여된 neostigmine은 보고된 대부분의 연구 결과에서 술 후 오심과 구토의 발생 빈도와 정도를 증가시키지 않았다.^{8-10,15,16)} 본 연구에서 경막외강에 투여된 neostigmine 5-15 μ g/kg은 생리식염수를 사용한 대조군과 비교할 때 술 후 오심과 구토의 발생 빈도나 정도에 있어서는 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서 술 후 오심과 구토의 발생에 영향을 줄 수 있는 fentanyl이 neostigmine군에서 대조군보다 적게 사용되었다. 따라서 경막외강에 투여된 neostigmine이 오심과 구

토의 정도나 발생 빈도에 있어서 통계적으로나 임상적으로 증가시키지 않았지만, 본 연구의 숫자상의 결과로 미루어 볼 때 수술 후 오심과 구토의 발생 빈도를 증가시킬 가능성이 있다.

결론적으로 위절제술 전에 bupivacaine과 함께 경막외강으로 투여된 neostigmine 10 μ g/kg과 15 μ g/kg은 bupivacaine 단독이나 neostigmine 5 μ g/kg과 함께 투여된 경우에 비하여 술 후 진통제의 사용량을 감소시켰다. 그러나 스트레스 반응으로서의 혈장 epinephrine, norepinephrine, cortisol 및 혈당치의 증가는 억제시키지는 못하였다.

참 고 문 헌

1. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC: Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg* 1995; 80:1140-4.
2. Buerkle H, Bosch M, Marcus MAE, Brodner G, Wüsten R, Van Aken H: Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholine inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg* 1998; 86: 1027-32.
3. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R: Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995; 82: 331-43.
4. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Prado WA: Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 473-7.
5. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BL: A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 1998; 89: 913-8.
6. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL: Intrathecal neostigmine for post-caesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997; 84: 1269-75.
7. Chung CJ, Kim JS, Park HS, Chin YJ: The efficacy of intrathecal neostigmine, intrathecal morphine and their combination for post-caesarean section analgesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 341-6.
8. Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Juliao MC, Pereira NL: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 1534-8.
9. Chung CD, Kim KB, Yu BS, So KY, Lim KJ, Ahn TH, et al: Postoperative analgesic effect of epidural neostigmine coadministered with bupivacaine under general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2000; 39: 361-6.
10. Nakayama M, Ichinose H, Nakabayashi K, Satoh O, Yamamoto S, Namiki A: Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 2001; 13: 86-9.
11. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
12. Saito H, Shoji K, Mio Y, Masaki E, Yanifuji Y: Effects of continuous infusion of epidural neostigmine on stress responses and postoperative pain status. *Anesthesiology* 2002; 96: A915.

13. Wamsley JK, Lewis MS, Yong WS, III Kuvar MJ: Autoradiographic localisation of muscarinic cholinergic receptors in rat brainstem. *J Neurosci* 1981; 1: 176-91.
 14. Kiyosawa A, Katsurabayashi S, Akaike K, Pang ZP, Akaike N: Nicotine facilitates glycine release in the rat spinal dorsal horn. *J Physiol* 2001; 536: 101-10.
 15. Kaya FN, Sahin S, Owen MD, Eisenach JC: Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarean section. *Anesthesiology* 2004; 100: 381-5.
 16. Kirdemir P, Ozkocak I, Demir T, Gogus N: Comparison of postoperative analgesic effects of preemptively used epidural ketamine and neostigmine. *J Clin Anesth* 2000; 12: 543-8.
 17. Norman JG, Fink GW: The effects of epidural anesthesia on neuroendocrine response to major surgical stress: a randomized prospective trial. *Am Surg* 1997; 63: 75-80.
-