

Кузьмин В.В.

Обезболивание нефопамом гидрохлоридом после эстетических и пластических операций

Центр косметологии и пластической хирургии, г. Екатеринбург

Kuzmin V.V.

Analgesia with nefopam hydrochloride after aesthetic and plastic surgeries

Резюме

Проспективное клиническое исследование выполнено в раннем послеоперационном периоде у 150 пациенток после пластических и эстетических операций. Оценивали обезболивающий эффект и переносимость нефопамом гидрохлорида в первые часы после операции. Установлено, что нефопамом гидрохлорид является безопасным и полезным компонентом мультимодальной анальгезии при слабой и умеренной боли после пластических и эстетических операций. Внутримышечное введение нефопамом сопровождается гемодинамической реакцией в виде тахикардии и повышения артериального давления, что следует учитывать при послеоперационном обезболивании пациентов с нарушением сердечного ритма, ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью.

Ключевые слова: нефопамом гидрохлорид, послеоперационное обезболивание, пластическая хирургия

Summary

A prospective clinical study was performed in the early postoperative period in 150 female patients after plastic and aesthetic surgeries. The analgesic effect and tolerability of nefopam hydrochloride in the first hours after the surgery were evaluated. Nefopam hydrochloride was found to be a safe and useful adjunct to multimodal analgesia for mild and moderate pain after plastic and aesthetic surgeries. Intramuscular injection of nefopam was associated with hemodynamic effects such as tachycardia and high blood pressure, which should be considered in postoperative pain management in patients with heart rate disorders, coronary heart disease, and hypertension.

Keywords: Nefopam hydrochloride, postoperative analgesia, plastic surgery

Введение

Мультимодальная анальгезия, т.е. использование комбинации препаратов, является наиболее широко используемым методом лечения острой послеоперационной боли. Применение обезболивающих препаратов, относящихся к различным фармакологическим классам, позволяет повысить качество послеоперационного обезболивания и уменьшить побочные эффекты, наблюдаемые при монотерапии. Большой опыт использования различных опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарной анальгезии и контролируемой пациентом внутривенной анальгезии показал не только преимущества, но и существенные недостатки, ограничивающие их использование в раннем послеоперационном периоде. Риск побочных эффектов и серьезных осложнений при использовании различных анальгетиков и методов анальгезии у разных групп больных требует постоянного поиска новых лекарственных средств для послеоперационного обезболивания.

С учетом вышесказанного, представляет интерес, недавно вошедший в отечественную клиническую практику новый обезболивающий препарат – нефопамом гидрохлорид, который относится к группе неопиоидных

анальгетиков с центральным механизмом действия [1]. Антиноцицептивная защита реализуется на спинальном и супраспинальном уровнях и обусловлена ингибированием обратного синапсосомального захвата серотонина, норадреналина и дофамина, усиливая, таким образом, нисходящие моноаминергические пути контроля болевых импульсов [2]. Исследования [3] выявили неконкурентное антагонистическое влияние нефопамом на NMDA-рецептор с модулированием глутаматергической нейротрансмиссии. Нефопамом широко использовался, в основном, в европейских странах в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам при лечении острой умеренной боли в послеоперационном периоде, а также при ревматическом болевом синдроме и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата в Великобритании [4]. По обезболивающему действию нефопамом в дозе 20 мг сопоставим с 6 мг морфина [5], 50 мг петидина [6] и 10 мг кетамина [7]. Использование нефопамом в качестве адьювантной терапии сопровождалось 20-50% опиоид-сберегающим эффектом [8,9]. Нефопамом, в целом, считается безопасным препаратом и хорошо переносится. В отличие от НПВС нефопамом не оказывает негативного

Таблица 1. Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства (Абс., %).

Вид оперативного вмешательства	Количество
Протезирование молочных желез, абс./(%)	79 (52,7%)
Маммопластика, абс./(%)	16 (10,7%)
Лифтинг лица, абс./(%)	8 (5,3%)
Абдоминопластика, абс./(%)	5 (3,3%)
Герниопластика, абс./(%)	4 (2,7%)
Липосакция, абс./(%)	5 (3,3%)
Коррекция рубцов, абс./(%)	6 (4%)
Симультанные эстетические операции, абс./(%)	27 (18%)

го влияния на гемостаз [10,11,12], слизистую оболочку желудка [13] и функцию почек [14,15]. К основным побочным эффектам препарата относятся: избыточная потливость, тошнота, рвота и тахикардия, обусловленные антихолинергическими свойствами нефопама [8,9]. Нефопама гидрохлорид (Акупан®; Laboratory Biocodex, Франция) зарегистрирован в России в 2011 г. Ограниченное количество отечественных исследований по использованию нефопама в лечении послеоперационного болевого синдрома [16], а также отсутствие публикаций по обезболиванию этим препаратом после эстетических и пластических операций определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценка обезболивающего эффекта и переносимости нефопама гидрохлорида после эстетических и пластических операций.

Материалы и методы

Проспективное исследование выполнено в раннем послеоперационном периоде у 150 пациенток в возрасте $33,7 \pm 8,7$ года, которым проведено плановое оперативное лечение в Центре косметологии и пластической хирургии (директор С.В. Нудельман). Физический статус всех пациенток соответствовал I-II классу по шкале ASA. Критериями исключения были следующие: возраст < 18 и > 60 лет; тахикардия ($ЧСС \geq 100$ мин⁻¹); мерцательная аритмия; артериальная гипертензия; анемия; гипотиреоз; эпилепсия. Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства представлено в таблице 1. Симультанные операции включали несколько пластических и эстетических операций. По характеру и тяжести операции были низкой и средней травматичности. Анестезиологическое пособие проводилось на основе сбалансированной общей анестезии с ИВЛ. Индукцию анестезии осуществляли болюсным внутривенным введением мидазолама (0,08-0,1 мг/кг) и пропофола (2,5-3 мг/кг), а миоплегию – пипекурония бромидом (0,06 мг/кг) с последующим болюсным или микроструйным введением миорелаксанта. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (МАК 0,6-1,0) и болюсным или микроструйным введением фентанила (0,05 мг/час). С целью достижения эффекта упреждающей анальгезии за 20-30 мин до окончания оперативного вмешательства внутривенно вводили кетопрофен (100 мг) или лорноксикам (8 мг). До начала операции все пациентки получали дексаметазон (4 мг). Нефопама гидрохлорид (Акупан®) вводили однократно внутримышечно в ближайшие часы после операции ($1,9 \pm 1,2$ часа) в

дозе 20 мг «по требованию» пациента.

Интенсивность послеоперационной боли оценивали в покое по 5-балльной шкале вербальной оценки боли (ШВО): 0 – отсутствие боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – умеренная боль, 3 балла – сильная боль, 4 балла – очень сильная боль. Адекватность обезболивания оценивали следующим образом: 100% снижение боли – полное обезболивание (отличный эффект); 50% и более снижение боли – значительное обезболивание (хороший эффект); менее 50% снижение боли – среднее обезболивание (удовлетворительный эффект); без изменений – отсутствие обезболивания (неудовлетворительный эффект). Параметры гемодинамики контролировали монитором Datex - Ohmeda (General Electric Healthcare): систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АДс, АДд и АДср); частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки потребности миокарда в кислороде использовали индекс напряжения миокарда (Rate Pressure Product - RPP), который рассчитывали по формуле: $RPP = АДс \times ЧСС$ с выражением в условных единицах (усл. ед.). Для удобства полученный результат делили на 1000 (норма до 12 усл. ед.). Дополнительно, с целью оценки соотношения активности парасимпатической и симпатической вегетативной нервной системы оперируемых пациентов, определяли вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле: $ВИ = (1 - АДд \div ЧСС) \times 100$ с выражением в усл. ед. При вегетативном равновесии (эйтонии) величина ВИ находится в интервале от 0 до +7, при величине коэффициента более +7 преобладает симпатический тонус. Отрицательный коэффициент соответствует сдвигу активности автономной нервной системы в сторону парасимпатикотонии (ваготонии). Исследование показателей сердечно-сосудистой системы и оценку интенсивности боли проводили до I этапа и через 30 минут (II этап) после внутримышечной инъекции нефопама.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения среднего значения (δ). Показатели ВИ, которые имели распределение, отличное от нормального, выражали в виде медианы (Ме), нижнего и верхнего квартилей (LQ; UQ). Анализ различий на этапах исследования проводили с использованием парного критерия Стьюдента, U-теста Манна-Уитни и критерия χ^2 . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов интенсивность боли в покое в первые часы после операции составила 1,98±0,66 балла: сильная боль – 20,6%, умеренная – 56,7%, слабая – 22,7% (Таблица 2). После внутримышечного введения нефопама обезболивающий эффект получен в 90% со снижением интенсивности боли на 1,29±0,73 балла (68,4%) ($p<0,001$). При исходно сильной, умеренной и слабой боли снижение составило соответственно 1,71±1,01, 1,29±0,63 и 0,88±0,32 балла. Полный обезболивающий эффект был получен у 72 (48%) пациенток, хороший и удовлетворительный эффекты соответственно у 51 (34%) и 12 (8%) пациенток. Наиболее адекватное обезболивание отмечено в группе пациенток с исходно слабой болью, у которых после инъекции нефопама полный обезболивающий эффект был достигнут в 88,2% случаев против 38,8% ($p<0,001$) и 29% ($p<0,001$) в группах пациенток с умеренной и сильной болью соответственно. Адекватное обезболивание с отличным и хорошим эффектом наблюдалось чаще на 51,9% ($p<0,001$) и 49,5% ($p<0,001$) в группах с умеренной и слабой болью соответственно по сравнению с группой сильной боли. Менее адекватным оказалось обезболивание в группе пациенток с исходно сильной интенсивностью боли. В исследовании у 15 (10%) пациентов не отмечено обезболивающего эффекта через 30 мин после внутримышечной инъекции нефопама. Достоверных различий по неудовлетворительному обезболиванию между группами с исходно различной интенсивностью боли не наблюдали. Боль различной степени интенсивности сохранилась в 52% случаев (сильная боль – 2%, умеренная боль – 13,3%, слабая боль – 36,7%), что потребовало дополнительного обезболивания трамadolом 19 (12,7%) пациентов.

В исследуемой группе наблюдались незначительные побочные эффекты у 22 (14,7%) пациентов: сердцебиение - 10 (6,7%) случаев, тошнота - 15 (10%) случаев, рвота - 5 (3,3%) случаев, повышенная потливость - 3 (2%) случаев, головокружение - 3 (2%) случая. Нейро-психических и кожных побочных эффектов не было. Следует отметить болезненность, на которую жаловалось большинство пациентов, при внутримышечном введении нефопама. Особого внимания заслуживала реакция со стороны сердечно-сосудистой системы. Внутримышечное введение нефопама сопровождалось увеличением АДс на 5,2% ($p<0,001$), АДд на 4,4% ($p<0,01$), АДср на 4,7% ($p<0,001$), ЧСС на 11,9% ($p<0,001$), RPP на 9,0% ($p<0,001$), ВИ на 5,5(-2,3;14,7) усл. ед. ($p<0,001$). При этом в 18,7% случаев наблюдалась тахикардия с ЧСС более 100 мин⁻¹, а индекс RPP более 12 усл. ед. зарегистрирован в 6% случаев. Произошли изменения в активности вегетативной нервной системы с уменьшением на 11,4% ваготонии ($p=0,028$) и увеличением на 12% симпатикотонии ($p=0,037$). Анализ гемодинамической реакции на введение нефопама выявил повышение АД у 71,3% пациентов, ЧСС у 80,7% пациентов, RPP и ВИ у 73,3% и 65,3% пациентов соответственно. При этом повышение АД и ЧСС на 15% и более отмечено у 12,7% и 42,7% пациентов соответственно. У двух пациенток после введения нефопама ЧСС увеличилась до 130 и 132 мин⁻¹ с приростом ЧСС на 36 и 68%, что потребовало медикаментозной коррекции.

Широкое распространение инфильтрационной анестезии в пластической и эстетической хирургии создает благоприятные условия для проведения мультимодальной аналгезии в раннем послеоперационном периоде. Учитывая невысокую травматичность большинства

Таблица 2. Изменение интенсивности боли после внутримышечного введения нефопама при различном уровне послеоперационной боли (n=150).

	Уровень боли через 30 мин после введения нефопама				Интенсивность боли после введения нефопама (балл)
	Сильная боль абс., %	Умеренная боль абс., %	Слабая боль абс., %	Отсутствие боли абс., %	
Сильная боль (3 балла), n=31	3 (9,7%)	12 (38,7%)	7 (22,6%)	9 (29,0%)	1,29±1,01
Умеренная боль (2 балла), n=85		8 (9,4%)	44 (51,8%)	33 (38,8%)	0,71±0,63
Слабая боль (1 балл), n=34			4 (11,8%)	30 (88,2%)	0,12±0,32

Таблица 3. Показатели сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы на этапах исследования (n=150).

Показатели	I этап	II этап	P-критерий
АДс, мм рт.ст.	114,0±12,0	120,2±12,8	$P < 0,001$
АДд, мм рт.ст.	70,0±9,4	73,2±9,9	$P = 0,002$
АДср, мм рт.ст.	84,7±9,6	88,9±10,3	$P < 0,001$
ЧСС, мин ⁻¹	76,9±11,3	87,3±15,3	$P < 0,001$
ЧСС > 100 мин ⁻¹ , Абс. (%)	0	28 (18,7%)	$P < 0,001$
RPP, усл. ед.	8,1±1,8	8,9±2,0	$P < 0,001$
RPP > 12 усл. ед., Абс. (%)	4 (2,7%)	9 (6,0%)	не значимо
ВИ, усл. ед.	10,6 (-3,1;19,1)	15,6 (5,9;24,0)	$P < 0,001$
Ваготония, Абс. (%)	43 (28,7%)	26 (17,3%)	$P = 0,028$
Симпатикотония, Абс. (%)	91 (60,7%)	109 (72,7%)	$P = 0,037$
Эйтония, Абс. (%)	16 (10,6%)	15 (10,0%)	не значимо

пластических и эстетических операций, ведущую роль в послеоперационном обезболивании занимает неопиоидная аналгезия. Отсутствие остаточной седации и когнитивных нарушений после применения неопиоидных анальгетиков позволяет с первых часов после операции активизировать больных, предупреждая тем самым возможность тромботических и тромбоэмболических осложнений. Применение НПВС для послеоперационного обезбоживания имеет некоторые ограничения, обусловленные риском гастродуоденального повреждения и возникновения папиллярного почечного некроза с последующей почечной недостаточностью у пациентов с сопутствующей патологией желудка и почек [15,17,18]. Однако, к вышеуказанным осложнениям следует относиться как к потенциальным рискам при назначении НПВС в эстетической медицине. Большое внимание в эстетической хирургии заслуживают возможность нарушения гемостаза при назначении высоких доз НПВС в результате дисфункции тромбоцитов [10,11] и вероятность диффузного кровотечения в области отслойки кожного лоскута после эстетических и пластических операций. У нефопама отсутствует влияние на функцию тромбоцитов при сопоставимом с НПВС обезбоживающем эффекте. Полученные нами результаты подтверждают эффективность нефопама в лечении острой умеренной и слабой боли с хорошей переносимостью препарата. Важна также возможность комбинированного применения нефопама с НПВС и опиоидными анальгетиками. Учитывая различный механизм обезбоживающего действия, создаются условия для безопасного и эффективного использования комбинации препаратов. В отличие от нефопама, действующего на центральную нервную систему [2], НПВС оказывает местное воздействие в очаге воспаления [19]. В исследовании N. Delage и соавт. (2005) отмечен мощный анальгезирующий синергический эффект совместного применения нефопама и кетопрофена с существенным снижением дозы препаратов, необходимой для полноценного уменьшения боли. После абдоминальных и ортопедических операций отмечено морфин-сберегающее действие нефопама со снижением потребления морфина на 30-50% во время контролируемой пациентом аналгезии [8,21]. Исследования N. Beloeil и соавт. (2004) выявили аддитивное анальгезирующее взаимодействие при комбинированном применении нефопама с морфином со снижением дозы обоих препаратов. Дополнительным преимуществом нефопама является предотвращение сенситизации болевых рецепторов, вызванной опиоидами, у пациентов при обширных оперативных вмешательствах под общей анестезией [23]. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании на фоне предшествующего введения НПВС нефопам обеспечивал полный обезбоживающий эффект при сильной боли только у каждой четвертой пациентки. Поэтому при острой сильной боли после симультанных пластических операций или низком пороге переносимости боли оправдано дополнительное назначение опиоидных анальгетиков средней силы действия для предотвращения побочных эффектов высоких доз НПВС и нефопама.

В публикациях Pillans P.I. и Woods D.J. (1995) и Dutrieu G. (2007) представлен подробный анализ побочных эффектов, связанных с назначением нефопама. Незначительные побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения, повышенной потливости, кожной эритемы, беспокойства встречались в 15-30% случаев назначения препарата [26], также были описаны редкие случаи передозировки пероральной формы препарата с развитием судорог и аритмии [27]. Наши данные не подтверждают высокую частоту незначительных побочных эффектов, связанных с назначением нефопама, что объясняется сбалансированным вариантом общей анестезии, а также использованием дексаметазона для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Особого внимания заслуживает тахикардия и повышение артериального давления после внутримышечного введения препарата, что связывают с антихолинергическими и симпатомиметическими свойствами препарата [28], хотя публикации на эту тему неизвестны. В нашем исследовании тахикардия с повышением пульса на 15% и более наблюдалась практически у каждой второй-третьей пациентки, а повышение среднего артериального давления более чем на 15% и более выявлено у каждой пятой пациентки на фоне обезбоживающего действия препарата. Аналогичный гемодинамический эффект наблюдали в ранних клинических исследованиях после болюсного внутривенного введения нефопама [26,29] и уменьшение этого негативного явления после перехода на медленную инфузию препарата в течение 30 минут [30]. Происходящие изменения в реакции сердечно-сосудистой системы следует учитывать в послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушением ритма. Отдельно следует обратить внимание на нежелательность гипертензии после лифтинговых операций на лице в связи с риском развития гематомы в области операции. Поэтому при омолаживающих операциях на лице у пациентов с гипертонической болезнью следует воздержаться от назначения нефопама.

Выводы

Нефопам является безопасным и полезным компонентом мультимодальной аналгезии при слабой и умеренной боли после пластических и эстетических операций.

Внутримышечное введение нефопама сопровождается гемодинамической реакцией в виде тахикардии и повышения артериального давления, что следует учитывать при послеоперационном обезболивании пациентов с нарушением сердечного ритма, ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. ■

Выражаю благодарность медсестрам палаты интенсивной терапии Куценко Т.В., Глазырина Л.А., Безродных Т.В., Леушина Л.А., Филиппова Н.С., Лупийчук Н.В., Бусыгина Ю.А., Старшинина Н.В., Ульянова О.А., Кореневская В.Д. за помощь в проведении исследования.

Кузьмин Вячеслав Валентинович, Центр косметологии и пластической хирургии, г.Екатеринбург; Адрес для переписки - 620077 г.Екатеринбург, ул.Московская, 19. Тел. раб. (343) 228-28-23. Тел. сот. 8-922-611-64-16. Факс: (343) 371-89-99; e-mail: kuzmin612010@mail.ru

Литература:

1. Guirimand F., Dupont X., Bouhassira D., Brasseur L., Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion RIII reflex in humans. *Pain* 1999; 80(1-2): 399-404.
2. Gray A.M., Nevinson M.J., Sewell R.D.E. The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 365(2-3): 149-57.
3. Verleye M., Andre N., Heulard I., Gillardin J.M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain. Res.* 2004; 1013(2): 249-55.
4. Kakkar M., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 8(3): CD007442.
5. Sunshine A., Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18(5 Pt 1): 530-4.
6. Tigerstedt L., Sipponen J., Tammisto T., Turunen M. Comparison of nefopam and pethidine in postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 1977; 49(11): 1133-8.
7. Kapfer B., Alfonsi P., Guignard B., Sessler D.I., Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth. Analg.* 2005; 100(1): 169-74.
8. Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M., Le Guern M.E., Alquier C., Chauvin M. [et al.] Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91(6): 836-41.
9. Mimoz O., Incagnoli P., Josse C., Gillon M.C., Kuhlman L., Mirand A. [et al.] Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; 56(6): 520-25.
10. Blaicher A.M., Landsteiner H.T., Al-Falaki O., Zwerina J., Volf I., Gruber D. [et al.] Acetylsalicylic acid, diclofenac, and lornoxicam, but not rofecoxib, affect platelet CD 62 expression. *Anesth. Analg.* 2004; 98(4): 1082-5.
11. Moiniche S., Romsing J., Dahl J.B., Tramer M.R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth. Analg.* 2003; 96(1): 68-77.
12. Billingsley E.M., Maloney M.E. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol. Surg.* 1997; 23(5): 381-385.
13. Michael R., Younan N., Aziz M., Mostafa N., Ghobriel A., Gintautas J. Effect of a non-opiate analgesic, nefopam hydrochloride, on stress gastric ulcer in rats. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2001; 44: 109-11.
14. Arora P., Kolli H., Nainani N., Nader N., Lohr J. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26(4): 687-97.
15. Fuzier R., Belbachir A., Gall O., Keita H. Postoperative analgesia in 'particular situations'. Practical recommendations. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2008; 27(4): 966-8.
16. Полушин Ю.С., Вартанова И.В., Беженарь В.Ф., Коростелев Ю.М., Голубь И.В. Оценка эффективности сочетанного применения нефопам гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; 61(6): 48-53.
17. Zhang J., Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006; 296(13): 1619-32.
18. Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M., Wong B.C., Hui W.M., Hu W.H. [et al.] Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(26): 2033-38.
19. Ochroch J., Mardini I.A., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs* 2003; 63(24): 2709-23.
20. Delage N., Maaliki H., Beloeil H., Benhamou D., Mazoit J.X. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1211-16.
21. McLintock T.T., Kenny G.N., Howie J.C., McArdle C.S., Lawrie S., Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br. J. Surg.* 1988; 75(8): 779-81.
22. Beloeil H., Delage N., Negre I., Mazoit J.X., Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blind isobolographic study of their analgesic action. *Anesth. Analg.* 2004; 98(2): 395-400.
23. Tirault M., Derrode N., Clevenot D., Rolland D., Fletcher D., Debaene B. The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2006; 102(1): 110-17.
24. Pillans P.I., Woods D.J. Adverse reactions associated with nefopam. *N. Z. Med. J.* 1995; 108(1008): 382-4.
25. Durrieu G., Olivier P., Bagheri H., Montastruc J.L. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007; 21(5): 555-8.
26. Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E., Speight T.M., Avery G.S. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; 9(4): 249-67.
27. Urwin S.C., Smith H.S. Fatal nefopam overdose. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83(3): 501-2.
28. Evans M.S., Lysakowski C., Tramer M.R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101(5): 610-7.
29. Hagemann K., Platte G., Meyer J., Effert S. Haemodynamic effects of nefopam (author's transl). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1978; 103(25): 1040-3.
30. Chanques G., Sebbane M., Constantin J.M., Ramillon N., Jung B., Cisse M. [et al.] Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106(3): 336-43.