

# Послеоперационное обезбоживание нефопамом гидрохлоридом в пластической хирургии

В. В. Кузьмин

*Центр косметологии и пластической хирургии, Екатеринбург*

**Postoperative analgesia with nefopam hydrochloride in plastic surgery**

*V. V. Kuzmin*

*Cosmetology and plastic surgery Center, Yekaterinburg*

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 полезным и безопасным анальгетиком в терапии слабой и умеренной боли после пластических и эстетических операций. Интравенное введение нефопамом сопровождается гемодинамической реакцией в виде тахикардии и повышения артериального давления, что следует учитывать при послеоперационном обезбоживании пациентов с нарушением сердечного ритма, ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. *Ключевые слова:* нефопамом гидрохлорид, послеоперационное обезбоживание, пластическая хирургия.

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

По данным литературы, мультимодальная анальгезия является наиболее широко используемым методом лечения острой послеоперационной боли [1, 3, 9]. Комбинированное назначение анальгетиков, относящихся к различным фармакологическим классам, позволяет улучшить послеоперационное обезбоживание и уменьшить побочные эффекты, наблюдаемые при моноанальгезии [20]. Представляет интерес недавно вошедший в отечественную клиническую практику препарат – нефопамом гидрохлорид, который относится к группе неопиоидных анальгетиков с центральным механизмом действия [16]. Антиноцицептивная защита реализуется на спинальном и супраспинальном уровнях и обусловлена ингибированием обратного синаптического захвата серотонина, норадреналина и дофамина, что приводит к усилению нисходящего моноаминергического контроля ноцицепции [15].

Исследования Verleye M. и соавт. (2004) выявили неконкурентное антагонистическое влияние нефопамом на NMDA-рецепторы 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 [19]. Нефопамом в отличие от НПВС не оказывает негативного влияния на гемостаз, слизистую оболочку желудка и функцию почек [13]. К основным побочным эффектам препарата относятся: избыточная потливость, тошнота, рвота и тахикардия, обусловленные антихолинергическими свойствами нефопамом [11, 23]. Ограниченное количество отечественных публикаций по использованию нефопамом в лечении послеоперационного болевого синдрома [2, 4], а также отсутствие публикаций по обезбоживанию этим препаратом пациентов, перенесших эстетические и пластические операции, определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценка анальгетического эффекта и переносимости нефопамом гидрохлорида после эстетических и пластических операций.

## Материалы и методы

Проспективное исследование выполнено в раннем послеоперационном периоде у 150 пациентов в возрасте  $33,7 \pm 8,7$  года, которым проводилось плановое оперативное лечение в Центре косметологии и пластической хирургии (директор С. В. Нудельман). Физический статус всех пациенток соответствовал I–II классу ASA. Критерии исключения: возраст  $< 18$  и  $> 60$  лет; тахикардия ( $\text{ЧСС} \geq 100 \text{ мин}^{-1}$ ); мерцательная аритмия; артериальная гипертензия; анемия; гипотиреоз; эпилепсия. Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства представлено в табл. 1. Симультантные операции включали несколько пластических и эстетических операций. Анестезиологическое обеспечение – сбалансированная общая анестезия с ИВЛ. Индукцию анестезии осуществляли болюсным внутривенным введением мидазолама ( $0,08\text{--}0,1 \text{ мг/кг}$ ) и пропофола ( $2,5\text{--}3 \text{ мг/кг}$ ), а миоплегию – пипекурония бромидом ( $0,06 \text{ мг/кг}$ ) с последующим болюсным или микроструйным введением миорелаксанта. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (МАК  $0,6\text{--}1,0$ ) и болюсным или микроструйным введением фентанила ( $0,05 \text{ мг/ч}$ ). С целью достижения эффекта упреждающей анальгезии за  $20\text{--}30$  мин до окончания оперативного вмешательства внутривенно вводили кетопрофен ( $100 \text{ мг}$ ) или лорноксикам ( $8 \text{ мг}$ ). До начала операции все пациентки получали дексаметазон ( $4 \text{ мг}$ ). Нефопома гидрохлорид (Акупан®) вводили однократно внутримышечно в ближайшие часы после операции ( $1,9 \pm 1,2 \text{ ч}$ ) в дозе  $20 \text{ мг}$  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 ( $\text{АД}_\text{с}$ ,  $\text{АД}_\text{д}$  и  $\text{АД}_\text{ср}$ ); частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки потребности миокарда в кислороде использовали индекс напряжения миокарда (Rate Pressure Product – RPP), который рассчитывали по формуле:  $\text{RPP} = \text{АД}_\text{с} \times \text{ЧСС}$  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 пациенток, определяли вегетативный индекс Кердо (ВИ) по формуле:  $\text{ВИ} = (1 - \text{АД}_\text{д} \div \text{ЧСС}) \times 100$  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 этап) и через 30 мин (II этап) после внутримышечной инъекции нефопома.

Таблица 1. Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства

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

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 ( $M$ ) и стандартного отклонения среднего значения ( $\delta$ ). Показатели ВИ, которые имели распределение, отличное от нормального, выражали в виде медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей ( $LQ$ ;  $UQ$ ). Анализ различий на этапах исследования проводили с использованием парного критерия Стьюдента, U-теста Манна–Уитни и критерия  $\chi^2$ . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Средняя интенсивность боли в покое в первые часы после операции составила  $1,98 \pm 0,66$  балла: сильная боль – 20,6%, умеренная – 56,7%, слабая – 22,7% (табл. 2). После внутримышечного введения нефопама анальгетический эффект получен в 90% случаев со снижением интенсивности боли на  $1,29 \pm 0,73$  балла (68,4%) ( $p < 0,001$ ). При исходно сильной, умеренной и слабой боли снижение составило соответственно  $1,71 \pm 1,01$ ,  $1,29 \pm 0,63$  и  $0,88 \pm 0,32$  балла. Полный обезболивающий эффект был получен у 72 (48%) пациентов, 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 в 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 высокой 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 трамаолом у 19 (12,7%) пациенток.

В исследуемой группе наблюдались незначительные побочные эффекты у 22 (14,7%) пациенток: тахикардия – 10 (6,7%) случаев, тошнота – 15 (10%), рвота – 5 (3,3%), повышенная потливость – 3 (2%), головокружение – 3 (2%) случая. Нейропсихических 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 (табл. 3). Внутримышечное введение нефопама сопровождалось увеличением АДс на 5,2% ( $p < 0,001$ ), АДд на 4,4% ( $p < 0,01$ ), АД<sub>ср</sub> 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<sup>-1</sup>, 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

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

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<sup>-1</sup> с приростом ЧСС на 36 и 68%, что потребовало медикаментозной коррекции.

## Обсуждение

Широкое распространение инфльтрационной анестезии в пластической и эстетической хирургии создает благоприятные условия для проведения мультимодальной анальгезии в раннем послеоперационном периоде. Учитывая невысокую травматичность большинства пластических и эстетических операций, ведущую роль в послеоперационном обезболивании занимает неопиоидная анальгезия. 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 [14, 21, 30]. Однако к вышеуказанным осложнениям следует относиться как к потенциальным рискам при назначении НПВС в эстетической медицине. Большое внимание в эстетической хирургии привлекают возможные нарушения гемостаза при назначении высоких доз НПВС в результате дисфункции тромбоцитов [6, 24] 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 обезболивающим 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. С учетом различных механизмов анальгезии, создаются условия для безопасного и эффективного использования комбинации препаратов. В отличие

от нефопама, обладающего центральным механизмом действия [15], НПВС оказывают периферическое действие в зоне поврежденных тканей [26]. 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 обезбоживания. После абдоминальных и ортопедических операций отмечено морфинсберегающее действие нефопама со снижением потребления морфина на 30–50% во время контролируемой пациентом анальгезии [11, 22]. Исследования H. Beloeil и соавт. (2004) выявили аддитивное анальгезирующее взаимодействие при комбинированном применении нефопама с морфином со снижением дозы обоих препаратов. Дополнительным преимуществом нефопама является предотвращение гиперальгезии, вызванной опиоидами, у пациентов при обширных оперативных вмешательствах под общей анестезией [27]. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании на фоне предшествующего введения НПВС нефопам обеспечивал полный обезболивающий эффект при сильной боли только у каждой четвертой пациентки. Поэтому при острой боли высокой интенсивности 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 Durrieu 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 [18], также были описаны редкие случаи передозировки пероральной формы препарата с развитием судорог и аритмии [28]. 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 [12], хотя публикации на эту тему неизвестны. В нашем исследовании тахикардия с повышением ЧСС на 15% и более наблюдалась практически у каждой 2–3-й пациентки, а повышение среднего артериального давления более чем на 15% и более выявлено у каждой 5-й пациентки на фоне обезболивающего действия препарата. Аналогичный гемодинамический эффект наблюдали в ранних клинических исследованиях после болюсного внутривенного введения нефопама [17, 18] и уменьшение этого негативного явления после перехода на медленную инфузию препарата в течение 30 мин [7]. 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

1. Нефопам является эффективным и безопасным анальгетиком для купирования слабой и умеренной боли после пластических операций.
2. 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.

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 <sup>-1</sup>	76,9±11,3	87,3±15,3	$p < 0,001$
ЧСС > 100 мин <sup>-1</sup> , 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

## Литература

1. Горобец Е. С. Концепция мультимодальной комбинированной анестезии и безопасность травматичных операций // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; 3(1): 39–45.
2. Полушин Ю. С., Вартанова И. В., Беженарь В. Ф., Коростелев Ю. М., Голубь И. В. Оценка эффективности сочетанного применения нефопама гидрохлорида и кетопрофена в лечении послеоперационного болевого синдрома у больных эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(6): 48–53.
3. Овечкин А. М., Романова Т. А. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. РМЖ. 2006; 14(12): 865–872.
4. Овечкин А. М. Роль и место нефопама (акупана) в схеме мультимодальной анальгезии (обзор литературы) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011; 5(4): 5–12.
5. 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.
6. 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): 1082–1085.
7. 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): 336–343.
8. 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): 1211–1216.
9. De Oliveira G. S. Jr, Agarwal D, Benzon H. T. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials // Anesth Analg. 2012; 114(2): 424–433.
10. 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): 555–558.
11. 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): 836–841.
12. Evans M. S., Lysakowski C., Tramer M. R. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review // Br. J. Anaesth. 2008; 101(5): 610–617.
13. Forrest J. B., Camu F., Greer I. A., Kehlet H., Abdalla M., Bonnet F. [et al.] Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // Br J Anaesth. 2002; 88(2): 227–233.
14. Fuzier R., Belbachir A., Gall O., Keita H. Postoperative analgesia in 'particular situations'. Practical recommendations // Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2008; 27(4): 966–968.
15. 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): 149–157.
16. Guirimand E., 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.
17. Hagemann K., Platte G., Meyer J., Effert S. Haemodynamic effects of nefopam (author's transl) // Dtsch. Med. Wochenschr. 1978; 103(25): 1040–1043.
18. 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): 249–267.
19. 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.
20. Kehlet H., Dahl J. B. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment // Anesth. Analg. 1993; 77(5): 1048–1056.
21. 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): 2033–2038.
22. 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): 779–781.
23. 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): 520–525.
24. 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.
25. Pillans P. I., Woods D. J. Adverse reactions associated with nefopam // N. Z. Med. J. 1995; 108(1008): 382–324.
26. Ochroch J., Mardini I. A., Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? // Drugs. 2003; 63(24): 2709–2723.
27. 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): 110–117.
28. Urwin S. C., Smith H. S. Fatal nefopam overdose // Br. J. Anaesth. 1999; 83(3): 501–502.
29. 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): 249–255.
30. Zhang J., Ding E. L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials // JAMA. 2006; 296(13): 1619–1632.