

Послеоперационное обезболивание с использованием нефопама и кетопрофена у кардиохирургических больных

А. А. Еременко, Л. С. Сорокина

ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени ак. Б. В. Петровского РАМН»,
119991, Москва

Postoperative analgesia with the use of nefopam and ketoprofen in cardiosurgical patients

A. A. Eremenko, L. S. Sorokina

FSBI "Boris Petrovsky National Research Center for Surgery" RAMS, 119991, Moscow

В данном исследовании изучали эффективность и безопасность различных схем послеоперационного обезболивания у 135 пациентов, перенесших операции реваскуляризации миокарда и коррекций приобретенных пороков сердца. Средний возраст пациентов составил $55,8 \pm 10,8$ лет (от 18 до 65 лет). Исследованы шесть схем послеоперационного обезболивания. Выявлена безопасность и эффективность изучаемых схем послеоперационного обезболивания у кардиохирургических пациентов. В группе изолированной КПА тримеперидином частота тошноты, рвоты, головокружения, слабости была достоверно выше, чем в остальных группах. Наилучший анальгетический эффект достигнут на фоне применения комбинации кетопрофена и нефопама. Введение нефопама и кетопрофена перед экстубацией больных снижало степень выраженности болевого синдрома в среднем на 50%, что способствовало ранней активизации пациентов. Сочетанное применение нефопама и кетопрофена характеризовалось 79% опиоидсберегающим эффектом, при этом 55% пациентов не нуждались в добавлении опиоидного анальгетика. *Ключевые слова:* послеоперационное обезболивание, кардиохирургические больные, контролируемая пациентом анальгезия, нефопам, кетопрофен, тримеперидин.

The study was conducted in order to test effectiveness and safety of different schemes of postoperative analgesia in 135 patient undergone myocardium revascularization surgery and acquired heart defect corrections. Six combinations of postoperative analgesia were studied. The effectiveness and safety were approved for all of 6 postoperative analgesia schemes in cardiosurgical patients. The frequency of nausea, vomiting, dizziness and weakness was significantly higher in the group of PCA with Trimeperidine as monotherapy than in other groups. Combination of Nefopam and Ketoprofen provided the most expressed analgesic effect. Administration of Nefopam and Ketoprofen before extubation reduced the intensity of pain (in average for 50%) and promoted the early stirring up of patients. Combined administration of Nefopam and Ketoprofen provided opioid-saving effect for 79%, while 55% of patients don't need additional opioid analgesic administration. *Key words:* postoperative analgesia in cardiosurgical patients, patient-controlled analgesia, Nefopam, Ketoprofen, Trimeperidine.

Предупреждение и лечение послеоперационной боли являются одной из главных задач современной медицины. Боль в настоящее время рассматривается как одна из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и неблагоприятные социально-экономические последствия. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [1, 2]. Адекватное послеоперационное обезболивание улучшает исход оперативных вмешательств и снижает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также укорачивает период реабилитации.

Разработка новых методов обезболивания у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде относится к числу актуальных и мало изученных проблем [3]. Оптимальное послеоперационное обезболивание при кардиохирургических

вмешательствах призвано обеспечить более стабильную гемодинамику, уменьшить потребление кислорода и снизить развитие ишемических явлений. Известно, что послеоперационная ишемия миокарда является важным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов группы высокого риска, а адекватная анальгезия снижает частоту и тяжесть миокардиальной ишемии [4, 5]. Острая послеоперационная боль остается серьезной проблемой в отделениях интенсивной терапии и часто недооценивается, несмотря на наличие большого количества обезболивающих препаратов и различных методик обезболивания. У пациентов, находящихся на ИВА, интенсивность боли оценивают в лучшем случае в 40% [6].

Терапия боли после кардиохирургических операций традиционно базируется на парентеральном назначении опиоидов, однако они могут вызывать множество нежелательных эффектов.

Инъекционное или пероральное введение сильных опиоидов у данной категории больных сопряжено с опасностью выраженного угнетения дыхания и артериальной гипотензии, а также проявления таких нежелательных эффектов, как сонливость, адинамия, тошнота, рвота, нарушение перистальтики пищеварительного тракта, мочеиспускания и т. д. [7–9]. Метод продленной эпидуральной анальгезии у этой категории больных не получил широкого распространения в связи с его инвазивностью и опасностью формирования эпидуральной гематомы.

В последние годы принята концепция мультимодальной анальгезии, задачей которой является применение комбинации опиоидных и различных неопиоидных анальгетиков с разными механизмами действия, что позволяет повысить качество обезболивания, снизить дозы сильных опиоидов и ограничить нежелательные эффекты всех компонентов анальгезии [10–12]. Для лечения послеоперационного болевого синдрома в кардиохирургии чаще всего применяют системную анальгезию различными препаратами и их комбинациями (опиоиды, седативно-гипнотические и нестероидные противовоспалительные средства), вводимые по назначению врача или в режиме контролируемой пациентом анальгезии (КПА) [11–14].

Среди анальгетиков особый интерес вызывает препарат нефопам, относящийся к ненаркотическим анальгетикам центрального действия [14–16].

Нефопам оказывает мультимодальное действие, благодаря своему комплексному влиянию на механизмы ноцицепции в отличие от трамадола его эффект не нарушается антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов (например, ондансетроном) [17]. К преимуществам относят также отсутствие влияния нефопам на агрегацию тромбоцитов и угнетающего влияния на центральную нервную систему [14].

По данным исследования Mimoz [16]: применение НПВП не рекомендуется у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, в то время как нефопам представляется адекватной терапевтической альтернативой. По данным исследования Delage [15], нефопам может комбинироваться с различными анальгетиками других групп, потенцируя их действие, применяется непосредственно перед окончанием операции, т. к. устраняет послеоперационную боль, предупреждает гипералгезию, купирует послеоперационную мышечную дрожь, увеличивает переносимость боли. Также нефопам предупреждает явления тошноты и рвоты, но не обладает жаропонижающим свойством [14].

Существуют многочисленные исследования по применению нефопам в абдоминальной хирургии, ортопедии и травматологии [14–16]. В то же время его эффективность для послеоперационного обезболивания у кардиохирургических больных практически не изучена.

Цель работы – разработка и оценка эффективности мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания на основе анальгетика центрального действия нефопам и НПВП кетопрофена на фоне контролируемой пациентом анальгезии тримеперидином в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Материалы и методы

Нами было выполнено рандомизированное проспективное сравнительное исследование пациентов, оперированных на сердце с использованием искусственного кровообращения и без него. Общее количество больных составило 135 человек. Средний возраст $55,8 \pm 10,8$ лет (от 18 до 65 лет). В исследование были включены пациенты после операций реваскуляризации миокарда и коррекций приобретенных пороков сердца с неосложненным течением раннего послеоперационного периода с использованием стернотомного доступа.

Критериями включения пациентов в исследование были: срединная стернотомия; ранний послеоперационный период; уровень сознания – ясное или легкое оглушение, 14–15 баллов по шкале комы Глазго; возраст старше 12 лет.

Критериями исключения являлись: наличие в анамнезе психических заболеваний; наличие в анамнезе противопоказаний к назначению нефопам и кетопрофена; печеночно-почечная недостаточность; периоперационные поражения головного мозга (ОНМК, постгипоксическая или метаболическая энцефалопатия); послеоперационное кровотечение > 1,4 мл/кг/ч; выраженная сердечно-сосудистая и/или дыхательная недостаточность, требующие проведения длительной ИВЛ (более 2 сут).

Операции выполнялись в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии. Интенсивность боли оценивали по 5-балльной вербальной шкале (ВШ) в покое и при глубоком вдохе и кашле. В качестве дополнительного объективного критерия эффективности анальгезии использовали метод побудительной спирометрии. Максимальную инспираторную емкость легких (МИЕЛ) измеряли с помощью объемного спирометра Coach 2[®] (Intersurgical).

Все больные методом конвертов были распределены в 6 групп. Группы не различались между собой по возрасту, полу, антропометрическим данным,

длительности ИК, ишемии миокарда и операции, продолжительности послеоперационной ИВЛ, частоте дренирования плевральных полостей.

1. Группа кетопрофена с добавлением внутримышечных инъекций тримеперидина при болях по требованию ($n=35$): через 3, 15, 27 ч после окончания операции пациентам этой группы внутримышечно вводили кетопрофен в дозе 100 мг. При степени боли 2 балла и выше дополнительно назначали 1 мл 2% раствора тримеперидина внутримышечно.

2. Группа кетопрофена на фоне тримеперидина методом КПА ($n=20$): начиная с 3-го ч после окончания операции пациентам этой группы внутримышечно вводили кетопрофен в дозе 100 мг каждые 12 ч. КПА тримеперидином начинали через 2 ч после экстубации.

3. Группа (группа сравнения для групп 1 и 2), в которой применялась монотерапия тримеперидином методом КПА ($n=20$): пациентам проводили КПА тримеперидином, которую начинали через 2 ч после экстубации.

4. Группа нефопама в виде постоянной инфузии на фоне тримеперидина в режиме КПА ($n=20$): Первую внутривенную инъекцию нефопама (20 мг в течение 30 мин) вводили за 30 мин до экстубации, далее осуществляли постоянную его инфузию в дозе до 120 мг в сут. КПА тримеперидином начинали через 2 ч после экстубации.

5. Группа нефопама в виде дробного болюсного введения в сочетании с тримеперидином методом КПА ($n=20$): первую инфузию нефопама в дозе 20 мг проводили за 30 мин до экстубации в течение 30 мин. Затем вводили по 20 мг нефопама внутривенно длительностью 30 мин каждые 4 ч. КПА тримеперидином начинали через 2 ч после экстубации.

6. Группа ($n=20$) представляла собой группу сравнения для групп 4 и 5, методика анальгезии в ней соответствовала группе 3.

Использовали препарат Акупан (нефопам) фирмы Биокодекс (Франция), промедол (тримеперидин) ФГУП «Московский эндокринный завод», кетонал (кетопрофен) фирмы Lek (Словения). Введение тримеперидина осуществлялось в режиме по требованию на фоне постоянной инфузии (комбинированный режим). Концентрация тримеперидина составила 2 мг/мл; начальная доза – 5 мг; болюсная доза – 3 мг; локаут-интервал – 6 мин; 4-часовая максимальная доза – 20 мг; скорость постоянной инфузии – 0,1 мг/ч.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью ППП Statistica 6.0 for Windows. Результаты представлены как $M \pm m$ (среднее значение \pm стандартная ошибка). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования оценка эффективности послеоперационного обезболивания была произведена у 75 пациентов первых трех групп (без включения в схему анальгезии нефопама): 1) Анальгезия кетопрофеном с добавлением внутримышечных инъекций тримеперидина при болях по требованию; 2) кетопрофен на фоне тримеперидина методом КПА; 3) монотерапия тримеперидином в режиме КПА.

Оценка динамики болевого синдрома (рис. 1) показала, что сразу после операции и на последующих двух этапах исследования интенсивность боли в группе монотерапии тримеперидином методом КПА (группа 3) была достоверно выше, в отличие

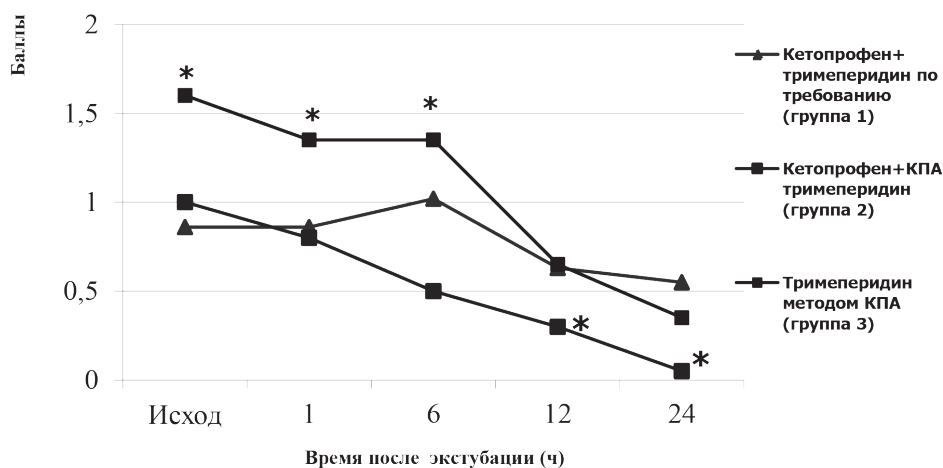


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в первые сутки после операции в группах 1–3 (оценка по 5-балльной шкале)

от двух других групп, где за 2–3 ч до экстубации внутримышечно вводили кетопрофен. Вместе с тем уже к 12-му ч отмечено снижение интенсивности боли в группе 3, достоверно не отличающееся от группы 2. К концу первых суток интенсивность боли снижалась во всех трех группах, однако в группе кетопрофена в сочетании с тримеперидином методом КПА отмечены более низкие показатели интенсивности боли, что к 12-му и 24-му ч достоверно отличалось от остальных двух групп ($p < 0,05$).

Адекватная анальгезия оказывала положительное влияние и на функцию внешнего дыхания, что отражалось динамикой МИЭЛ, которая к 24-му ч возрастала в среднем в полтора раза, по мере снижения интенсивности боли.

Как монотерапия тримеперидином, так и его сочетанное применение с кетопрофеном обеспечивали адекватное обезболивание. В то же время комбинированная терапия сопровождалась снижением потребления тримеперидина в течение суток в группе 1 в 4,7 раза ($p < 0,05$), а в группе 2 – в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой 3. В группе 1 лишь 34,3% больных получали тримеперидин в суточных дозах 20 и 40 мг, а 54,2% больных дополнительного его введения не потребовалось. Если потребность в тримеперидине методом монотерапии КПА в среднем составила 72,3 мг, то в случаях сочетания с кетопрофеном – 39 мг, а при внутримышечном введении тримеперидина на фоне кетопрофена при шкале боли 2 балла и выше – 15,4 мг за сут.

Результаты оценки побочных эффектов в группах 1–3 представлены в таблице 1.

В группе монотерапии тримеперидином (группа 3) частота тошноты и рвоты была выше и достоверно отличалась от двух других групп. В этой группе наблюдался самый высокий процент (75%) слабости и сонливости. Поскольку данные побочные явления не характерны для НПВП и их частота зависела от дозы тримеперидина, наши исследования подтверждают мнение о важности

использования ненаркотических анальгетиков в целях достижения опиоидсберегающего эффекта и снижения частоты побочных эффектов опиоидов. За счет опиоидсберегающего эффекта кетопрофена мы наблюдали снижение вялости и сонливости в 2 раза в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3. Данный факт имеет большое значение, поскольку известно, что более ранняя активизация больных способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, сокращению сроков госпитализации и улучшению результатов лечения больных в целом.

На втором этапе исследования оценка анальгетического эффекта осуществлялась в группах 4–6 (60 пациентов): 4) нефопам в виде постоянной инфузии на фоне тримеперидина методом КПА, 5) нефопам в виде дробного болюсного введения в сочетании с тримеперидином методом КПА, 6) монотерапия тримеперидином в режиме КПА.

Оценка динамики болевого синдрома (рис. 2) показала, что сразу после операции и через 1 ч после ее завершения в группе КПА тримеперидином в виде монотерапии (группа 3) интенсивность боли была значительно выше, в отличие от двух других групп, пациентам которых за 30 мин до экстубации внутривенно вводили нефопам.

Различия в группе 3 по сравнению с двумя другими были статистически достоверны на первых трех этапах исследования, достоверных отличий между группами 1 и 2 не отмечено. Вместе с тем после 6 часов отмечалось снижение интенсивности боли в группе монотерапии тримеперидином методом КПА, достоверно не отличающееся от двух других групп к 12-му часу. К концу первых суток интенсивность боли снижалась во всех трех группах.

Поскольку боль при операциях со стернотомным доступом и дренированием плевральных полостей приводит к ограничению экскурсии грудной клетки, анальгетический эффект данных схем обезболивания оказывал положительное влияние на функцию внешнего дыхания. Средние значения МИЭЛ в группе, в которой применяли монотерапию тримеперидином в режиме КПА, достоверно отличались в худшую сторону от полученных в 5-й группе на 1-м этапе исследования, и в группе постоянной инфузии нефопама (4-я) на всех этапах, что показывало преимущество постоянной инфузии нефопама перед дробной болюсной.

Опиоидсберегающий эффект нефопама (рис. 3) в 4-й и 5-й группах составил 42 и 38% соответственно. Расход тримеперидина на одного больного в сутки в группе постоянной инфузии нефопама в среднем составил 41,85 мг, в группе дробной болюсной инфузии – 44,7 мг, а в группе изолированной КПА – 72,3 мг.

Таблица 1. Частота побочных эффектов в группах 1–3

Побочные эффекты	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=20)
Тошнота	2 (5,7%)	3 (15%)	8 (40%)*
Рвота	2 (5,7%)	2 (10%)	5 (25%)*
Сонливость	6 (17,1%)	7 (35%)	14 (70%)*
Слабость	8 (22,8%)	8 (40%)	15 (75%)*
Головная боль	4 (11,4%)	1 (5%)	3 (15%)
Головокружение	5 (14,3%)	3 (15%)	8 (40%)*
Парез кишечника	0*	3 (15%)	5 (25%)

Примечание: * – статистически достоверное различие частот в группах 1 и 2 с соответствующей частотой в группе 3.

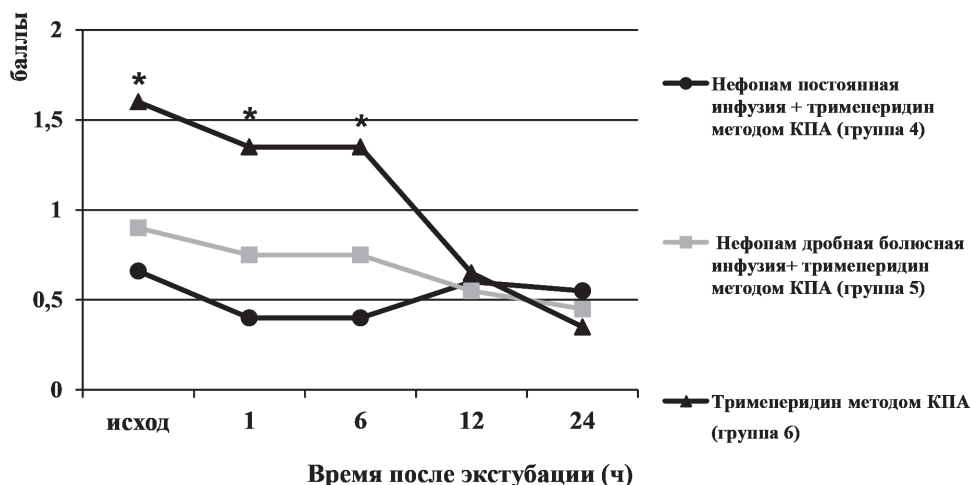
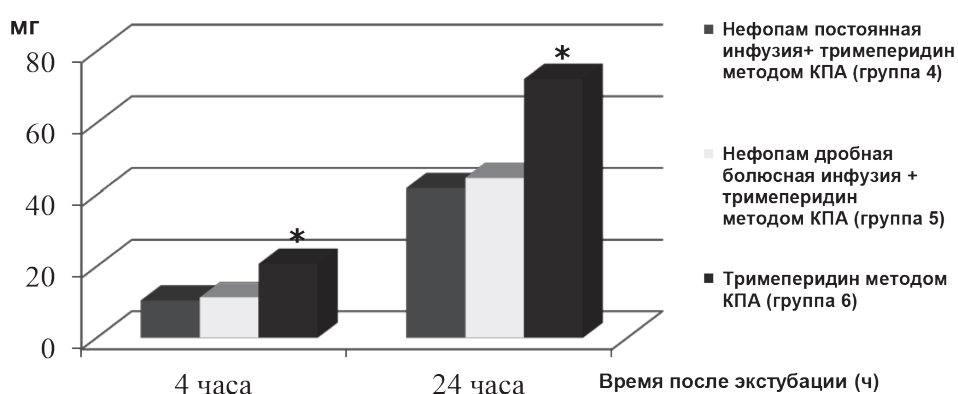


Рис. 2. Динамика интенсивности боли в первые сутки после операции в группах 4–6 (оценка по 5-балльной шкале)



* $p < 0,05$ достоверное отличие от двух других групп

Рис. 3. Средний показатель расхода тримеперидина (мг) на одного больного в первые послеоперационные сутки

Таким образом, было доказано, что применение схем с использованием нефопама вызывает выраженный опиоидсберегающий эффект. Расход тримеперидина в группе 4 был в 1,7 раза ($p < 0,05$), а в группе 5 – в 1,6 ($p < 0,05$) раза меньше, чем в группе 6.

Частота тошноты, рвоты и головокружения в группах нефопама (табл. 2) в нашем исследовании была достоверно ниже, чем в группе монотерапии тримеперидином методом КПА. Парез кишечника в группе 4 и группе 5 отмечен у 5% пациентов, а в группе 6 данный симптом наблюдался у 25% больных, что, по нашему мнению, также объясняется побочными эффектами тримеперидина, поскольку его количество у больных, получавших нефопам, было минимальным. В группе 6 головокружение встречалось в 2,6 раза чаще, чем в группе 4, и в 2 раза чаще, чем в 5-й группе, что также обусловлено нежелательными эффектами высоких доз тримеперидина.

При дробном болюсном режиме введения нефопама у 50% больных 5-й группы на каждое введение отмечалось повышение ЧСС (на 7–25 в мин, причем этот прирост был статистически значимым, $p < 0,001$). У остальных пациентов ЧСС при дробном введении существенно не менялась.

Таблица 2. Частота побочных эффектов в группах 4–6

Побочные эффекты	Группа 4 (n=20)	Группа 5 (n=20)	Группа 6 (n=20)
Тошнота	1 (5%)	3 (15%)	7 (35%)*
Рвота	1 (5%)	1 (5%)	5 (25%)*
Сонливость	8 (40%)	10 (50%)	12 (60%)
Слабость	8 (40%)	10 (50%)	15 (75%)
Головная боль	3 (15%)	1 (5%)	3 (15%)
Головокружение	3 (15%)	4 (20%)	8 (40%)*
Парез кишечника	1 (5%)	1 (5%)	5 (25%)*

Примечание: * – статистически достоверное различие частот в группах 4, 5 и 6 с соответствующей частотой в группе 3.

При опросе среднего медицинского персонала было выяснено, что медсестры считают более удобной постоянную инфузию нефопама. Это связано со сниженной нагрузкой на персонал (отсутствием необходимости организации и проведения 30-минутных инфузий каждые 4 ч).

И наконец, в отдельной группе из 20 пациентов был оценен эффект комбинированного применения нефопама и кетопрофена на фоне контролируемой пациентом анальгезии тримеперидином. Результаты сравнивали с данными, полученными при раздельном использовании этих препаратов, приведенных выше.

На фоне сочетанного назначения нефопама и кетопрофена потребность в тримеперидине существенно снижалась. Опиоидсберегающий эффект комбинации нефопама и кетопрофена был максимальным и составил 79%. Комбинация нефопама и кетопрофена приводила к наибольшему анальгетическому эффекту, и у 55% пациентов не было отмечено ни одного нажатия триггера инъекции тримеперидина. Суммарная же доза опиоидного анальгетика у 70% пациентов была практически равна дозе фоновой инфузии (0,1 мг в час), а за 24 ч в среднем по группе достигала 14,7 мг (меньше одной ампулы тримеперидина в сут), что было в 4,9 раза меньше дозы, потребляемой в группе изолированной КПА тримеперидином ($p=0,000$) и значимо ниже, чем при применении этих препаратов по отдельности.

Анальгетический эффект нефопама и кетопрофена значимо улучшал функцию внешнего дыхания, что характеризовалось МИЕЛ.

Таким образом, сочетанное использование кетопрофена и постоянной инфузии нефопама у большинства пациентов позволило достичь адекватного обезболивания без применения сильных опиоидных анальгетиков или с использованием их в минимальных дозировках. Мы считаем целесообразным использование нефопама и кетопрофена в мультимодальных схемах лечения послеоперационной боли у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Идеальным вариантом является комбинация вышеуказанных препаратов.

Выводы:

1. Наилучший анальгетический эффект у кардиохирургических больных достигнут на фоне применения комбинации кетопрофена и нефопама. Введение нефопама и кетопрофена перед экстубацией больных приводит к снижению выраженности болевого синдрома в среднем на 50% и делает возможной раннюю активизацию пациентов.

2. В группе монотерапии тримеперидином в режиме контролируемой пациентом анальгезии достоверно выше, чем в других исследуемых группах, наблюдались дозозависимые нежелательные эффекты опиоидов (тошнота, головокружение, слабость, сонливость).
3. Наиболее выраженный опиоидсберегающий эффект отмечался в группе пациентов, получавших комбинацию кетопрофена и нефопама. На этом фоне необходимая доза тримеперидина была в 5 раз ниже, чем в группе изолированной опиоидной анальгезии.
4. Выявлено статистически достоверное увеличение частоты сердечных сокращений у больных в группе с дробными болюсными инфузиями нефопама, что является значимым у кардиохирургических пациентов, в связи с чем предпочтительна постоянная инфузия этого анальгетика.

Литература

1. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97: 534–40.
2. Dahl J.L., Gordon D., Ward S., Skemp M., Wochos S., Schurr M. Institutionalizing pain management: The postoperative pain management quality improvement project. *J Pain* 2003; 4: 361–371.
3. Ranucci M., Cazzaniga A., Soro G. et al. Postoperative analgesia for early extubation after cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Minerva Anestesiol.* 1999; 65: 859–865.
4. Mangano D.T., Siliciano D., Hollenberg M. et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1992; 76: 342–353.
5. Smith R.C., Leung J.M., Mangano D.T. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S.P.I. Research Group. *Anesthesiology.* 1991; 464–473.
6. Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 409–423.
7. Еременко А.А., Урбанов А.В. Обезболивание при помощи трансдермальной терапевтической системы бупренорфина после кардиохирургических операций. *Здравоохранение и медицинская техника.* 2006; 28 (4): 4–7.
8. Cashman J.N., Dolin S.J. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 212–223.
9. Pettersson P.H., Jakobsson J., Öwall A. Intravenous Acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2005; 19 (3): 306–309.
10. Овечкин А.М. Послеоперационный болевой синдром: клинико-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии. *Consilium-medicum. Хирургия.* 2005; 7 (6).
11. Elia et al. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone. *Anesthesiology.* 2005;103:1296–1304.

12. *Zippel H., Wagenitz A.* Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig.* 2006; 26 (9): 517–528.
13. *Лебедева Р.Н., Никода В.В.* Фармакотерапия острой боли. М.: Айр-Арт; 1998.
14. *Tirault M. et al.* The effect of nefopam on morphin overconsumption induced by large-dose re-mifentanil during propofol anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesth Analg.* 2006; 102: 110–117.
15. *Delage H., Maaliki H., Beloeil H.* Median Effective Dose (ED50) of Nefopam and Ketoprofen in Postoperative Patients. *Anesthesiology.* 2005; 102:1211–1216.
16. *Mimoz O., Imcagnoli P., Gillon M. C., Kuhlman L.* Analgesic efficacy and safety of nefopam versus propacetamol after hepatic resection. *Anaesthesia.* 2001; 56: 520–525
17. *Arcioni R., et al.* Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT (3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1553–1557.
6. *Dolin S.J., Cashman J.N., Bland J.M.* Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 409–423.
7. *Eremenko A. A., Urbanov A. V.* Analgesia using transdermal therapeutic system with buprenorphine after cardiosurgery. *Zdravookhranenie I meditsinskaya tekhnika.* 2006; 28 (4): 4–7. (In Russian).
8. *Cashman J.N., Dolin S.J.* Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 212–223.
9. *Pettersson P.H., Jakobsson J., Öwall A.* Intravenous Acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2005; 19 (3): 306–309.
10. *Ovechkin A.M.* Postoperative pain syndrome: clinical and pathophysiological significance and perspective directions of therapy. *Consilium-medicum. Khirurgiya.* 2005; 7 (6). (In Russian).
11. *Elia et al.* Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone. *Anesthesiology.* 2005;103: 1296–1304.

References

1. *Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J.* Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97: 534–540.
2. *Dahl J.L., Gordon D., Ward S., Skemp M., Wochos S., Schurr M.* Institutionalizing pain management: The postoperative pain management quality improvement project. *J Pain.* 2003; 4: 361–371.
3. *Ranucci M., Cazzaniga A., Soro G. et al.* Postoperative analgesia for early extubation after cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Minerva Anesthesiol.* 1999; 65: 859–865.
4. *Mangano D.T., Siliciano D., Hollenberg M. et al.* Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1992; 76: 342–353.
5. *Smith R.C., Leung J. M., Mangano D. T.* Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. S. P. I. Research Group. *Anesthesiology.* 1991; 464–473.
13. *Lebedeva R. N., Nikoda V. V.* Pharmacotherapy of acute pain Moscow: Air-Art; 1998. (In Russian).
14. *Tirault M. et al.* The effect of nefopam on morphin overconsumption induced by large-dose re-mifentanil during propofol anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesth Analg.* 2006; 102: 110–117.
15. *Delage H., Maaliki H., Beloeil H.* Median Effective Dose (ED50) of Nefopam and Ketoprofen in Postoperative Patients. *Anesthesiology.* 2005; 102: 1211–1216.
16. *Mimoz O., Imcagnoli P., Gillon M. C., Kuhlman L.* Analgesic efficacy and safety of nefopam versus propacetamol after hepatic resection. *Anaesthesia.* 2001; 56: 520–525
17. *Arcioni R., et al.* Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT (3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg.* 2002; 94: 1553–1557.