

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА АНАЛЬГОСЕДАЦИИ С СОХРАНЕННЫМ СОЗНАНИЕМ В АМБУЛАТОРНОЙ ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ

Мясникова В.В.^{1,2}, Сахнов С.Н.^{1,2}, Битюков Ю.В.¹, Дереза С.В.¹, Кузнецов И.В.¹

¹КФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России», Краснодар;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: vivlad7@rambler.ru

Использование опиатов в качестве компонента упреждающей аналгезии связано с риском развития пролонгированной депрессии дыхания, брадикардии, мидриаза, затрудняющего работу хирурга, а также тошноты и рвоты, повышающих риск офтальмологических осложнений. Нами предложен альтернативный вариант упреждающей аналгезии на базе нефопам. Проведено проспективное сравнительное исследование эффективности схем упреждающей аналгезии и седации при катарактальных и антиглаукоматозных операциях. Исследованы параметры гемодинамики, газообмена, эффективности седации и обезболивания в трёх эквивалентных группах пациентов с аналгоседацией на базе нефопам и кеторолака (1-я группа), нефопам и парацетамола (2-я группа) и трамадола (3-я группа); дополнительно во всех группах вводился дроперидол в дозе 1,25 мг. Выявлено, что аналгетический эффект нефопам (в дозе 10 мг) в сочетании с перфалганом или кеторолаком сравним с эффектом трамадола. Предложенные дозы дроперидола хорошо нивелируют симпатомиметические эффекты нефопам. Анализ частоты критических инцидентов выявил достоверно меньшее количество таких осложнений, как брадикардия, окулокардиальный синдром и артериальная гипертензия в группах с применением нефопам.

Ключевые слова: нефопам, трамадол, упреждающая аналгоседация, амбулаторная офтальмохирургия.

SELECTING OF THE OPTIMAL ANALGOSEDATION VARIANT WITH CONSERVED CONSCIOUSNESS IN AMBULATORY OPHTHALMASURGERY

Myasnikova V.V.^{1,2}, Sakhnov S.N.^{1,2}, Bityukov U.V.¹, Dereza S.V.¹, Kuznetsov I.V.¹

¹FSAI The Academician S.N. Fyodorov IRTC «Eye Microsurgery» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Krasnodar;

²Kuban State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: vivlad7@rambler.ru

There is an association between using opiates as an analgesia preemptive component and risk of developing prolonged respiratory depression, bradycardia, miosis obstructing the surgeon's work, nausea and vomiting that increase the chance of ophthalmic complications. We proposed an alternative variant of preemptive analgesia based on nefopam. A prospective comparative research of the effectiveness of schemes for preemptive analgesia and sedation in cataract and antiglaucomatous operations contains parameters of hemodynamics, gas exchange, effectiveness of sedation and analgesia in three equivalent groups of patients with nefopam and ketorolac (1st group), nefopam and paracetamol (2nd group) and tramadol analgesia (3rd group); and additionally droperidol at a dose of 1.25 mg. The analgesic effect of nefopam (in a dose of 10 mg) in combination with perfogan or ketorolac is comparable to the effect of tramadol. The proposed doses of droperidol significantly neutralize the sympathomimetic effects of nefopam. Analysis of the critical incidents frequency in groups using nefopam revealed a significant number of complications, such as bradycardia, oculocardial syndrome and hypertension.

Keywords: nefopam, tramadol, proactive analgesia, outpatient ophthalmic surgery.

Одной из основных задач анестезиологии является создание максимально комфортных условий работы для хирурга при условии наиболее эффективной защиты пациента от всех неблагоприятных факторов операции, включая и не связанные непосредственно с хирургической травмой [1]. Наиболее актуальной эта проблема является в амбулаторной хирургии, когда ранняя послеоперационная реабилитация пациента не только улучшает прогноз, но и приносит значительный экономический эффект. Специфической

особенностью офтальмохирургических операций является высокая доступность и эффективность наиболее безопасных регионарных и местных методов анестезии [2]. В связи с этим, на первый план в работе анестезиолога в офтальмологии выступает задача защиты пациента от психологического стресса периоперационного периода при сохранённом сознании. Реализуется эта задача концепцией упреждающей аналгезии и седации [3]. Упреждающая аналгезия и седация предупреждает сенситизацию путей проведения боли и болевых центров, благодаря чему сокращается последующее восприятие боли. Введение 1-й дозы НПВС за 20–30 мин до кожного разреза считается оптимальным для обеспечения упреждающей аналгезии [4]. Однако получасовой интервал ожидания эффекта медикаментов в условиях высокопоточных технологий оказания хирургической помощи, как в МНТК «Микрохирургии глаза», будет увеличивать продолжительность работы операционного стола с прогрессирующей задержкой последующих операций. Предварительное же введение НПВС в отделении может оказаться малоэффективным вследствие слабопрогнозируемого времени вызова пациента в операционную [5, 6].

Практически каждый внутривенный анестетик и внутривенный гипнотик имеют определённые недостатки и нежелательные эффекты, что создаёт необходимость поиска рациональных комбинаций ЛС, позволяющих получать оптимальный результат. Классический стандарт внутривенных анестетиков – морфин, как и все опиаты, несмотря на высокий аналгетический эффект, может вызывать пролонгированную депрессию дыхания, брадикардию, особенно опасные у пожилого контингента пациентов; миоз, затрудняющий работу хирурга, а также тошноту и рвоту, повышающие риск осложнений при полостных офтальмохирургических вмешательствах. Кроме того, после первоначальной активации антиноцицептивной системы опиоидами затем вызывается стойкая активация ноцицептивной системы, что способствует формированию отсроченной гипералгезии. Воздействие на μ -опиатные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из их рецепторных каналов [7]. Стандарт внутривенных гипнотиков – бензодиазепины – у пожилых пациентов опасны плохо управляемым гипнотическим эффектом, который в сочетании с антероградной амнезией может привести к внезапному пробуждению пациента при непреднамеренном «углублении» седации с двигательной активностью во время операции, что чревато грозными осложнениями при полостных вмешательствах [5, 8]. Расположение бензодиазепиновых рецепторов вблизи ГАМК-рецепторов способствует повышению активности тормозящего нейротрансмиттера (ГАМК) при применении бензодиазепинов. Немаловажным является и известный риск «бензодиазепиновых» психозов [9]. Учитывая вышеизложенное, в нашей практике у пожилых пациентов мы практически отказались от бензодиазепинов и морфина, как в премедикации, так и во время аналгоседации, в пользу трамадола. Трамадол относится к

анальгетикам смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты), седативный эффект этого препарата (особенно в сочетании с субарахноидальными дозами дроперидола) в большинстве случаев оказывается достаточным для создания комфортных условий для пациентов во время оперативного вмешательства.

В связи с более широким распространением амбулаторной хирургии внимание привлечено новый неопиоидный анальгетик центрального действия – нефопам [RCP Acupan® (néfopam) – Révisionjuin 2007]. Его центральное обезболивающее действие основано на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина на уровне синапсов [10]. Анальгезирующая активность нефопама также объясняется возможным снижением высвобождения глутамата на пресинаптическом уровне и активацией NMDA-рецепторов на постсинаптическом уровне [11]. Сочетание его антиноцицептивных и антигипералгезических свойств с отсутствием свойственной опиатам способности вызывать депрессию дыхания, тошноту и мидриоз, делает нефопам препаратом выбора в «хирургии одного дня». Особую привлекательность для офтальмоанестезиологии имеет м-холиноблокирующее действие препарата, позволяющее хирургу значительно уменьшить дозу мидриатиков для достижения оптимального оперативного доступа (максимального расширения зрачка) и, следовательно, уменьшить риск развития токсических системных эффектов.

Синергическое действие нефопама и НПВС, в частности, кетопрофена, показано как в эксперименте, так и в клинике при мультимодальной анальгезии [12]. Однако в настоящее время наряду с повышенной кровоточивостью, почечной патологией и язвенными поражениями ЖКТ, противопоказаниями к назначению НПВС считаются пожилой возраст пациентов, а также перенесенный ОИМ и АКШ в анамнезе. В то же время основной контингент пациентов в офтальмохирургии составляют люди в возрасте старше 65 лет, что значительно сужает показания к использованию НПВС в составе мультимодальной анальгезии [13, 14]. Исследование Tramoni G et al. (2003) показало очевидное преимущество сочетания нефопама с парацетамолом в составе послеоперационной анальгезии [15].

Цель работы: сравнение эффективности и безопасности анестезиологического пособия в офтальмохирургии при использовании нефопама в сочетании с НПВС или трамадола в качестве анальгетиков для упреждающей анальгезии и седации.

Материал и методы. Для доказательства эффективности и безопасности применения нефопама (акупана) в составе анальгоседации с сохраненным сознанием проведено проспективное сравнительное исследование течения анестезии в трёх группах пациентов, которым выполнялись антикатарактальные или антиглаукоматозные хирургические вмешательства на фоне субтеноновой регионарной анестезии.

В зависимости от методики анестезии пациенты были распределены на 3 группы:
- группа с использованием акупана и кеторолака (кетанова) (Ак+К), n = 47;

- группа с использованием акупана и парацетамола (перфалгана) (Ак+П), n = 85;
- контрольная группа с использованием трамадола (Тр), n = 53.

Критериями включения в группу были: планируемая операция по поводу катаракты или глаукомы; возраст от 40 до 85 лет; соматический статус I-III по ASA. Критерии исключения: электрическая нестабильность миокарда в анамнезе, исходная артериальная гипертензия в операционной >180/100 мм рт. ст.; паркинсонизм или эпилепсия в анамнезе и хирургические осложнения, потребовавшие углубления анестезии. Группы однородны по полу, возрастному составу, длительности операции и сопутствующей патологии (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Характеристика	1-я группа (Ак+К)	2-я группа (Ак+П)	3-я группа (Тр)
Число пациентов	47	85	53
Возраст	68,9±8,2	70,2±6,3	69,8±7,8
Пол(м/ж)	19/28	32/53	19/33
Продолжительность операции (мин)	22,1±5,8	23,4±9,5	22,9±7,7

Основной сопутствующей патологией были ИБС, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, ожирение и ХНЗЛ.

Премедикация во всех группах проводилась пероральным назначением атаракса (гидроксизина гидрохлорида) 25 мг утром и вечером и лоратадина 10 мг утром накануне операции.

Пациентам 1-й группы (Ак+К) – 47 человек – внутривенно вводился акупан в сочетании с НПВС – кеторолаком 30 мг. Учитывая возрастной контингент пациентов и механизм действия акупана – ингибирование обратного захвата моноаминов, разовая доза препарата была уменьшена до 10 мг (0,12 мг/кг – стандартная для 1-ой и 2-ой групп), вторичный катехоламиновый эффект блокирован добавлением субтерапевтической дозы дроперидола – 1,25 мг (15 мкг/кг – стандартная для всех групп).

Во 2-ой группе (Ак+П) – 85 человек, учитывая известный синергизм при достижении центральной анальгезии [13], к 10 мг акупана добавлялся перфалган (парацетамол) в субтерапевтической дозе 100 мг (1,25 мг/кг).

Пациентам 3-й группы (Тр) – 53 человека – упреждающая анальгезия и седация обеспечивалась внутривенным введением наркотического анальгетика трамадола, обладающего свойствами агониста опиатных рецепторов, в дозе 100 мг в сочетании с дроперидолом 1,25 мг (при исходном АДс> 140 мм рт.ст.).

Во всех 3-х группах указанные препараты вводились внутривенно медленно за 10 минут до начала операции, для обеспечения аналгоседации перед проведением субтеноновой блокады 2 % раствором лидокаина.

При недостаточной анальгезии во время операции дополнительно вводился фентанил фракционно в дозе 50–100 мкг. Критериями назначения фентанила было развитие ОКС, жалобы пациента на боль, реже – нарастающая тахикардия. При выраженной тревожности на II-м этапе вводился элзепам в дозе 0,5 мг с последующим учётом потребности в добавочной анальгезии и седации в каждой группе. Критериями назначения элзепама было психомоторное возбуждение, явное напряжение пациента с повышением АД и жалобы на страх. Повышение АД купировалось дополнительным введением дроперидола – 2,5 мг.

Мониторировались показатели гемодинамики (среднее артериальное давление – САД, частота сердечных сокращений – ЧСС); оксигенации (насыщение Hb кислородом – Sat O₂). Этапы исследования: I – исходные данные при поступлении в операционную; II – показатели после внутривенного введения анальгетиков и седативных препаратов в начале операции (при выполнении блокады); III – сразу после окончания операции. Анализировалась частота интраоперационных критических инцидентов (окулокардиального синдрома – ОКС; других нарушений ритма сердца; артериальной гипертензии; артериальной гипотензии; болезненности по ходу вены при введении препаратов). При поступлении в операционную и в конце операции оценивался уровень седации по шкале RASS, адаптированной к нашим условиям. По 5-балльной вербальной шкале оценки боли (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982) у пациентов оценивались болевые ощущения, связанные с операцией.

Обработка данных проводилась с помощью программы MS Excel. Для определения достоверности различий между группами оценивался характер распределения в выборке, использовался параметрический критерий Стьюдента или непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат), вычислялось значение вероятности совпадения.

Результаты и обсуждение

Показатели гемодинамики (табл. 2) в 1-й и 2-ой группах в момент начала операции были стабильными, с незначительной тенденцией к увеличению ЧСС на II-м этапе. К концу операции частота пульса в 1-й группе достоверно увеличилась на 13 %, что может быть связано с реализацией симпатомиметического эффекта акупана, хотя это и не подтверждается показателями 2-й группы. В 3-й группе, где внутривенная анальгезия обеспечивалась трамадолом, на II-м этапе зафиксировано достоверное повышение САД на 4,6 %, по сравнению с I-м этапом, к концу операции САД снизилось до исходных цифр. Показатели ЧСС в этой группе были стабильными с незначительной тенденцией к урежению ритма сердца к концу операции. Подобные изменения гемодинамики вероятнее объясняются пролонгированным «стрессом ожидания», чем реакцией на острую боль.

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамики в исследуемых группах

Исследуемые показатели	САД, мм рт. ст.			ЧСС, мин ⁻¹		
	I этап	II этап	III этап	I этап	II этап	III этап
1-я группа (Ак+К)	109,4±11,7	105,8±9,9	102,6±11,8	72,7±6,2	75,8±6,4	82,6±8,9 ^{ΔΔΔ}
2-я группа (Ак+П)	107,2±7,4	109,7±11,2	103,1±11,4	75,7±5,8	76,3±9,3	73,3±8,9 ^{**}
3-я группа (Тр)	107,6±7,0	112,4 ±12,5 ^Δ	106,1±10,6 ^{ΔΔ}	73,2±6,1	73,8±10,7	71,7±7,4 [*]
Т-Тест	*-p ₁₋₃ <0,05; **- p ₁₋₂ <0,05; Δ- p _{1-II} <0,05; ΔΔ - p _{II-III} <0,05; ΔΔΔ - p _{I-III} <0,05					

Достоверных различий в показателях оксигенации между группами и на разных этапах не было, а зафиксированная тенденция к снижению SatO₂ в группе с трамadolом на II-м и III-м этапах не превышала критических значений и объяснялась известным эффектом угнетения дыхательного центра на фоне введения опиатов (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей газообмена в исследуемых группах

Исследуемые показатели	SatO ₂ , %		
	I этап	II этап	III этап
1-я группа (Ак+К)	96,3±1,1	96,5±1,6	96,9±1,6
2-я группа (Ак+П)	96,3±1,0	96,4±1,6	97,0±1,4
3-я группа (Тр)	96,2±1,6	95,2±3,7	94,9±4,3

В 1-ой и 2-ой группах частота и спектр критических инцидентов практически не различались, преобладали реакции, характерные для вторичного симпатомиметического эффекта акупана – артериальная гипертензия, тахикардия, аритмии. Аритмии в большей части наблюдений характеризовались суправентрикулярной, реже – желудочковой экстрасистолией, носившей транзиторный характер и не требовавшей медикаментозного вмешательства. В одном случае у пациентки, скрывшей во время предоперационного осмотра наличие пароксизмальных нарушений ритма, развился пароксизм тахиформы мерцательной аритмии, купированный в течение 2-х часов парентеральным введением 600 мг амиодарона (кордарона). Операция успешно проведена на следующий день на фоне упреждающей анальгезии трамadolом. Выписана через 2 суток в удовлетворительном состоянии.

Частота критических инцидентов в исследуемых группах представлена на рис. 1 и 2.

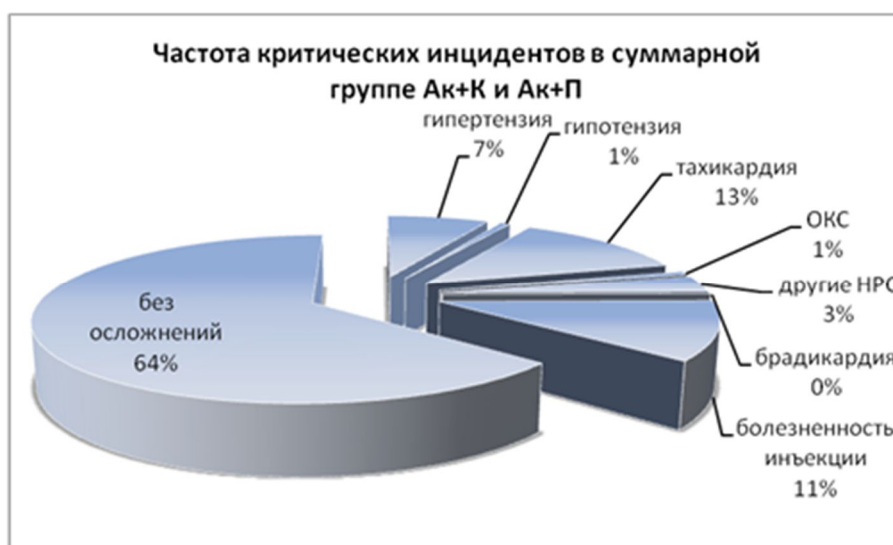


Рис. 1. Частота критических инцидентов в 1-й и 2-й группах

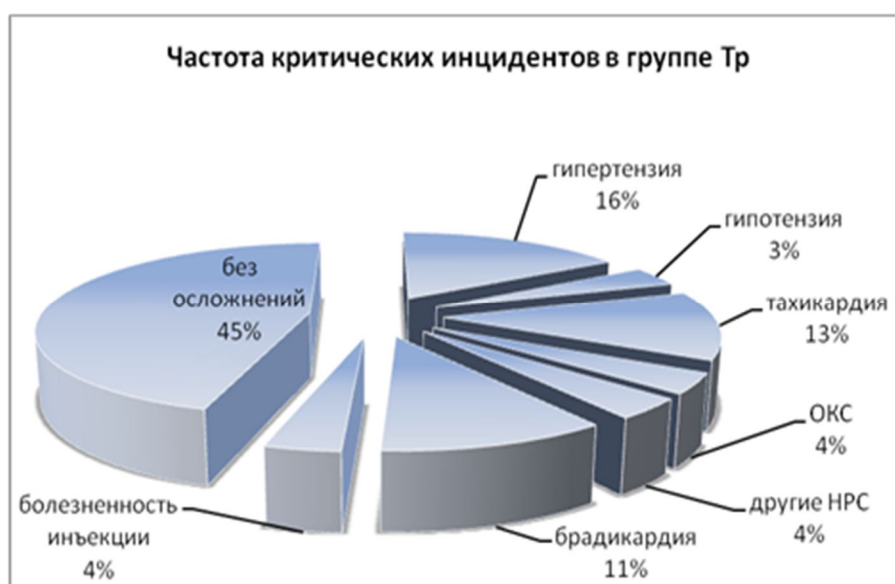


Рис. 2. Частота критических инцидентов в 3-й группе

Анализ частоты критических инцидентов в группе трамадола продемонстрировал характерные для опиатов ваготонические эффекты: брадикардию (11 %), практически не встречавшуюся в группах акупана ($p < 0,05$); ОКС (4 %) ($p < 0,05$), редкую желудочковую экстрасистолию, не потребовавшую медикаментозной коррекции ($p > 0,05$). Реже, чем в группе акупана (11 %), отмечалась болезненность по ходу вены при введении трамадола (4 %). Обращает внимание достоверно более высокая частота эпизодов артериальной гипертензии ($p < 0,05$) в группе трамадола (16 %), по сравнению с группами акупана (7 %), что, в сочетании с относительно невысокими показателями встречаемости тахикардии (13 % в 1-ой и 2-ой группах и 13 % в 3-ей группе, $p > 0,05$), также может свидетельствовать о

продолженном «стрессе ожидания». Артериальная гипотензия достоверно чаще ($p>0,05$) фиксировалась в 3-й группе (3 %), чем в группе с введением акупана (1 %).

При анализе субъективного ощущения боли достоверных различий не получено. Так, жалобы на неприятные ощущения в процессе операции предъявили 7 человек (5,3 %) из 1-й и 2-ой групп и 3 пациента (5,6 %) из 3-ей группы ($p>0,05$). Боль оценивалась как слабая или (однократно в 1-ой группе) как терпимая (табл. 4). Это подтверждалось низкой потребностью дополнительного введения фентанила – 3 (2,3 %) в группах акупана и 4 (7,5 %) в группе трамадола ($p>0,05$). В основном фентанил вводился для купирования ОКС, и в большинстве случаев операция не сопровождалась типичными болевыми ощущениями у пациентов.

Таблица 4

Оценка пациентом боли по 5-балльной вербальной шкале

Уровень боли	Количество человек (%)		χ^2
	Акупан (1+2-я группы)	Трамадол (3-я группа)	
2	1 (1,1)	0	0,27
1	6 (7,1)	3 (5,8)	0,72

Оценка степени седации демонстрирует отсутствие достоверных различий между группами с применением акупана или трамадола (табл. 5). Однако дополнительное введение элзепама потребовалось только 1(1,2 %) пациенту в группе акупана, тогда как в группе трамадола таких пациентов было 17(20,0 %) ($p<0,05$).

Таблица 5

Уровень седации в течение операции по шкале RASS при обезболивании акупаном в сочетании с парацетамолом (2-я группа) и трамадолом (3-я группа)

Уровень седации по шкале RASS	Оценка седации при поступлении в операционную		χ^2	Оценка седации в конце операции		χ^2
	Количество человек (%)			Количество человек (%)		
	Акупан	Трамадол		Акупан	Трамадол	
2	0	1 (1,9)	0,06	0	0	-
1	12(14,1)	13 (24,5)	1,10	5 (5,9)	3 (5,7)	0,10
0	70 (82,4)	38 (71,7)	1,64	60 (70,5)	30 (56,6)	2,23
-1	3 (3,5)	1 (1,9)	0,20	19 (22,4)	16 (30,2)	0,69
-2	0	0	-	1 (1,2)	4 (7,5)	2,19

Признаки повышенной тревожности – двигательная активность, напряжение, повышение АД на II-м этапе, потребовавшие дополнительного введения элзепама, были не характерны для 1-ой и 2-ой групп. По окончании операции пациенты адекватно реагировали на окружающую обстановку, не были сонными, при этом уровень тревожности у них был явно ниже исходного. Из этого можно сделать вывод, что сочетание акупана с субтерапевтическими дозами дроперидола оказывает выраженный анксиолитический и

атарактический эффект без значимого гипнотического компонента.

Выводы

Анальгетический эффект нефопама в сочетании с НПВС сравним с эффектом трамадола. Введение дроперидола нивелирует симпатомиметические эффекты нефопама. Сочетание субтерапевтических доз нефопама и дроперидола во время операции у пожилых пациентов обеспечивает достаточный анксиолитический эффект без значимого гипнотического и амнестического действия.

У пожилых пациентов в офтальмохирургической практике в качестве упреждающей анальгезии, достаточной для обезболивания дозой нефопама, является 10 мг (1/2 рекомендуемой дозировки). Уменьшенные дозировки нефопама, перфалгана и дроперидола, вероятно, уменьшают риск развития известных побочных эффектов этих препаратов.

Сочетание трамадола с малыми дозами дроперидола оказывает недостаточный седативный эффект и в 20 % случаев требует дополнительного введения бензодиазепинов, что является нежелательным, учитывая пожилой возраст пациентов и риск развития когнитивных нарушений.

Применение предложенного нами сочетания нефопама, перфалгана и дроперидола обеспечивает большую стабильность гемодинамики и более успешно предупреждает развитие окулокардиального синдрома. Пароксизмальные нарушения ритма в анамнезе следует считать противопоказанием для назначения нефопама.

Список литературы

1. Морган-мл. Д.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. Книга 1-я / Д.Э. Морган-мл., М.С. Михаил / под ред. академика РАМН А.А. Бунатяна, к.м.н. А.М. Цейтлина; пер. с англ. – СПб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 2001. – 232 с.
2. Гаджимурадов К.Н., Хагвердиев Ф.Т. Обеспечение безопасности пациентов при витреоретинальных операциях / К.Н. Гаджимурадов, Ф.Т. Хагвердиев // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Вып. 3. – Т.2. (123). – С.17-22.
3. Анестезиология: национальное руководство / под ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1104 с.
4. Stubhaug A. et al. Methylprednisolone and ketorolac rapidly reduce hyperalgesia around a skin burn injury and increase pressure pain thresholds. *Acta Anaesth. Scand.* 2007. 51, pp. 1138–1146.
5. Тахчиди Х.П., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. и др. Анестезия в офтальмологии. М.: МИА, 2007. – С.90-91.
6. Хмельницкий И.В., Горбачев В.И., Маньков А.В., Горбачева С.М. Особенности

анестезиологического пособия в амбулаторной практике // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 2. – С.50-56.

7. Laulin J.-Petal. Theroleofketamineinpreventingfentanylunducedhyperalgesiaandsubsequent acute morphine tolerance. // *Anesth. Analg.* 2002. 94, pp. 1263–1269.

8. Charles S., Fanning G.L. Anesthesia considerations for vitreoretinal surgery /Edited by Moster M.R., Azuara-Blanco A. *Ocular Anesthesia // Ophthalmol. Clin. N. Am.*, Vol. 19 (2006), Issue 2, pp. 239-243.

9. Saïas T., Gallarda T. Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review (French) // *Encephale* (2008) 34 (4): 330–6. DOI:10.1016/j.encep.2007.05.005. PMID 18922233.

10. Rosland J.H., Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations // *J. Pharm. Pharmacol.* 1990; 42(6): 437-8 DOI: 10.1111/j.2042-7158.1990.tb06587.x.

11. Novelli A., Diaz-Trelles R., Groppetti A., et al. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels // *Amino Acids.* 2005. Vol. 28, Issue 2, pp. 183–191.

12. Delage N., Maaliki H., Beloeil H., et al. Median Effective Dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology.* 2005. 102, pp. 1211-16; Girard P, Coppe M-C, Verniers D, et al. Synergie de l'interaction nefopam- ketoprofene. 49e Congres National d'Anesthesie et de Reanimation - SFAR 2007 (poster).

13. Овечкин А.М., Политов М.Е. Послеоперационное обезболивание с точки зрения доказательной медицины / А.М. Овечкин, М.Е. Политов // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 2. – С.51-60.

14. Баландин В.В., Горобец Е.С. Опыт мультимодальной безопиоидной аналгезии после высокотравматичных онкологических операций в области головы и шеи / В.В. Баландин, Е.С. Горобец // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 2. – С.70-73.

15. Tramoni G., Viale J.P., Cazals C., et al. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy // *Eur J. Anaesth.* 2003. 20, pp. 990-92.