



ORIGINAL ARTICLE

Integration of nefopam into the postoperative multimodal analgesia protocol in orthopedic and trauma surgery - Batna university hospital

Ouarda GUERZA¹, Hanane BENALDJIA¹, Fadila FELOUAT²

ABSTRACT

Introduction and Objectives. Nefopam is a non-opioid central analgesic commonly employed in perioperative multimodal analgesia protocols due to its intrinsic antinociceptive properties. This study aimed to assess the contribution of nefopam to postoperative multimodal analgesia in orthopedic and traumatological surgeries at Batna University Hospital Center. **Materials and Methods.** A prospective, descriptive, single-center study was conducted in the Department of Orthopedic and Trauma Surgery at the University Hospital Center (CHU) of Batna. All patients who underwent surgery under general anesthesia, without contraindications to nefopam or other analgesics included in the protocol, were enrolled. Postoperative multimodal analgesia systematically included the administration of nefopam. Pain intensity was assessed at 24 hours using a visual analog scale (VAS), and adverse effects were systematically recorded. **Results.** A total of 30 patients were included, 59.5 % were aged between 20–40 years, and 63.8 % underwent spinal procedures. At 24 hours postoperative, 64.6 % of patients reported VAS scores < 30 mm, indicating effective pain control. Nefopam and co-analgesics were well tolerated: the most frequent side effects were somnolence (23.8 %) and postoperative nausea/vomiting (16.7 %). No cases of respiratory depression or significant gastrointestinal disturbances were observed. **Conclusion.** The incorporation of nefopam into a multimodal analgesia protocol for orthopedic and traumatological surgery provides satisfactory pain control with a favorable safety profile.

Keywords: multimodal analgesia; nefopam; orthopedic surgery; traumatological surgery.

1. Faculté de médecine, Université Batna 2, Algérie. 2. Faculté de médecine, université Constantine 3, Algérie.

Received: 05 May 2025

Accepted: 08 Jun 2025

Correspondance to: Ouarda GUERZA

E-mail : guerzaouarda@gmail.com

1. INTRODUCTION

La chirurgie orthopédique-traumatologique, impliquant des interventions lourdes comme les arthroplasties et les ostéosynthèses, s'accompagne souvent d'une douleur postopératoire intense. Cette douleur nécessite un équilibre délicat entre efficacité antalgique, mobilisation précoce du patient et limitation des opioïdes. Si elle est mal prise en charge, la douleur retarde la récupération fonctionnelle, prolonge la durée d'hospitalisation et augmente le risque de complications somatiques (thromboemboliques, ischémiques) et psychologiques (anxiété, chronicisation) [1-3].

L'analgésie multimodale, associant des médicaments aux mécanismes d'action complémentaires, est devenue la stratégie de référence pour optimiser le soulagement tout en réduisant la consommation d'opioïdes et leurs effets indésirables [4]. Le néfopam, analgésique central non opioïde, agit en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants, sans provoquer de dépression respiratoire ni d'altération de l'hémostase ; il prévient également les frissons postopératoires [5-8].

Notre étude vise à évaluer l'efficacité d'un protocole analgésique multimodal périopératoire intégrant le néfopam dans la prévention et la réduction de la douleur postopératoire en chirurgie orthopédique-traumatologique, ainsi que d'analyser l'incidence et les caractéristiques des effets indésirables associés.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective et monocentrique, réalisée au niveau du service de chirurgie orthopédique et traumatologique du Centre hospitalier universitaire de Batna, sur une période de trois mois, de janvier à mars 2020. Nous avons inclus dans l'étude tous les patients adultes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie générale, ne présentant aucune contre-indication à l'utilisation du néfopam ni aux autres analgésiques intégrés dans le protocole d'analgésie multimodale.

Il est à noter que la majorité des interventions dans cette spécialité sont habituellement pratiquées sous anesthésie locorégionale et la proportion d'actes réalisés sous anesthésie générale étant limitée. En périopératoire, chaque patient a reçu une perfusion de Néfopam (20 mg sur 30 min) 30 minutes avant l'extubation, associée à 1 g de paracétamol administré 15 minutes auparavant et à 40 mg de parecoxib 60 minutes avant l'extubation. En postopératoire, toute douleur évaluée avec un score EVA supérieur ou égal à 4 déclenchait le relais multimodal : néfopam 20 mg toutes les 6 heures en perfusion lente d'une heure, paracétamol 1 g IV \times 4/jour et parecoxib 40 mg IV \times 2/jour. Les patients ont bénéficié d'une surveillance continue pendant les 24 heures suivant le retour au bloc, avec évaluation de la douleur et recueil systématique des effets indésirables toutes les six heures, consignés sur les fiches de surveillance (identité, classification ASA, type d'intervention, scores EVA, événements indésirables).

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel Epi Info 7. Au vu du mode anonyme d'administration du questionnaire, aucune information sur les non-répondants n'a été obtenue. Notre travail a été fait après avoir eu l'accord verbal des participants. La prise en charge des malades a été faite selon les recommandations des sociétés savantes nationales et internationales.

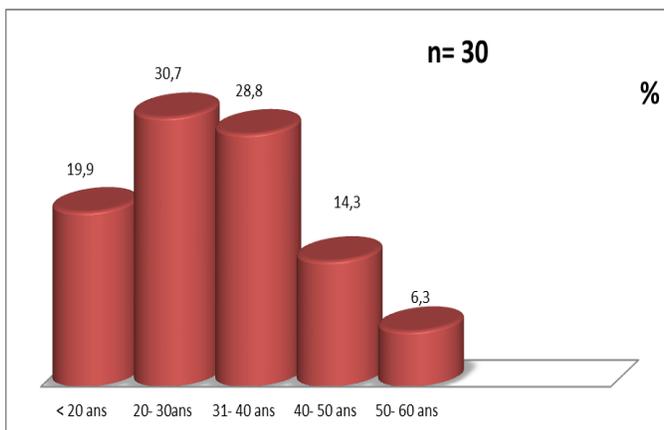


Figure 1. Répartition des patients selon l'âge (n=30)

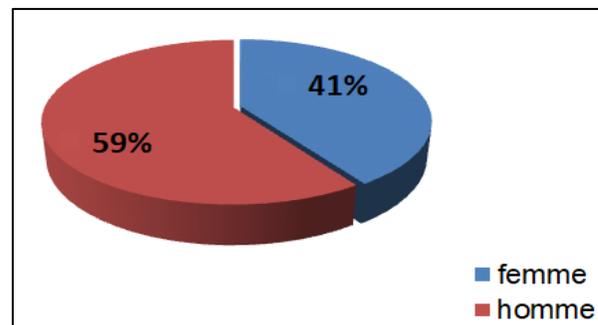


Figure 2. Répartition selon le sexe (n=30).

3. RÉSULTATS

Dans le cadre de notre étude, trente patients ont satisfait aux critères d'inclusion. La plupart étaient des sujets jeunes : 30,7 % avaient entre 20 et 30 ans et 28,8 % entre 30 et 40 ans (Figure 1), avec un âge moyen de 30,9 ans et des âges extrêmes allant de 18 à 60 ans. Une prédominance masculine a été observée (59,4 %, sex-ratio H/F = 1,46) (Figure 2). Par ailleurs, 79,2 % des patients étaient classés ASA 1 (Figure 3). La chirurgie rachidienne (traumatique, spondylodiscite) représentait 63,8 % des indications opératoires (Figure 4).

L'efficacité analgésique du protocole multimodal s'est traduite par une diminution significative de la douleur, évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) avec des scores inférieurs à 30 mm (Figure 5). Dès l'extubation (H0), 86 % des patients rapportaient une douleur de faible intensité. Cette maîtrise de la douleur s'est maintenue dans le temps, comme en attestent les proportions respectives de patients présentant un score EVA faible : 72,2 % à H6, 68,8 % à H12, 65,9 % à H18 et 64,6 % à H24. Ces résultats confirment que le contrôle antalgique obtenu est à la fois efficace et prolongé (Tableau 1).

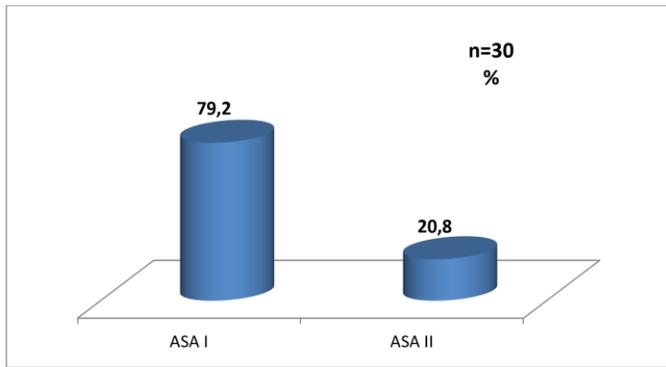


Figure 3. Répartition selon la classification ASA (n=30).

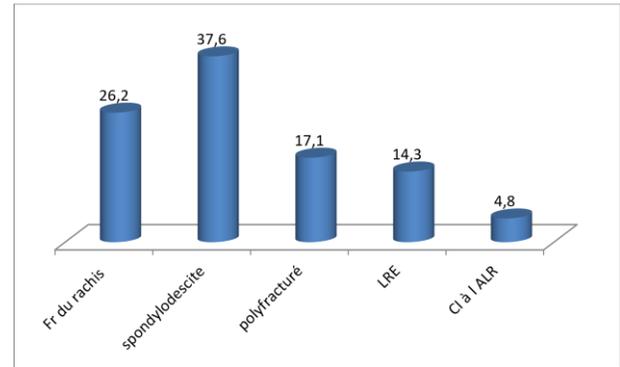


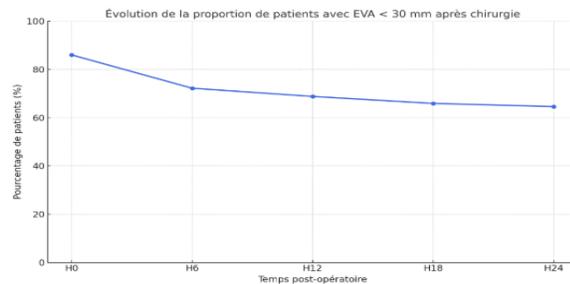
Figure 4. répartition selon type de chirurgie (n=30).

En ce qui concerne la tolérance au traitement, des effets indésirables liés à l'administration de néfopam ont été observés chez une minorité de patients : la somnolence a été rapportée dans 23,8 % des cas, tandis que 16,7 % ont présenté des nausées et des vomissements. La majorité des patients (65,5 %) n'a présenté aucun effet secondaire au cours de la période postopératoire (Tableau 2).

Tableau 1. répartition selon l'évolution de l'intensité de la douleur aiguë postopératoire.

EVA	[0- 30 mm [[30- 60 mm [> 60 mm
H0	84%	16%	0%
H6	72,2%	27,8%	0%
H12	68,75 %	28,45%	2,8%
H18	65,95 %	23,6%	10,45 %
H 24	64,6 %	29,85%	5,55 %

Figure 4. l'évolution de la proportion de patients présentant une EVA < 30 mm durant les 24 premières heures postopératoires.



4. DISCUSSION

Le néfopam est un analgésique central non opioïde, classé parmi les benzoxazocines, développé dans les années 1970 pour la prise en charge de la douleur aiguë et postopératoire [9]. Son action antalgique résulte principalement de l'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine au niveau spinal et supraspinal, ainsi que d'une modulation des canaux sodiques voltage-dépendants, conférant à la fois un effet antinociceptif et antihyperalgésique sans dépression respiratoire ni altération de l'hémostase. Cette absence d'effets sédatifs respiratoires et d'activité antiagrégante plaquettaire le rend particulièrement adapté à l'association avec d'autres classes d'analgésiques (paracétamol, AINS, opioïdes), permettant de potentialiser le soulagement tout en réduisant la survenue d'effets indésirables [10,11].

Tableau 2. Répartition selon les effets indésirables.

EFFETS SECONDAIRES	%
Aucun effet	65,5
Nausées et vomissement	16,7
Somnolence	23,8
Vertige	4,8
Modifications hémodynamiques	3,6
Convulsion	0

Le néfopam exerce son effet antihyperalgésique en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants présynaptiques, ce qui limite la libération de glutamate dans la fente synaptique et réduit secondairement l'activation des récepteurs NMDA, dampant ainsi les circuits de la sensibilisation centrale et de l'hyperalgésie [12,13]. La posologie recommandée est de 20 mg administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse toutes les 4–6 heures, dans la limite de 120 mg par jour, et peut être délivrée en perfusion lente de 15-60 minutes selon le contexte clinique [14].

Les effets indésirables du néfopam sont principalement dus à son activité anticholinergique. Les manifestations les plus fréquemment observées incluent la somnolence, les nausées avec ou sans vomissements, l'hyperhidrose, les vertiges, la tachycardie, les palpitations, la bouche sèche et la rétention urinaire. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament, de convulsions, de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire liée à des troubles prostatiques, chez les enfants de moins de 15 ans, ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Des précautions sont nécessaires en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, de pathologies cardiovasculaires et chez les personnes âgées. L'association avec des médicaments sédatifs ou l'alcool est déconseillée en raison du risque accru de somnolence et d'altération de la vigilance [5,7].

Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué l'efficacité d'un protocole d'analgésie multimodale postopératoire combinant paracétamol, néfopam et un AINS pour optimiser le soulagement de la douleur. Ce protocole repose sur l'association d'agents à mécanismes complémentaires : antinociception périphérique via le paracétamol, inhibition centrale de la recapture monoaminergique par le néfopam et action anti-inflammatoire locale par l'AINS ; afin de potentialiser l'effet analgésique tout en limitant les effets indésirables individuels [15,16]. Ces agents pharmacologiques, intégrés de façon complémentaire dans la stratégie analgésique globale, bénéficient chacun d'une validation scientifique rigoureuse et sont largement préconisés dans les référentiels actuels pour la prise en charge de la douleur postopératoire [17-20].

Le néfopam a prouvé son intérêt en monothérapie dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères, notamment en contexte postopératoire, en permettant une réduction significative de l'intensité de la douleur ainsi que de la consommation d'opioïdes. Plusieurs études ont également rapporté un effet potentialisateur significatif lorsque le néfopam est intégré à une stratégie analgésique multimodale en association avec des opioïdes, des AINS ou du paracétamol [21-24].

Les recommandations de l'American Pain Society (2016) préconisent une analgésie multimodale systématique en postopératoire, combinant plusieurs agents, dont les antalgiques non opioïdes (acétaminophène, AINS), pour renforcer l'efficacité antalgique et réduire l'usage des opioïdes. Cette stratégie débute dès la phase préopératoire avec une planification individualisée et l'éducation du patient [25]. La SFAR a actualisé ces recommandations en 2016 en réaffirmant la nécessité d'associer systématiquement un antalgique non morphinique à toute prescription de morphinique en postopératoire, et en soulignant l'intérêt de protocoles multimodaux adaptés aux spécificités de chaque type de chirurgie et de chaque patient [26]. Une dose de 20 mg de néfopam administrée par voie intraveineuse est généralement considérée comme équianalgésique à 10 mg de morphine, bien que cette équivalence puisse varier selon le contexte clinique et les caractéristiques individuelles du patient [27].

L'association néfopam-paracétamol tend à produire un effet principalement additif, sans démonstration claire de synergie significative dans les modèles expérimentaux ou cliniques [28,29]. En revanche, un effet potentialisateur notable a été observé lorsque le néfopam est associé à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [30,31].

Le néfopam présente un potentiel d'épargne morphinique significatif en période postopératoire. Son utilisation permettrait une réduction significative de la consommation de morphine, avec une diminution moyenne de 30 à 50 %, tout en maintenant une analgésie efficace. De plus, il contribue à atténuer le développement de la tolérance aiguë aux opioïdes, optimisant ainsi la gestion de la douleur et réduisant les effets indésirables associés à ces derniers [32,33]. Dans notre protocole, le néfopam a été administré en fin d'intervention, alors que les patients étaient encore sous anesthésie générale. Ce choix visait à anticiper le pic plasmatique du médicament afin qu'il ne coïncide pas avec la phase d'émergence anesthésique, limitant ainsi la survenue des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO), dont la fréquence atteint habituellement 20 % [34]. Cette administration précoce s'est également révélée nécessaire pour prévenir les frissons post-anesthésiques, fréquemment observés, tout en assurant une analgésie préemptive dès la sortie du bloc opératoire, améliorant le confort du patient et la qualité de la prise en charge de la douleur dès les premières heures postopératoires [35,36]. Par contre, le néfopam étant administré dans le cadre d'un protocole analgésique multimodal, il est difficile d'en isoler l'effet spécifique sur la douleur postopératoire.

Dans notre étude, en postopératoire, le néfopam est délivré à raison de 20 mg toutes les six heures, chaque dose étant administrée en perfusion lente sur une heure. En pratique clinique et selon la littérature, deux modalités d'administration intraveineuse sont envisageables : la perfusion continue à débit constant, qui permet de maintenir un taux plasmatique stable et de limiter les fluctuations susceptibles d'entraîner des effets indésirables, et l'administration discontinue (perfusions intermittentes), les recommandations cliniques convergent vers un débit de perfusion de 30 à 60 minutes pour optimiser le compromis entre efficacité antalgique et tolérance [37,38].

Dans notre étude, l'administration du néfopam en perfusion intraveineuse lente sur une durée d'une heure a été associée à une incidence relativement faible d'effets indésirables. La somnolence a été rapportée chez 23,8 % des patients, tandis que les nausées et les vomissements ont concerné 16,7 % des cas. Notamment, 65,5 % des patients n'ont présenté aucun effet secondaire. Ces résultats suggèrent que le mode d'administration adopté pourrait contribuer à une meilleure tolérance du médicament. Les données du fabricant indiquent que les effets indésirables les plus fréquents associés au néfopam comprennent la somnolence (31 à 58 %), les sueurs (jusqu'à 35 %), les nausées et les vomissements (jusqu'à 20 %), les vertiges (jusqu'à 18 %), la sécheresse buccale (jusqu'à 30 %), les douleurs au point d'injection (6 %) et la tachycardie (5 à 12 %).

Il est reconnu que la fréquence des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO) liés au néfopam varie selon plusieurs paramètres, notamment le contexte d'utilisation (seul ou en association avec d'autres antalgiques), la voie d'administration et surtout la vitesse d'administration. Plus cette dernière est rapide, plus le risque de NVPO est élevé. Ainsi, l'administration lente semble limiter la survenue d'effets indésirables, notamment digestifs, et améliorer la tolérance du médicament en contexte postopératoire [39,40].

5. CONCLUSION

L'association d'antalgiques non opioïdes constitue un pilier de l'analgésie postopératoire, particulièrement en chirurgie orthopédique et traumatologique, où le néfopam trouve toute sa place au sein d'une stratégie multimodale. Agissant comme un analgésique central non morphinique, il module la transmission nociceptive par inhibition de la recapture des monoamines et des canaux sodiques voltage-dépendants, sans provoquer de dépression respiratoire. Pour maximiser son efficacité et limiter les effets indésirables, on préconise une administration lente.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Beaussier M, Sciard D, Sautet A. New modalities of pain treatment after outpatient orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016 Feb;102(1 Suppl):S121-4. doi:10.1016/j.otsr.2015.05.011. PMID: 26803223.
2. Sampognaro G, Harrell R. Multimodal postoperative pain control after orthopaedic surgery. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 34283438.
3. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P; Pain and Regional Anesthesia Committee of the SFAR. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain.* 2008 Jul 15;137(2):441-51. doi:10.1016/j.pain.2008.02.026. PMID: 18417292.
4. El-Boghdady K, Levy NA, Fawcett WJ, et al. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. *Anaesthesia.* 2024 Nov;79(11):1220-36. doi:10.1111/anae.16391. PMID: 39319373.
5. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2011 Mar;106(3):336-43. doi:10.1093/bja/aeq375. PMID: 21205626.
6. Alfonsi P, Adam F, Passard A, et al. Nefopam, a non sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology.* 2004 Jan;100(1):37-43. doi:10.1097/00000542-200401000-00010. PMID: 14695722.
7. Sanga M, Banach J, Ledvina A, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of nefopam, a dual reuptake inhibitor in healthy male volunteers. *Xenobiotica.* 2016 Nov;46(11):1001-16. doi:10.3109/00498254.2015.1136989. PMID: 26796604.
8. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008 Nov;101(5):610-7. doi:10.1093/bja/aen256. PMID: 18818197.
9. Kakkar M, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007442. doi:10.1002/14651858.CD007442.pub2. PMID: 19588431.
10. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J Pain.* 2014 Apr;27(2):103-11. doi:10.3344/kjp.2014.27.2.103. PMID: 24748937.
11. Verleye M, André N, Heulard I, Gillardin JM. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 2004 Jul 9;1013(2):249-55. doi:10.1016/j.brainres.2004.04.035. PMID: 15193535.
12. Novelli A, Díaz-Trelles R, Groppetti A, Fernández-Sánchez MT. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels. *Amino Acids.* 2005 Mar;28(2):183-91. doi:10.1007/s00726-005-0166-0. PMID: 15714253.
13. Alfonsi P, Chauvin M. Néfopam: quelles limites d'utilisation. *Mises Au Point En Anesth Réanimation.* 2004.

14. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol.* 2018 Oct;71(5):345-52. doi:10.4097/kja.d.18.00217. PMID: 30139215.
15. Mimoz O, et al. Efficacité analgésique et sécurité du néfopam par rapport au propacétamol après résection hépatique. *Anaesthesia.* 2001;56(6):520-5.
16. Du Manoir B, et al. Étude prospective randomisée de l'effet analgésique du néfopam après chirurgie orthopédique. *Br J Anaesth.* 2003;91(6):836-41.
17. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline. *J Pain.* 2016 Feb;17(2):131-57. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008. PMID: 26827847.
18. Aubrun F. Approche multimodale de l'analgésie. *Le Congrès Médecins. Les Essentiels. SFAR.* 2013.
19. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2012 Feb;116(2):248-73. doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030. PMID: 22227789.
20. Jung KT, So KY, Kim SC, et al. Effect of nefopam-based PCA with and without fentanyl after laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar;57(4):316. doi:10.3390/medicina57040316. PMID: 33801705.
21. Bader NA, Al-Ahmad MM, Al Naeem W, Amer MG. Efficacy of nefopam in postoperative pain management: a systematic review. *J Appl Pharm Sci.* 2025 Apr 5;15(5):24-39.
22. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: a review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016 Jan;43(1):3-12. doi:10.1111/1440-1681.12506. PMID: 26475417.
23. Remérand F, Le Tendre C, Rosset P, et al. Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Apr;99(2):169-74. doi:10.1016/j.otsr.2012.08.007. PMID: 23265837.
24. Aubrun F, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim.* 2016;2(6):421-30.
25. Durrieu G, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Nefopam: a non-opioid centrally acting analgesic. *Drug Saf.* 2006;29(8):765-82.
26. Girard P, Pansart Y, Verniers D, Gillardin JM. Antinociceptive interaction of nefopam with paracetamol in the mouse. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(6):633-40.
27. Park J, Park SC, Chae MS, et al. Efficacy of intraoperative paracetamol and nefopam in kidney transplant recipients. *Medicina.* 2025;61(1):65. doi:10.3390/medicina61010065.
28. Van Elstraete AC, Sitbon P. Median effective dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain: isobolographic analysis of their antinociceptive interaction. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Mar;79(3):232-9.
29. Péliissier T, Alloui A, Decosterd I, et al. Synergistic antihyperalgesic effects of nefopam and NSAIDs in persistent pain model in rats. *Anesthesiology.* 2003;98(2):673-9.
30. Beaussier M, Labaille T, Verdonk F, Benhamou D. Role of nefopam in multimodal analgesia for postoperative pain. *Drugs.* 2012;72(6):747-55.
31. Pinsornsak P, Sukkarnkosol S, Boontanapibul K. Does nefopam reduce morphine use after TKA? *J Arthroplasty.* 2022 May;37(5):845-50. doi:10.1016/j.arth.2022.01.079. PMID: 35121091.
32. Tirault M, Leloup J, Estagnasie P, et al. Analgesic efficacy of nefopam PCA with and without morphine after gynecological surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2011;61(3):221-7.
33. Kim SU, Seo JY. Association of nefopam use with PONV in gynecological patients: a retrospective study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201084. doi:10.1371/journal.pone.0201084.
34. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008 Nov;101(5):610-7. doi:10.1093/bja/aen267. PMID: 18796441.
35. Richebé P, Picard W, Rivat C, et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Jun;27(3):427-35. doi:10.1053/j.jvca.2012.08.021. PMID: 23063945.
36. Kim YM, Lim BG, Kim H, et al. Slow injection of nefopam reduces pain on injection: a randomized trial. *J Anesth.* 2014 Jun;28(3):399-406. doi:10.1007/s00540-013-1744-z. PMID: 24201414.
37. Du YT, Xue FS, Li CW. Comments on "Effect of continuous infusion of IV nefopam on opioid consumption after VATS". *Pain Physician.* 2023 May;26(3):E234-5. PMID: 37192247.
38. Ould-Ahmed M, Drouillard I, El-Kartouti A, et al. Néfopam en perfusion continue et effets secondaires indésirables: quelle imputabilité ? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007 Jan;26(1):74-6. doi:10.1016/j.annfar.2006.07.080. PMID: 17158020.
39. Zhao T, Shen Z, Sheng S. Efficacy and safety of nefopam during laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(10):e0089. doi:10.1097/MD.000000000010089. PMID: 29517677.
40. Aubrun F, Marsac A, Barakat T. Prévention et soulagement des douleurs induites par la chirurgie ORL et cervicofaciale. *Douleurs Eval Diagn Trait.* 2008;9(4):196-201. doi:10.1016/s0003-438x(07)80007-7. PMID: 18047861.