

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НПВП С ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

А. Л. Кебина, А. С. Сычёва, С. В. Шустова, А. Л. Вёрткин

Целью данного открытого несравнительного исследования было оценить эффективность и безопасность терапии болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечного аппарата.

The effectiveness of the combined preparation of NSAIDs with B vitamins in diseases of the musculoskeletal system / A. L. Kebina, A. S. Sycheva¹, S. V. Shustova, A. L. Vertkin / Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, A. I. Evdokimov Moscow State Medical-Dental University, Moscow, Russia

Abstract. The purpose of this open, not comparative study was to evaluate the efficacy and safety of pain therapy for diseases of the musculoskeletal system. The study included 30 patients with joint pain of different localization who are hospitalized in the therapeutic department, receiving a fixed combination of diclofenac sodium with B vitamins. The severity of pain was assessed using a visual analogue scale (VAS) for day activity (VAS-am) before taking the drug and 3 hours after, for three days. In patients with gonarthrosis and coxarthrosis, the WOMAC pain index scale (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) was additionally evaluated. A statistically significant clinical efficacy of a fixed combination of diclofenac sodium with B vitamins in patients with pain was revealed, verified by the positive dynamics of VAS and WOMAC indices: after three doses, the severity of pain on the VAS scale decreased by 84% ($p \leq 0.01$). According to the WOMAC scale (pain) in patients with gonarthrosis and coxarthrosis, pain for the first indicators decreased by 75% ($p \leq 0.01$). The maximum effect is achieved on the first day of taking a fixed combination of diclofenac sodium with B vitamins and lasts for 3 days. Patients did not reveal unwanted adverse reactions. The rapid analgesic effect of the drug and the absence of side effects increases the patient's adherence to the drug.

Резюме. Целью данного открытого несравнительного исследования было оценить эффективность и безопасность терапии болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечного аппарата. В исследование было включено 30 пациентов с болью в суставах разной локализации, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении, получавших фиксированную комбинацию диклофенака натрия с витаминами группы В. Оценивалась выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при дневной активности (ВАШ-Д) до приема препарата и через 3 часа после, в течение трех дней. У пациентов с гонартрозом и коксартрозом дополнительно оценивалась шкала индекса WOMAC (боль) (Western Ontario и McMaster). Выявлена статистически значимая клиническая эффективность фиксированной комбинации диклофенака натрия с витаминами группы В у пациентов с болевым синдромом, верифицированная положительной динамикой показателей ВАШ и WOMAC: после трех приемов выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ снизилась на 84% ($p \leq 0,01$). По шкале WOMAC (боль) у пациентов с гонартрозом и коксартрозом боль за первые показатели снизились на 75% ($p \leq 0,01$). Максимальный эффект достигается в первые сутки приема фиксированной комбинации диклофенака натрия с витаминами группы В и сохраняется в течение 3 суток. У пациентов не выявлены нежелательные побочные реакции. Быстрый анальгезирующий эффект препарата и отсутствие побочных эффектов повышают приверженность больных к препарату.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2016) болезни костно-мышечной системы, где большую долю составляют больные с остеоартрозом (ОА) и

ревматоидным артритом (РА), являются третьей по частоте причиной инвалидизации населения РФ вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями и онкологической патологией [1]. Связанная с этими заболеваниями функциональная недостаточность может приводить к значительному ограничению трудоспособности и социальной активности, снижая качество жизни больных [2-3]. Характерный для ОА и РА хронический воспалительный процесс способен также индуцировать развитие кардиоваскулярной патологии, создавая тем самым угрозу сокращения продолжительности жизни пациента [4-5]. Ведущим в клинической картине ОА и РА является синдром хронической боли, который одновременно становится и причиной обращения больного к врачу, и патогенетическим фактором прогрессирования болезни, и важным клиническим тестом [2, 3, 6].

Боли в спине – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью. Болевые синдромы чаще всего связаны с поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника и представляют собой большую медико-социальную проблему, поскольку в абсолютном большинстве случаев приводят к потере трудоспособности пациентов разного возраста, в том числе молодых. Достаточно привести цифры статистики, чтобы осознать масштабы распространенности болей в спине: дорсалгии возникают в течение жизни у 70-90% населения, у 25% развиваются хронические боли, приводящие к значительному снижению качества жизни [7]. В механизме формирования болевого синдрома в спине (независимо от этиологии) большую роль играет демиелинизация нервных волокон и высвобождение медиаторов боли (гистамин, вещество Р и др.). Свойство витаминов группы В положительно влиять на эти процессы известно уже давно. В настоящий момент существует множество исследований и публикаций, отмечающих клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с острыми болями в спине [7-10].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — один из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Использование НПВП является неотъемлемой частью работы терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и представителей других медицинских специальностей [6, 11, 12]. Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж — за 2013 г. в нашей стране было реализовано 103 777 084 упаковки этих препаратов [12].

Недавний метаанализ подтвердил, что тиамин, пиридоксин и цианокобаламин играют важную роль в обеспечении адекватной функции центральной нервной системы (ЦНС), миелиновой оболочки и других клеточных структур и в сочетании с диклофенаком оказывают синергическое действие при остеомышечных заболеваниях и лечении боли.

Одним из новых подходов к медикаментозной терапии заболеваний костно-мышечной системы и связанных с ними болевых синдромов является комбинация неселективного НПВП диклофенака натрия с витаминами В₁, В₆ и В₁₂ в составе официальной формы.

Целью нашего исследования явилась оценка анальгетической активности фиксированной комбинации диклофенака натрия с витаминами группы В (препарат Клодифен Нейро) при ОА коленных и тазобедренных суставов, РА и дорсалгии. Столь разнородная группа больных была объединена нами по признаку выраженного болевого синдрома, который требовал быстрого и надежного обезболивания.

Материалы и методы исследования

В открытое краткосрочное исследование были включены 22 женщины и 8 мужчин с болью в суставах разной локализации, получавших в качестве медикаментозной терапии комплексный препарат Клодифен Нейро (50 мг диклофенака в комбинации с 50 мг

тиамина, 50 мг пиридоксина и 0,25 мг цианокобаламина) (WORLD MEDICINE, Великобритания).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет,
- наличие болевого синдрома в суставах различной этиологии и локализации,
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- развитие побочных эффектов препарата;
- непереносимость диклофенака или витаминов группы В в анамнезе;
- декомпенсация сопутствующей соматической патологии;
- острые эрозивные повреждения желудочно-кишечного тракта в течение месяца до начала исследования.

Клиническая характеристика группы больных представлена в табл. 1.

Таблица 1		
Клиническая характеристика пациентов с болью в суставах		
	Параметры	
	M ± SD	Me (25-75%)
Возраст, лет	67 ± 9,34	70,5 (63-78)
Пол, n%		
Женщины	22	73,3
Мужчины	8	26,6
Заболевание, n%		
ОА	19	63,3
РА	2	6,7
Дорсалгия	9	30

Клодифен Нейро назначали в дозе 50 мг 3 раза в сутки с оценкой артрологического статуса выраженности боли по ВАШ-Д до приема препарата и через 3 часа после, в течение трех дней. У пациентов с гонартрозом и коксартрозом дополнительно оценивалась шкала индекса WOMAC (боль) (Western Ontario и McMaster). Пациенты вели дневник приема препарата, в котором ежедневно отмечали уровень боли по ВАШ и нежелательные лекарственные реакции. Осмотр больных проводился 3 раза в день, в течение трех дней. Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel 2010.

Результаты

Из 30 пациентов, начавших исследование, 30 человек завершили его, развития нежелательных побочных эффектов в данной группе не наблюдалось. Динамика болевого синдрома в течение трех дней приема Клодифена Нейро показана в табл. 2.

Параметры	Показатели			
	Исходно	Конец первого дня	Конец второго дня	Конец третьего дня
ВАШ-Д, мм	4,433 ± 1,736	0,767 ± 0,935*	0,733 ± 0,868*	0,6 ± 0,855*
WOMAC-боль, баллы	8,6 ± 4	2,15 ± 2,1*	1,4 ± 1,3*	0,842 ± 1**

Примечание. * $p < 0,01$ – по сравнению с исходными значениями.

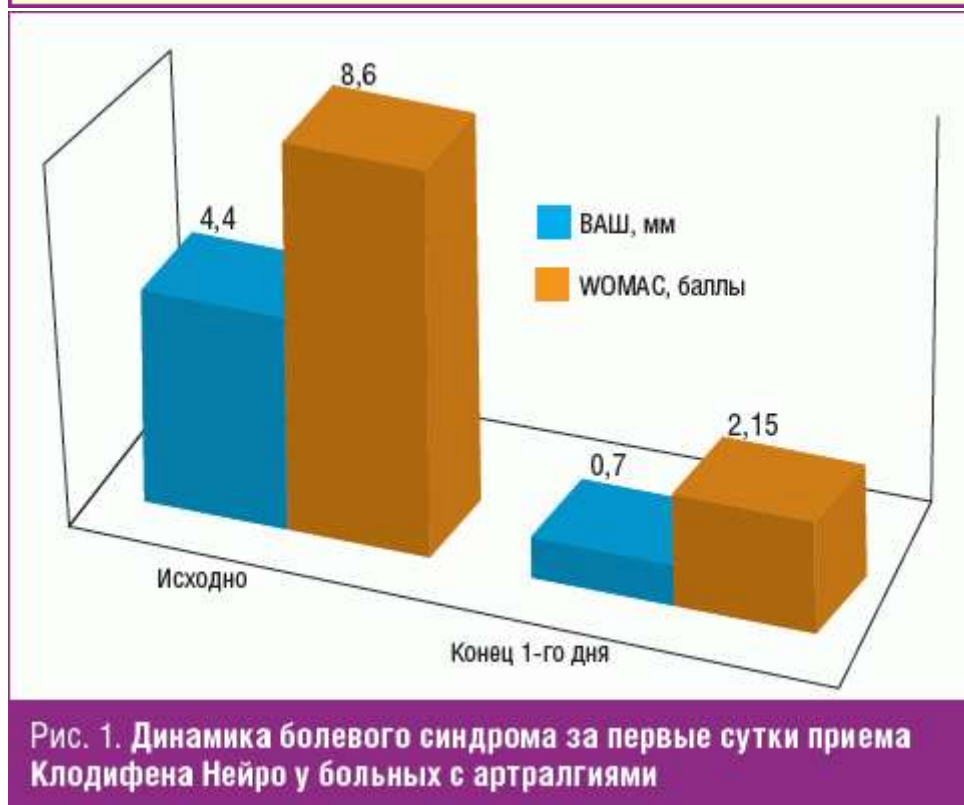
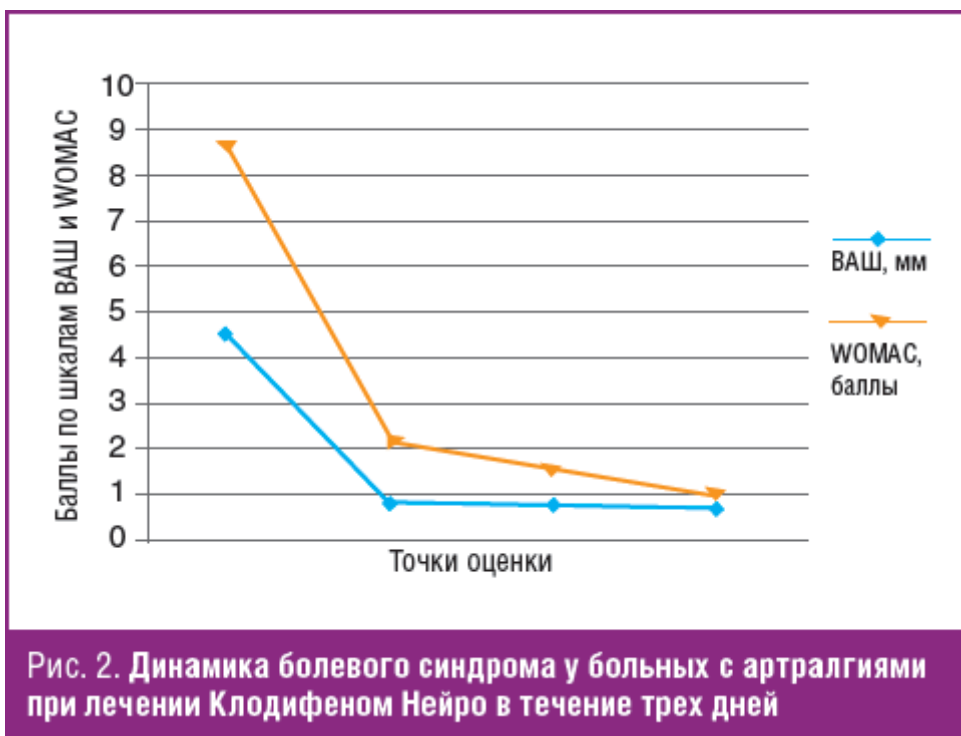


Рис. 1. Динамика болевого синдрома за первые сутки приема Клодифена Нейро у больных с артралгиями

После трех приемов Клодифена Нейро к концу первого дня выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ снизилась на 84% ($p < 0,01$). По шкале WOMAC (боль) у пациентов с гонартрозом и коксартрозом показатели боли за первые сутки снизились на 75% ($p \leq 0,01$) (рис. 1).

Анализ данных позволил отметить положительную динамику – уменьшение болевого синдрома у всех обследованных больных. Динамика болевого синдрома по шкале WOMAC представлена на рис. 2. Как было указано ранее, в первый день болевой синдром

уменьшился на 75% ($p < 0,05$), к концу второго дня снизился на 83,7% от исходных значений ($p < 0,05$), а к концу третьего дня – на 90,7% от исходных значений ($p < 0,05$).



Выводы

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что максимальный анальгетический эффект достигается в первые сутки приема препарата и в дальнейшем сохраняется. У пациентов в течение трех дней исследования отсутствовали проявления нежелательных пробочных реакций на препарат Клодифен Нейро. Быстрый анальгезирующий эффект препарата и отсутствие побочных эффектов повышают приверженность больного к терапии препаратом.

Обсуждение

По данным ВОЗ, 40% обращений планового порядка и до 50% обращений при неотложных ситуациях связано с различными болевыми синдромами. При этом основными средствами купирования болевых синдромов до сегодняшнего дня остаются НПВП. Данные опроса пациентов и врачей общей практики (ВОП), ревматологов в нескольких странах Западной Европы показали, что НПВП выписывают более 80% ВОП и ревматологов, а регулярно используют их более 2/3 больных при различных болевых синдромах [14].

При ноцицептивных болевых синдромах слабой и умеренной интенсивности к препаратам первого выбора относятся простые анальгетики (парацетамол) и НПВП. Учитывая, что развитие ноцицептивных болевых синдромов связано с прямой активацией болевых рецепторов, целесообразно применение НПВП, уменьшающих синтез альгогенных соединений, в частности продуктов каскада метаболизма арахидоновой кислоты, лейкотриенов и простагландинов, которые стимулируют и повышают возбудимость ноцицепторов [15, 16]. Помимо этого, НПВП угнетают образование супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов, влияют на активацию клеточных мембран, активацию и адгезию нейтрофилов, функции лимфоцитов [17, 18].

Достаточно давно показано, что витамины группы В оказывают влияние на активность ноцицептивных нейронов ЦНС и тем самым способны потенцировать анальгетический эффект диклофенака [19]. В 1992 г. при лечении комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) в течение 3 недель 1149 пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями, мононевропатиями, отмечено значительное уменьшение интенсивности болей и парестезий в 69% случаев [20]. В одном из самых ранних обзоров работ по изучению антиноцицептивного действия комплекса витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) I. Jurna в 1998 г., обобщив имевшиеся к тому времени экспериментальные и клинические исследования, пришел к выводу, что применение указанной комбинации способно уменьшить как скелетно-мышечные, так и корешковые боли [21]. При лечении острой боли в спине сочетание витаминов группы В и НПВП более эффективно и безопасно, чем монотерапия НПВП [22].

В 2017 г. Costa и соавт. опубликовали результаты исследования по оценке эффективности различных лекарственных средств и их доз при лечении боли при ОА, основанного на поиске Кокрановского регистра контролируемых исследований. Исследователи проанализировали опубликованные исследования за период с января 1980 по февраль 2015 г., в которые вошли не менее 100 пациентов. В целом обзор охватил 8 973 публикации, основанные на исследованиях, проведенных в общей сложности у 58 451 пациента. Препараты сравнивали друг с другом и с плацебо. Авторы исследования пришли к выводу, что диклофенак в дозе 150 мг в сутки в настоящее время является наиболее эффективным препаратом в лечении боли и физической инвалидности, вызванной ОА, и превосходит широко применяемые НПВП (в том числе ибупрофен, напроксен и целекоксиб) в максимальных дозах [23].

Высокую эффективность применения фиксированной комбинации диклофенака с витаминами группы В при ОА подтвердили отечественные исследователи. По данным И. Г. Красивиной, Т. С. Носковой (2008) и соавт. через месяц лечения 30 пациентов с ОА коленных суставов, получавших в качестве нестероидных противовоспалительных средств НПВП (диклофенак) с витаминами группы В, наблюдалось уменьшение боли в суставах на 24,7% ($p < 0,0001$) по ВАШ, на 58,8% ($p < 0,0001$) при пальпации, улучшение функции суставов на 29,3% ($p < 0,0001$) по АФИ-L, на 22,4% ($p < 0,0001$) по суммарному индексу WOMAC [8]. Концентрация С-реактивного белка уменьшилась на 54,4% ($p = 0,004$). Снижение АФИ-L на 30% и более по сравнению с исходным значением зарегистрировано у 17 (65,4%), суммарного индекса WOMAC – у 12 (46,2%) пациенток. Общая оценка эффективности лечения препаратом была «хорошо» у 18 (69,2%), «удовлетворительно» у 8 (30,8%) больных. Применение противовоспалительных средств НПВП (диклофенак) с витаминами группы В при ОА коленных суставов в условиях метаболического синдрома на протяжении четырех недель в режиме «по требованию» хорошо перенесли 87% пациенток, терапия обеспечивала анальгетический и противовоспалительный эффекты [8].

Сходные результаты продемонстрированы и М. С. Магаña-Villa, Н. I. Rocha-González и соавт. (2013) в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности диклофенака в сочетании с витаминами группы В по сравнению с монотерапией диклофенаком у пациентов с тяжелым ОА. Комбинация «диклофенак + витамины группы В» продемонстрировала превосходный обезболивающий эффект в течение оцениваемого периода, а также лучшую оценку восприятия обезболивания пациентами, чем монотерапия диклофенаком [24].

Одним из наиболее универсальных средств, позволяющим одновременно контролировать различные патогенетические механизмы ревматических заболеваний, является диклофенак натрия. Его высокая эффективность обусловлена сочетанным противовоспалительным и анальгетическим действием. В эксперименте диклофенак натрия превосходил по противовоспалительной активности такие мощные средства, как индометацин, напроксен, фенилбутазон [25]. Эти различия могут быть связаны с комплексным влиянием диклофенака натрия на воспалительный процесс. Как и другие НПВП, он подавляет активность фермента циклооксигеназы, снижая выработку простагландинов, опосредующих развитие воспаления [26]. При назначении диклофенака натрия больным с хроническим артритом отмечалось значительное уменьшение выраженности артралгий, утренней скованности, припухлости суставов и болезненности при пальпации [27].

Немаловажен и вопрос безопасности применения НПВП в клинической практике. Исследование N. A. Abdulmajeed и соавт. (2015) доказало защитную роль комплекса витаминов группы В в отношении кардиотоксической активности диклофенака натрия. Результаты исследования подтвердили пользу использования комплекса витаминов группы В в качестве защитного средства против повреждения сердечной ткани, вызванного введением диклофенака [28].

Заключение

В результате исследования достоверно выявлена статистически значимая клиническая эффективность комбинированного препарата диклофенака с витаминами группы В у пациентов с болевым синдромом при заболеваниях костно-мышечного аппарата, о чем свидетельствовало улучшение функции пораженных суставов, суммарного индекса WOMAC, шкалы ВАШ, а также отсутствие отрицательного влияния на функцию печени и почек. При изучении эффективности терапии подтверждены высокий показатель безопасности применения препарата и отсутствие побочных явлений.

Клодифен Нейро в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение трех дней достоверно уменьшает болевой синдром, улучшается двигательная активность и качество жизни в целом, что позволяет рекомендовать Клодифен Нейро как эффективный и безопасный препарат в повседневной клинической практике для лечения в дневном стационаре и амбулаторно-поликлинических условиях. Учитывая высокий показатель безопасности препарата, в случаях остаточного болевого синдрома возможно продолжение терапии по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении до 10 дней для достижения еще большего снижения интенсивности боли.

Литература/References

1. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Росстат. URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения – 20.03.2020).
2. [3617.jpg3613.jpg3618.jpg3615.jpg3619.jpg sluzhby gosudarstvennoy? statistiki Rosstat. [The official website of the Federal State Statistics Service of Rosstat.] date of access – 03.20.2020.]
3. Зинчук И. Ю., Амирджанова В. Н. Социальное бремя ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (3): 331-335. [Zinchuk I. YU., Amirdzhanova V. N. Sotsial'noye bremya revmatoidnogo artrita [Social burden of rheumatoid arthritis] Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52 (3): pp. 331-335.]
4. Наумов А. В., Шамуилова М. М. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ фактов и рекомендации // Терапевт. 2009; 10: 5-33. [Naumov A. V., Shamuilova M. M.

[Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of facts and recommendations] *Terapevt.* 2009; 10: pp 5-33.]

5. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Насонов Е. Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные // *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (2): 122-128. [Popkova T. V., Novikova D. S., Nasonov Ye. L. [Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data] *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54 (2): 122-128.]
6. Мендель О. И., Наумов А. В., Алексеева Л. И. и соавт. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф // *РМЖ.* 2010; 18 (6): 400-404. [Mendel' O. I., Naumov A. V., Alekseyeva L. I. i soavt. Osteoartroz kak faktor riska kardiovaskulyarnykh katastrof [Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular catastrophes] *RMJ.* 2010; 18 (6): pp 400-404.]
7. Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю., Алиева П. Д. Пациент с болью в спине на приеме у терапевта // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018; 2 (4): 13-16. [Vertkin A. L., Shamuilova M. M., Knorring G. Yu., Aliyeva P. D. Patsiyent s bol'yu v spine na priyeme u terapevta [Patient with back pain at therapist's appointment] *RMJ. Meditsinskoye obozreniye.* 2018; 2 (4): 13-16.]
8. Вёрткин А. Л., Каратеев А. Е., Кукушкин М. Л., Парфёнов В. А., Яхно Н. Н., Кнорринг Г. Ю. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации) // *Терапия.* 2018; 2 (20): 8-17. [Vertkin A. L., Karateev A. E., Kukushkin M. L., Parfenov V. A., Yakhno N. N., Knorring G. Yu. i dr. Vedenie patsientov s bol'yu v spine dlya terapevtov i vrachei obshchei praktiki (klinicheskie rekomendatsii) // *Terapiya.* 2018; 2 (20): 8-17. (In Russian).]
9. Красивина И. Г., Носкова Т. С., Заводчиков А. А. и соавт. Применение фиксированной комбинации диклофенака с витаминами группы В при остеоартрозе коленных суставов // *Фарматека.* 2011; 5: 86-90. [Krasivina I. G., Noskova T. S., Zavodchikov A. A. i soavt. Primeneniye fiksirovannoi? kombinatsii diklofenaka s vitaminami gruppy B pri osteoartroze kolennykh sustavov [The use of a fixed combination of diclofenac with B vitamins for osteoarthritis of the knee joints] *Farmateka.* 2011; 5: pp 86-90.]
10. Кнорринг Г. Ю., Алиев З. К. Комбинированная терапия болевых синдромов: обоснование и перспективы потенцирования эффектов // *Медицинский алфавит.* 2020; 1 (1): 28-30. [Knorring G. Yu., Aliev Z. K. Combined therapy of pain syndromes: rationale and prospects for potentiation of effects // *Medical Alphabet.* 2020; 1 (1): 28-30. (In Russian).]
11. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr. Med.* 1992. 110 (29): 544-548.
12. Пахомова И. Г. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике (рациональный выбор препаратов с учетом побочных эффектов) // *Фарматека.* 2009; 9: 45-49. [Pachomova I. G. Place of non-steroid anti-inflammatory drugs in gynecological practice (rational selection of taking into account side effects) // *Pharmateka.* 2009; 9: 45-49. (In Russian).]
13. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015; 115 (4): 70-82. [Ratsional'noye primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v klinicheskoy praktike (klinicheskiye rekomendatsii). Chast' 1 [The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice (clinical recommendations). Part 1] *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova.* 2015; 115 (4): pp 70-82.]
14. Márquez M., Guzman S., Soto H. Systemic Review on the Use of Diclofenac/B Complex as an Anti-Inflammatory Treatment with Pain Relief Effect for Patients with Acute Lower Back Pain // *J Pain Relief.* 2015; 4: 216.

15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743-800.
16. Bianchi M., Brogгинi M., Balzarini P., Franchi S., Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (8): 1270-1277.
17. Tool A. T., Verhoeven A. J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate // *Arzneimittelforschung*. 1995; 45: 1110-1114.
18. Шварц Г. Я. Современные нестероидные противовоспалительные препараты. М.: Реафарм, 2004. 95 с. [Shvarts G. YA. Sovremennyye nesteroidnyye protivovospalitel'nyye preparaty. [Modern non-steroidal anti-inflammatory drugs.] М.: Reafarm, 2004. P. 95.]
19. Кнорринг Г. Ю., Вёрткин А. Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога // *Доктор.Ру*. 2019; 10 (165): 38-42. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42. [Knorring G. Yu., Vyortkin A. L. «Correct» Nimesulide: A Pharmacologist's Opinion // *Doctor.Ru*. 2019; 10 (165): 38-42. (In Russian).]
20. Kuhlwein A., Meyer H. J., Koehler C. O. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsulensyndromen // *Klin Wochenschr*. 1990; 68: 107-115.
21. Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr. Med*. 1992. 110 (29): 544-548.
22. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998; 12 (2): 136.
23. Данилов А. Б. Витамины группы В в лечении болевых синдромов // *Трудный? пациент*. 2010; 12: 1-8. [Danilov A. B. Vitaminy gruppy B v lechenii bolevykh sindromov [Vitamins of group B in the treatment of pain syndromes] *Trudnyi? patsiyent*. 2010; 12: pp. 1-8.]
24. Costa B. R., Reichenbach S., Keller N., et al. Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // *Lancet*. 2017; 390: 21-33.
25. Magaña-Villa M. C., Rocha-González H. I., Fernández del Valle-Laisequilla C., et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study // *Drug Res (Stuttg)*. 2013; 63 (6): 289-292.
26. Menasse R., Hedwall P. R., Kraetz J. et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites // *Scand J Rheumatol*. 1978; 22 (Suppl.): 5-16.
27. Van Hecken A., Schwartz J. I., Depre M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // *J Clin Pharmacol*. 2000; 40 (10): 1109-1120.
28. Mutru O., Penttila M., Pesonen J. et al. Diclofenac sodium (Voltaren) and indomethacin in the ambulatory treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind multicentre study // *Scand J Rheumatol*. 1978; 22 (Suppl.): 51-56.
29. Abdulmajeed N. A., Alnahdi H. S., Ayas N. O. et al. Amelioration of cardiotoxic impacts of diclofenac sodium by vitamin B complex // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (4): 671-681.