

А.Н. БАРИНОВ, к.м.н., К.А. МАХИНОВ, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Д.А. СЕРГИЕНКО, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

ОСТРАЯ БОЛЬ В СПИНЕ

В подавляющем большинстве случаев боль в спине вызвана воспалением мышц и суставов позвоночника, а также около-суставных мягких тканей. Эта боль является доброкачественным заболеванием, склонным к самопроизвольной ремиссии (в половине случаев – за неделю, в 90% – в течение месяца) даже без лечения. Причины хронизации боли и инвалидизации больных кроются в нерациональной терапии, когда пациент с доброкачественной неспецифической болью в спине получает травмирующее воздействие (хирургическое, тракционное, фармакологическое) и/или инвалидизирующую психологическую установку (эффект «ноцебо»), поэтому стратегия лечения острой неспецифической боли в спине заключается в использовании наиболее безопасных неинвазивных методик.

Ключевые слова: острая боль, неспецифическая боль в спине, «красные флажки», витамины группы В.

A.N. BARINOV, PhD in medicine, K.A. MAKHINOV, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, D.A. SERGIENKO, South Ural State Medical University, Chelyabinsk
ACUTE BACK PAIN

In most cases, back pain is caused by inflammation of the spinal muscles and joints, and periarticular soft tissues. The pain is benign, and the patients may experience spontaneous remission (in half of cases within a week, in 90% of cases within a month) even without treatment. Causes of chronic pain and disability of patients lie in inadequate therapy when patients with benign non-specific back pain are exposed to traumatic impact (surgical, traction, pharmacological) and/or acquire mental patterns contributing to disability (nocebo effect). That is why the strategy for the treatment of acute non-specific back pain should be based on using the most harmless non-invasive techniques.

Keywords: acute pain, non-specific back pain, red flags, B vitamins.

Боль в спине является источником страданий и причиной потери трудоспособности миллионов жителей нашей страны. Эффективная помощь этим людям является одной из приоритетных задач современной медицины. В первую очередь пациенты нуждаются в адекватном обезболивании вне зависимости от этиологических факторов, вызвавших боль в спине [1]. Неспецифическая боль в спине устанавливается в тех случаях, когда исключается специфическая причина боли (перелом, опухоль и др.) и отсутствуют признаки дискогенной радикулопатии. Высокая частота дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, выявляемая при рентгенографии у пациентов среднего и пожилого возраста, в середине прошлого века сформировала устойчивое представление у врачей и пациентов о зависимости боли от остеохондроза. Распространенность этого заблуждения в медицинской литературе привела к тому, что «остеохондроз» стал основной жалобой и одним из самых частых диагнозов у пациентов с болями в спине, головными болями и даже головокружениями. Это привело к недопустимому пренебрежению клиническим обследованием пациента – врачи предпочитают не тратить время и силы на диагностический поиск, полагая, что причина боли все равно кроется в дегенеративно-дистрофическом поражении позвоночника, и не диагностируют вторичный характер болевого синдрома, когда боль в спине является симптомом опасного, угрожающего жизни состояния. Признаки вторичного характера боли в спине принято называть «красными флажками». К ним относят: возраст дебюта боли старше 55 и менее 20 лет; наличие в анамнезе злокачественного новообразования; сохранение боли в покое; значимая травма в недавнем анамнезе; беспричинное снижение веса; отсутствие улуч-

шения через 1 месяц оптимального лечения; лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром; болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков; наличие ВИЧ-инфекции, употребление внутривенно наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности, применение кортикостероидов); проводниковые нарушения чувствительности, слабость в конечностях, тазовые расстройства. Во всех перечисленных случаях необходима рентгенография соответствующих отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, проведение общего анализа крови и мочи, а при подозрении на остеомиелит, эпидуральный абсцесс, поражение спинного мозга и корешков, а также в сомнительных случаях – проведение МРТ соответствующего отдела позвоночника. При необходимости уточнения состояния костных структур в ряде случаев после проведения рентгенографии показана рентгеновская компьютерная томография и сцинтиграфия позвоночника. При подозрении на злокачественное новообразование предстательной железы необходимо исследовать уровень специфического антигена простаты. В зависимости от выявленной первичной патологии заниматься лечением вторичных болей в спине должны узкие специалисты [1, 2].

Рентгенографическое и МРТ-исследование позвоночника при острой боли в спине необходимо только для исключения вторичных причин боли в спине. Многочисленные исследования показали, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза позвоночника не соотносится с локализацией, характером, интенсивностью и длительностью болевого синдрома, из 10 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике только один имеет клинические

проявления боли в спине. Кроме того, «теорию остеохондроза» опровергает сохранность патологических изменений анатомических структур позвоночника при наличии рецидивирующего течения болевого синдрома. Поэтому наличие рентгенологических проявлений остеохондроза у пациента не должно определять ни лечебной, ни экспертной тактики [2, 3].

Другой распространенный предрассудок касается грыжи межпозвоночного диска. Так ли она опасна на самом деле и следует ли ее лечить? Бессимптомные грыжи межпозвоночных дисков встречаются во много раз чаще тех грыж, которые вызывают боль в спине, а точнее в спине и конечности (радикулопатия). И размер здесь также не имеет значения – главными определяющими факторами, обуславливающими наличие и характер болевого синдрома, являются направление, в котором распространяется грыжа, и выраженность аутоиммунной воспалительной реакции организма в ответ на пролабирование пульпозного ядра через дефект фиброзного кольца. Если грыжа направлена в тело позвонка (это называется грыжа Шморля) или в центр позвоночного канала (медиальная грыжа), то после стихания выраженности первичного воспалительного процесса она будет бессимптомной – радикулопатия не разовьется. Хронизация боли в спине у таких пациентов будет, скорее всего, связана со снижением высоты межпозвоночного диска, снижением его амортизирующей функции и перераспределением нагрузки на фасеточные суставы пораженного позвоночного двигательного сегмента, что приводит к прогрессированию остеоартроза из-за функциональной перегрузки и деформации сустава с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами [2]. Таким образом, пациенты, имеющие медиальные грыжи межпозвоночных дисков или грыжи Шморля, чаще всего бессимптомны либо страдают неспецифической болью в спине, обусловленной фасеточным синдромом. Только латеральные грыжи, механически повреждающие корешки нервов или вызывающие вторичные ишемические и дизиммунные процессы, по-настоящему опасны в отношении развития радикулопатии. Заподозрить такую грыжу можно, если боль из спины распространяется в руку или ногу и сопровождается слабостью и чувствительными расстройствами в конечности, симптомами натяжения корешка. Но и такая грыжа не является «приговором к операции». Современные медицинские технологии позволяют проводить лечение неспецифических болевых синдромов малоинвазивными методами и лечебной физкультурой [2–4]. При обследовании пациентов с грыжами межпозвоночных дисков в динамике наблюдается типичная ситуация: на фоне лечения (или даже без него) боль в спине исчезает, хотя грыжа остается прежних размеров и на прежнем месте. Проспективные наблюдения за пациентами с компрессионной радикулопатией показывают спонтанное уменьшение грыж и компрессии спинномозгового корешка даже при отсутствии терапии [2, 5].

Во врачебной среде распространен предрассудок, что лечение боли должно в первую очередь воздействовать на этиологические факторы (компенсация разницы длины

ног, лечение дегенеративных изменений хряща фасеточных суставов, удаление грыжи межпозвоночного диска и т.д.), однако этиотропная терапия часто не прекращает ни острую, ни хроническую боль. Это связано с тем, что в основе острых болей чаще всего лежит воспаление и стойкий мышечный спазм, а это значит, что необходимо патогенетическое лечение противовоспалительными препаратами для быстрого купирования болевого синдрома, а также миорелаксантами для прерывания порочного круга «боль – спазм – боль». Далее, следуя принципу «лечить не болезнь, а больного», безусловно, необходимо этиотропное воздействие на модифицируемые факторы хронизации боли (изменение образа жизни больного, психотерапевтическое воздействие на психологические факторы кинезиофобии, компенсация разницы длины ног, восстановление биомеханики движения в позвоночнике и т.д.) [2]. Однако у пациентов со сформировавшимся симптомокомплексом хронической боли в спине этиотропная терапия также будет малоэффективна. Основой хронизации боли являются изменения в центральной и периферической нервной системе (периферическая и центральная сенситизация, снижение нисходящих ингибирующих влияний антиноцицептивной системы), которые как бы «отрывают» боль от первопричины заболевания, делая ее самостоятельной болезнью. Здесь требуется патогенетическое лечение антидепрессантами или антиконвульсантами [1, 3].

Многочисленные исследования показали, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза позвоночника не соотносится с локализацией, характером, интенсивностью и длительностью болевого синдрома, из 10 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике только один имеет клинические проявления боли в спине

В терапии острой боли в спине имеется необходимость максимально быстро избавить пациента от мучительных болей во избежание хронизации заболевания, вызванной сенситизацией периферической и центральной нервной систем, «бомбардируемых» болевыми импульсами от воспаленных мышц, связок, фасеточных суставов и других структур позвоночника. Это достигается применением препаратов для симптоматического и патогенетического лечения боли (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов), что попросту недоступно для этиотропной терапии, при которой для этого необходим продолжительный период времени. Для профилактики хронизации острой скелетно-мышечной боли в спине необходимо как можно раньше начать обезболивающую терапию и ограничить нагрузку на пораженный отдел позвоночника путем фиксации специальными ортопедическими пособиями (корсетом, шиной Шанца – в зависимости от пораженного отдела) [2]. Микротравмы в процессе реабилитации способны вызвать кинезиофобию (страх движения), а также

ускорить процессы хронизации, растормаживая (сенситизируя) потоком афферентной болевой информации соответствующие отделы спинного и головного мозга [7]. В связи с этим современный подход к лечению острой боли в спине подразумевает максимально раннее назначение препаратов, действующих в первую очередь на патофизиологические механизмы боли независимо от этиологической природы их развития [1, 3, 7].

Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении боли в спине является применение НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Открытие двух изоформ ЦОГ – тканевой (или конституциональной) ЦОГ-1, постоянно присутствующей в большинстве тканей (осуществляющей синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций), и ЦОГ-2, существенно увеличивающей свой уровень на фоне воспаления, позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП. Обе изоформы ЦОГ продуцируются и в периферических тканях, и в клетках ЦНС. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Неселективные НПВП блокируют активность обеих изоформ ЦОГ, что приводит к ряду побочных эффектов, которые связаны с ингибированием ЦОГ-1, прежде всего к поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, язвенный колит, проктит). Однако высокая селективность в отношении ЦОГ-2 также может носить чрезмерный и нежелательный для организма характер – возможно повышение кардиоваскулярных рисков при использовании высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 [5, 8, 9]. Несмотря на риск развития побочных эффектов, НПВП являются средством первой линии для лечения острой неспецифической боли в спине, их следует назначать во всех случаях боли умеренной и высокой интенсивности при отсутствии абсолютных противопоказаний. Локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного обезболивающего средства при слабой или умеренно выраженной боли, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за наличия высокого риска осложнений [1].

Для повышения эффективности и снижения риска развития побочных эффектов

НПВП целесообразно использование витаминов группы В для терапии неспецифической боли в спине в комбинации с НПВП, в частности с диклофенаком. Патофизиологическим обоснованием рациональности комбинирования НПВП с витаминами группы В может служить известный фармакодинамический механизм – метаболит витамина В1 тиаминдифосфат ингибирует гидроксилазу и диметилазу печени, замедляя биотрансформацию диклофенака, гидроксилирующегося в фенольные метаболиты, которые далее конъюгируются с сульфатом и глюкуроновой кислотой и выводятся из организма [10]. Замедление биотрансформации диклофенака тиаминдифосфатом, вероятно, имеет значение в усилении фармакологического действия диклофенака в комбинации с витаминами группы В, поэтому комбинированный препарат Нейродикловит, представляющий собой капсулу, содержащую кишечнорастворимые гранулы диклофенака с замедленным высвобождением и отдельные гранулы витаминов В1, В6 и В12 с немедленным высвобождением, оказывается эффективнее обычного диклофенака [8]. Высокая эффективность данной комбинированной формы оценена в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с острой болью в спине [11–13].

Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в адекватных терапевтических дозах, а оценка эффективности лечения должна проводиться через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата. Если недельный курс приема препарата не уменьшает интенсивность болевого синдрома, то это должно побудить врача пересмотреть тактику лечения и выяснить причины неэффективности НПВП в каждом конкретном случае [1, 5]. А причин такой неэффективности может быть несколько: фармакогенетические особенности пациента

[9] или стойкий спазм паравертебральных мышц с формированием порочного круга «боль – спазм – боль» [6]. При выраженном напряжении паравертебральных мышц НПВП становятся недостаточно эффективны в качестве монотерапии. Они просто не способны «успокоить» расторможенные отделы нервной системы. Для воздействия на патогенетические механизмы возникновения мышечного дефанса используются миорелаксанты (баклосан 10–30 мг/сут, тизанидин 6–12 мг/сут, толперизон 150–450 мг/сут). Основным механизмом действия вышеперечисленных препаратов является торможение возбуждения двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы и

В случае наличия у больного признаков радикулопатии (чувствительные нарушения и слабость в конечности) применяется двухэтапная схема лечения: после купирования радикулярного болевого синдрома эсцином, антиконвульсантами, эпидуральной блокадой или оперативным вмешательством терапия Нейродикловитом заменяется на прием Нейромультивита (нейротропный комплекс витаминов группы В, не содержит диклофенак). Курс приема Нейромультивита составляет от 2 недель до 2 месяцев в зависимости от тяжести радикулопатии. При этом основой профилактики рецидивов радикулопатии является модификация образа жизни пациента, регулярные занятия лечебной физкультурой.

Рисунок 1. Некроз тканей после внутримышечного введения диклофенака натрия



эмоциональный дискомфорт. Альфа-2-адреномиметик тизанидин нормализует повышенный мышечный тонус, блокируя выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в двигательных нейронах переднего рога спинного мозга, а также активирует нисходящие антиноцицептивные влияния голубого пятна ствола мозга. Блокатор натриевых каналов толперизон подавляет ретикулоспинальные растормаживающие воздействия на гамма-мотонейроны, регулирующие тонус мышц. Активатор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-Б) баклосан опосредованно воздействует на кальциевые каналы двигательных и чувствительных нейронов спинного мозга, подавляя медленные постсинаптические потенциалы, суммирующиеся в болевые импульсы и повышение тонуса мышц, а также уменьшая возбудимость нейронов лимбической системы и, соответственно, тревожность пациентов. Этим свойством, хоть и в меньшей мере, обладает гамма-фенилмасляная кислота, также действующая через ГАМК-Б-рецепторы. Таким образом, миорелаксанты оказывают обезболивающее действие, помогая расторможенным отделам нервной системы вернуться в состояние покоя, т. е. стирая «болевую память». Это предотвращает усиление острой боли и переход ее в хроническую форму [4, 6, 7].

При отсутствии противопоказаний возможно дополнить лечение немедикаментозной терапией: тепловыми процедурами, мануальной терапией, вакуумным и ручным массажем. В некоторых случаях релаксации паравerteбральных мышц и восстановления микроциркуляции в миофасциальных триггерных зонах удастся достичь без дополнительного медикаментозного воздействия при применении лечебной физкультуры (ЛФК) и психологических методов [2, 7]. Следует отметить, что на первом и втором этапах лечения пациенты с острыми болями в спине не нуждаются в обязательной консультации невролога или ревматолога и представляют контингент больных для врачей общей практики, а затем – врача ЛФК. При острых скелетно-мышечных болях в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима даже в первые дни заболевания, а также в использовании опоры при передвижении (трости или костыля) – все это можно заметить динамическим корсетом, который пациент надевает

в положении лежа и носит в дневное время при физической активности. Необходимо убедить пациента, что небольшая физическая нагрузка неопасна, посоветовать поддерживать повседневную активность, а после купирования острого болевого синдрома как можно скорее восстановить повседневную активность, не забывая при этом о лечебной физкультуре, необходимой для предотвращения последующих эпизодов болей в спине [2].

Лечение острой неспецифической боли в спине в подавляющем большинстве случаев не предусматривает ни парентерального (внутривенного или внутримышечного) введения лекарственных препаратов, ни применения интервенционных методик (паравerteбральных или эпидуральных блокад). Наиболее целесообразным способом применения НПВП является пероральный прием. Использование инъекционных форм НПВП показано для кратковременного (не более трех дней) лечения очень интенсивной острой боли в спине или/и при невозможности перорального приема [1]. У пациентов, не страдающих синдромом мальабсорбции, достичь терапевтической концентрации НПВП и миорелаксанта в сыворотке крови вполне возможно и при пероральном приеме, не рискуя возникновением побочных эффектов, связанных с локальным введением в мышцы: от аллергических реакций до некроза тканей – синдром Николау [14, 15].

Синдром Николау (синоним: медикаментозная эмболия кожи) – симптомокомплекс осложнений эмболической природы после внутримышечного введения препаратов (рис. 1 и 2). По одной из версий, к его развитию может привести локальное повышение креатинфосфокиназы (КФК) в месте введения (многие инъекционные формы препаратов, например диклофенак, повышают КФК, что делает сами инъекции довольно болезненными, а после них образуются уплотнения или шишки). Это осложнение интервенционной терапии было впервые описано W. Freudenthal в 1924 г. и S. Nicolau в 1925 г. как редкая местная реакция на внутримышечные инъекции

Рисунок 2. Атрофический рубец через 2 месяца после хирургического лечения некроза мягких тканей бедра, развившегося после внутримышечного введения диклофенака



солей висмута, использовавшихся в то время для лечения сифилиса. Обычно проявляется побледнением и резкой болью в месте инъекции. Побледнение быстро сменяется эритемой, которая через сутки преобразуется в ретикулярное ливедо («мраморный» вид кожи) синюшно-багрового цвета. Эти сетчатые или пятнистые синюшные участки пропитываются геморрагическим экссудатом и некротизируются. Участки некроза сливаются между собой. Кроме кожи, часто наблюдается некроз подкожной жировой клетчатки и мышц (рис. 1). Отграничение некроза наступает через 1–2 недели. В конечной стадии струп из некротизированной ткани отторгается с образованием язв, которые очень медленно в течение нескольких месяцев заживают с образованием атрофического рубца (рис. 2). К настоящему времени этот синдром описан как реакция на внутримышечное введение диклофенака, фенилбутазона, местных анестетиков, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, пенициллина, цианокобаламина и других лекарственных средств.

Для повышения эффективности и снижения риска развития побочных эффектов НПВП при лечении неспецифической боли в спине целесообразно использование витаминов группы В в комбинации с НПВП, в частности с диклофенаком

Интервенционная терапия боли в спине применяется в случае недостаточной эффективности лечения боли неинвазивными методиками в течение как минимум 7 дней (т. е. при подострой и хронической боли) и требует наличия специальных навыков у врача, осуществляющего малоинвазивную процедуру, а в ряде случаев – высокотехнологической аппаратуры, обеспечивающей навигацию правильного попадания иглы в пораженную область (компьютерный томограф, рентгенографическая установка с электронно-оптическим преобразователем или ультразвуковой сканер). Современные технологии навига-

ции позволяют не допустить таких осложнений, как пневмоторакс, повреждение нерва (постинъекционная невропатия), повреждение спинного мозга (постинъекционная миелопатия), повреждение ствола мозга. Но даже использование высоких медицинских технологий не всегда позволяет избежать нежелательных явлений при проведении интервенционной терапии, таких как аллергические реакции, синдром Николау, эпилептический приступ, побочные эффекты препаратов, инфекционные осложнения, кровотечения, фатальные аритмии, в т. ч. приводящие к летальным исходам. Именно поэтому интервенционные методы лечения боли должны использоваться только в тех случаях, когда методы неинвазивного лечения острой боли в спине (рационально-разъяснительная психотерапия, пероральный прием НПВП, миорелаксантов, мануальная терапия и рефлексотерапия) не позволяют снизить интенсивность острого болевого синдрома в течение недели.

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения боли, а также наш собственный клинический опыт показывают, что ни один из отдельно применяющихся методов интервенционного и неинтервенционного фармакологического, физического или психологического лечения боли в спине не может сравниться по своей эффективности с мультидисциплинарным подходом, когда все вышеуказанные методы, назначенные вместе в одном комплексе, взаимно усиливаются: когнитивно-поведенческая психотерапия помогает скорректировать неправильные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе своего заболевания, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от анальгетической терапии, а методики ЛФК помогают восстановить нормальный двигательный стереотип, оптимизировать идеомоторику (измененную вследствие пластических процессов в нейроматрикс, приводящих к реорганизации сенсорной и моторной коры и подкорковых структур) и увеличить уровень повседневной активности, сниженный за счет кинезиофобии [1, 2].



ЛИТЕРАТУРА

- Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус. *Медицинский совет*, 2015, 17: 3–20.
- Епифанов В.А., Епифанов А.В., Баринов А.Н. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника. МЕДпресс-информ, 2016, УДК 616-08:616.711 ББК 54.18, 376 с.
- Неспецифическая боль в нижней части спины: клинические рекомендации под ред. Ш.Ф. Эрде. М.: «КомплектСервис», 2008, 70 с.
- Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН, 2011. 512 с.
- Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Строков И.В., Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов под ред. Н.Н. Яхно. М.: «МедПресс», 2009. 302 с.
- Баринов А.Н. Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли. *Врач*, 2012, 5: 17–23.
- Баринов А.Н. Психофизиология, патоморфология и лечение боли в спине. *РМЖ*, 2013, 30: 1524–1531.
- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Пивоварчик Е.М., Ганжула П.А., Исмаилов А.М., Лисинкер Л.Н., Хозова А.А., Отческая О.В. Оценка сравнительной клинической эффективности, переносимости и безопасности препаратов Нейродикловит и Диклофенак у пациентов с острым болевым синдромом на фоне грыжи межпозвонкового диска. *Медицина критических состояний*, 2010, 1: 11–17.
- Зайченко А.В., Баринов А.Н., Брюханова Т.А., Махинов К.А. Лечение рефрактерной к НПВС боли в спине. *Медицинский Совет*, 2013, 4: 54–62.
- Пентюк А.А. Модификация фармакокинетики ортофена и его анальгетической активности индукторами и ингибиторами активности ферментов метаболизма ксенобиотиков и тиаминдифосфатом. *Фармакология и токсикология*, 1989, 52(4): 61–4.
- Vetter G, Bruggemann G, Lettko M et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*, 1988 Sep-Oct, 47(5): 351–62.
- Mibielli MA, Geller M, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*, 2009 Nov, 25(11): 2589–99.
- Double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*, 1990 Jan 19, 68(2): 116–20.
- Nicolau S. Dermite livedonne et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intramusculaires, dans la syphilis. A propos dun cas dembolie arterielle bismuthique. *Annales des maladies veneriennes*, 1925, 20: 321–339.
- Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Family Community Med*, 2012 Jan-Apr, 19(1): 52–53.