

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕНОРЕИ

ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ДИКЛОФЕНАК И ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Нарушения менструального цикла являются извечной женской проблемой, однако лечение этих состояний открывает все новые и новые грани. Одной из самых распространенных проблем являются боли внизу живота во время менструаций. Эта форма расстройств менструального цикла требует особого внимания, т. к., по данным разных авторов, от 30 до 75% женщин отмечают болезненность при менструации различной степени выраженности. При этом около 10% женщин отмечают наряду с резкой болезненностью выраженное ухудшение общего состояния вплоть до временной утраты трудоспособности. Кроме того, известно, что болезненные ощущения влияют на эмоциональную сферу, психическое и общее состояние женщины и, как следствие, на внутрисемейные отношения, что также обуславливает не только медицинскую, но и социальную актуальность этой проблемы (Сметник В.П., Тумилович Л.П., 1998).

Ключевые слова: дисменорея, боль, обезболивание, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, витамины группы В.

E.A. MEZHEVITINOVA, MD, A.N. MGERYAN, P.R. ABAKAROVA, PhD in medicine, E.R. DOVLETHANOVA, PhD in medicine
Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Russia's Ministry of Health, Moscow
PROSPECTS FOR THE USE OF MEDICATIONS CONTAINING DICLOFENAC AND B VITAMINS IN THE TREATMENT OF PRIMARY DYSMENORRHEA

Menstrual irregularities are an eternal female problem, in the treatment of which ever new aspects are opening. One of the most common problems is pain in the abdomen during menstruation.

This form of menstrual disorder requires special attention, since, according to different authors, menstrual cramps of various severity are registered by 30 to 75% of women. However, about 10% of women, along with sharp pain, speak about deterioration of the general condition to the extent of temporary disability. Moreover, it is known that pain affects the emotional sphere, mental and general condition of the woman, and as a consequence, the relations within the family, thus making it a relevant healthcare and social problem (Smetnik V.P., Tumilovich L.P., 1998).

Keywords: dysmenorrhea, pain, pain relief, NSAIDs, diclofenac, B-group vitamins.

В международной классификации болезней болезненные менструации определены термином «дисменорея».

Дисменорея – это нарушение менструального цикла, основным клиническим проявлением которого является болевой синдром во время менструации, который возникает в первый день или за несколько дней до нее и продолжается в течение всей менструации и даже после нее. Выделяют первичную и вторичную дисменорею.

Первичная дисменорея характеризуется болезненными менструациями, не связанными с заболеваниями со стороны органов малого таза [1]. Наиболее часто первичная дисменорея встречается у подростков [2], как правило через 1 год после менархе. Боли могут быть схваткообразными, однако нередко бывают и ноющего характера, возникают за 12–24 ч до менструации или в первый день цикла. Продолжительность их колеблется от 2 ч до окончания менструального кровотечения.

Необходимо отметить, что дисменорея характеризуется не только болезненными менструациями, но и вегетативно-сосудистыми (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание, чувство онемения рук и ног, отеки

лица и др.), эмоционально-психическими (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса и др.), обменно-эндокринными (рвота, ощущение ватных ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т. д.) нарушениями.

Этиология первичной дисменореи до настоящего времени окончательно не изучена. Главенствующая роль в данной патологии отводится нарушениям в корковых, подкорковых отделах головного мозга, а также гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, что, в свою очередь, сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений. Результаты многочисленных исследований показали роль нарушения сократительной способности матки, внутриматочного давления, маточного кровотока и появления медиаторов боли в возникновении первичной дисменореи.

Болезненные сокращения матки у женщин с дисменореей связаны с интенсивной сократительной активностью миометрия, что приводит к повышенной продукции простагландинов (ПГ) в условиях гипоксии. Механическое давление или химические последствия гипоксии могут

активировать маточные афферентные волокна, которые проводят в последующем информацию в центральную нервную систему таким образом, что это может провоцировать боль. Кроме гипоксии, повышенной сократительной активности матки и увеличения внутриматочного давления, существует ряд других факторов, которые могут оказывать существенное влияние на процесс возникновения боли. Таким фактором может быть прямая активация маточных афферентных волокон разными химическими субстанциями (ПГ и лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, вазопрессин), влияющими на метаболизм эйкозаноидов. Среди теорий, объясняющих развитие первичной дисменореи, ведущее место принадлежит простагландиновой [3–5], согласно которой возникновение первичной дисменореи связывают с высоким уровнем ПГФ2 α и ПГЕ2 и/или увеличением соотношения фракций тромбоцитарного фактора (ПГФ2 α /ПГЕ2) в менструальном эндометрии [4, 6]. Во время лютеиновой фазы менструального цикла миоциты выделяют ПГ, являющиеся мощными стимуляторами его сократительной функции. Для возникновения болевого ощущения необходимо раздражение нервных окончаний биологически активными веществами, главным образом из группы кининов, ПГ и ионами Ca $^{2+}$ и K $^{+}$, в норме находящимися внутри клетки. Во время менструации нарушается проницаемость клеток и биологически активные вещества выходят во внеклеточное пространство. Отторжение ткани ведет к увеличению их уровня в крови, что повышает сократительную способность матки, способствует спазму сосудов и локальной ишемии. Нарушение гемодинамики в области малого таза в виде гипертензии (спазм сосудов и/или длительная вазодилатация и венозный застой) приводит к развитию гипоксии клеток. Накопление аллогенных веществ ведет к раздражению нервных окончаний и возникновению боли, ее усилению способствуют накопление в тканях ионов калия и высвобождение свободного кальция. Активность маточной мускулатуры характеризуется высоким активным и остаточным давлением и зависит во многом от концентрации свободного кальция в цитоплазме. Повышение его уровня стимулируется образованием ПГФ2 α , причем данный процесс гормонозависим. Под влиянием повышенной концентрации ПГ и ионов кальция и калия в матке может возникать ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи, кардиалгий и тахикардии.

При вторичной дисменорее болезненные менструации обусловлены наличием гинекологических заболеваний, чаще всего это эндометриоз, воспалительные заболевания половых органов, миома матки, опухоли яичников, тазовые ганглионевриты, внутриматочная контрацепция, пороки развития половых органов, опущение внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, спаечный процесс в малом тазу, туберкулез гениталий и др. Боль может быть разной интенсивности, ноющего характера, способна начинаться до и заканчиваться после начала менструального кровотечения, может быть не связана с менструальным циклом, возникает у

женщин более зрелого возраста и др. [5, 7, 8]. С первого знакомства с пациенткой и до установления причины дисменореи врач проводит дифференциальную диагностику между двумя формами заболевания, используя комплекс разных методов исследования и ориентируясь на свои знания гинекологии в целом. При этом диагностический поиск должен идти по пути исключения вторичной дисменореи.

При эндометриозе отмечается множественная локализация очагов, широкий диапазон симптомов (боль, диспареуния, гиперменорея, метроррагия, увеличение матки и яичников перед менструацией и т. д.). Для боли при эндометриозе характерна цикличность (возникновение за 5–7 дней до менструации, нарастание ее ко 2–3-му дню с последующим постепенным исчезновением после менструации). Наблюдается тенденция к прогрессированию процесса.

При миоме матки болевой синдром сопровождается кровотечением, анемией, учащенным мочеиспусканием, запорами и отеками нижних конечностей.

При острых воспалительных процессах вторичная дисменорея сопровождается подъемом температуры, изменениями в параметрах крови, выявляются возбудители воспалительного процесса, определяются соответствующие изменения в области придатков и матки. При хронических воспалительных процессах могут отмечаться изменения нервной системы по восходящему типу, которые клинически проявляются ганглионевритами (вирус простого герпеса, стафилококк), плекситами, невралгиями и нарушением функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, триггерные зоны при этом Th10–L2; S2–S4, так же отмечается симптоматика спаечного процесса.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в настоящее время является одним из наиболее актуальных методов терапии первичной дисменореи при отсутствии противопоказаний к ним (уровень доказательности IA) [9]. Первичная дисменорея эффективно устраняется ингибиторами синтеза ПГ в 70–80% случаев и еще в 10% случаев пероральными контрацептивными препаратами (уровень доказательности IA) или контрацептивами длительного действия: этногестрелом, левоноргестрелом, медроксипрогестероном (уровень доказательности IIB).

НПВП вошли в лечебную практику достаточно давно. Так, уже в конце 1970-х гг. использовались напроксен и индометацин. В то время они применялись преимущественно у тех пациенток, которым были противопоказаны гормональные контрацептивы. При использовании индометацина хороший результат был получен у 71% пациенток в отличие от 40% при использовании ацетилсалициловой кислоты и 21% – плацебо. С медицинской точки зрения в то время дисменорею рассматривали как психосоматическое состояние, которое требовало в большей степени вмешательства психоаналитика, чем медикаментозной коррекции. Недавние исследования биохимии ПГ и их роли в патофизиологии первичной дисменореи точно установили причину данного заболевания. Выяс-

нилось, что в ее основе лежат биохимические нарушения, в отличие от вторичной дисменореи, при которой имеют место морфологические изменения. При первичной дисменорее повышенная продукция ПГ может быть снижена до нормального уровня использованием НПВП, блокирующих циклооксигеназу (ЦОГ), уровень которой повышен во время менструации. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность этого класса препаратов. Основным эффектом НПВП заключался в снижении уровня ПГ. В отдельных исследованиях установлено, что у некоторых женщин повышается продукция не ПГФ2 α , а эндометриального лейкотриена. По данным литературы, в США 50% женщин детородного возраста страдают первичной дисменореей, что обуславливает потерю 600 млн рабочих часов и 2 млрд долл. ежегодно. Таким образом, эффективное, простое лечение данного заболевания не только улучшает качество жизни женщин, но и имеет положительный экономический эффект [10, 11].

Механизм действия НПВП: ингибирование активности фермента ЦОГ, катализирующее образование ПГ, мощных ингибиторов воспалительного процесса, из арахидоновой кислоты. НПВП обладают анальгезирующим действием, и целесообразность их применения в течение первых 48–72 ч после начала менструации определяется тем, что, как показали исследователи, ПГ выделяются в менструальную кровь в максимальных количествах в первые 48 ч менструации. Данные препараты понижают содержание ПГ в менструальной крови и купируют дисменорею.

НПВП подразделяются на препараты короткого (с коротким периодом полувыведения до 4 ч) и длительного действия (с периодом полувыведения 12 ч и более). Среди широко применяемых при дисменорее препаратов наиболее распространены НПВП с коротким сроком полувыведения (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.).

Основным путем введения НПВП при наличии дисменореи остается пероральный прием. Применение НПВП в виде ректальных свечей не имеет особых преимуществ перед их пероральным применением, поскольку биодоступность препарата при этом снижается. Наряду с этим, уменьшается и эффективность, в результате необходима большая доза и повышается риск возникновения проктита. Свечи целесообразно назначать при невозможности использования данного препарата перорально. Внутримышечное введение НПВП возможно как средство быстрого купирования острой боли, однако длительное введение (более 2–3 дней) не рекомендуется, т. к. для НПВП характерно развитие мышечных некрозов в месте инъекции, развитие инфильтратов и нагноений.

На основании обзора, который был проведен по поисковым системам Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (2008 г.), Cochrane Central Register of Controlled Trials (I квартал 2008, 2014 гг.), MEDLINE (1966–2008 гг.) и EMBASE (1980–2008 гг.), было установлено, что группа НПВП является наиболее эффективной в устранении боли при первичной дисменорее с учетом их побочных эффектов.

Несмотря на появление большого количества новых НПВП, «золотым стандартом» признаны производные фенилуксусной кислоты – диклофенак калия и диклофенак натрия [12, 13]. Диклофенак относится к неселективному ингибитором ЦОГ, оказывает сбалансированное воздействие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обуславливает удачный профиль безопасности, обладая сравнительно низким риском как язвочерогенного действия, так и сердечно-сосудистой патологии [14].

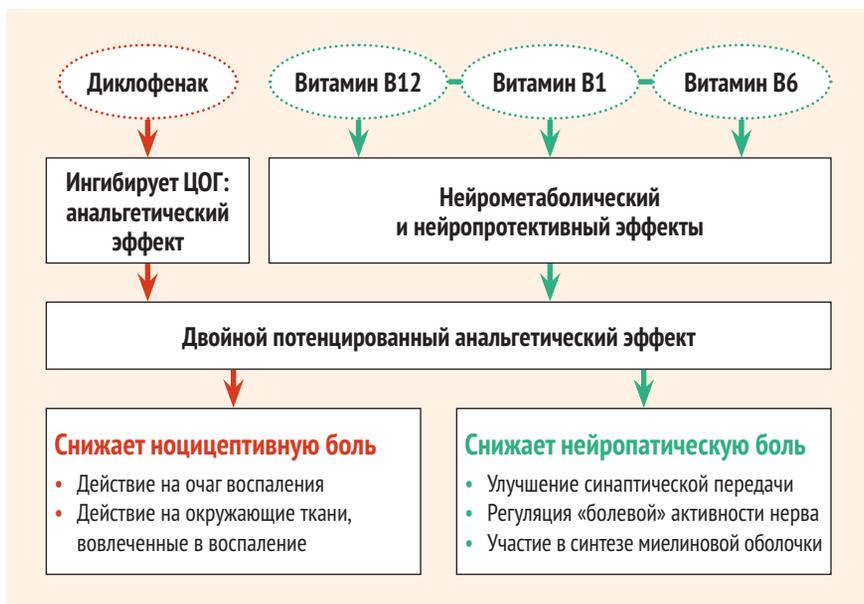
Диклофенак хорошо и полностью всасывается в кишечнике, максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2–3 ч. Примерно 50% препарата метаболизируется во время первого прохождения через печень (эффект «первого прохождения»). После повторных приемов препарата показатели фармакокинетики не изменяются. При соблюдении рекомендуемого режима дозирования препарата кумуляции не отмечается. Также установлено, что диклофенак обладает высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения [15].

В последнее время с целью повышения эффективности НПВП применяют вспомогательные средства, позволяющие добиться обезболивающего эффекта с применением меньших доз препаратов и более низким риском развития побочных эффектов. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о роли витаминов группы В в терапии дисменореи. Опубликовано около 90 работ, где показано клиническое улучшение на фоне применения данных витаминов для комплексного лечения болевых симптомов. Показано, что витамины группы В ингибируют синтез и блокируют действие воспалительных медиаторов, а также их взаимодействие с рецепторами. Также установлено, что они усиливают действие норадреналина и серотонина – главных антиноцицептивных медиаторов – и эффект опиоидных анальгетиков [16, 17].

Известно, что витамин В1 (тиамин) является первым водорастворимым витамином, оказывающим положительное влияние на нервно-мышечную систему, в т. ч. на сокращения матки [18]. В исследовании, проведенном Зафари и соавт., показано, что витамин В1 уменьшает симптомы предменструального синдрома (ПМС) и дисменореи, что связано с его функцией кофермента в метаболизме углеводов. К тому же он входит в состав основной аминокислоты, играющей важную роль в возникновении физических и психоневрологических симптомов при ПМС [19]. Еще в 1988 г. было показано, что витамин В1 нередко используется при таких функциональных состояниях, как тошнота, рвота, депрессия, усталость, дисменорея, спастическая мышечная боль [20–22].

Пиридоксин (витамин В6) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. В фосфорилированной форме является коферментом в метаболизме аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и др.). Выступает в качестве кофермента важнейших ферментов, действующих в нервных тканях. Участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как допамин, серотонин, норадреналин, адреналин, гистамин и гамма-аминомасляная кислота.

Рисунок. Механизм действия препарата Нейродикловит



Механизм действия Нейродикло-вита представлен на *рисунке* [16, 24].

В ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кула-кова» имеется опыт применения Нейродикловита у 50 женщин с первичной дисменореей в возрасте от 18 до 36 лет (средний возраст 24,3 ± 4,5 года). Длительность заболевания от 0,5 до 10 лет. Средняя длительность заболевания составила 3,0 ± 0,5 года.

Интенсивность болевого синдрома при дисменорее оценивалась по 4-балльной системе: 0 баллов – отсутствие боли, 1 балл – боль в легкой степени, 2 балла – средней степени тяжести, 3 балла – тяжелая степень (*табл.*).

Эффективность лечения оценивалась по субъективным ощущениям пациенток с регистрацией показателей по визуально-аналоговой шкале и по 4-балльной системе оценки состояния врачом (состояние разби-

Цианкобаламин (витамин В12) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, а также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма: в переносе метильных групп, в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианкобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток.

Нейродикловит (Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия) представляет собой комбинацию самого изученного НПВП (диклофенак) и витаминов группы В с двойным механизмом действия на боль: ноцицептивную и нейропатическую. Одна капсула содержит: диклофенак 50 мг + тиамин (В1) 50 мг + пиридоксин (В6) 50 мг + цианкобаламин (В12) 250 мкг [23]. Нейродикловит выпускается в форме капсул с модифицированным высвобождением.

тости, нарушение сна, плохое настроение, резкая смена настроений, слабость, потливость, боли внизу живота, обильные выделения, скудные выделения) в индивидуальной карте пациентки.

Все пациентки отмечали болезненные менструации с менархе. Всем пациенткам проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, в т. ч. УЗИ органов малого таза. По данным обследования и УЗИ органов малого таза органической патологии не было выявлено ни у одной пациентки. В результате анкетирования первичная дисменорея легкой степени была установлена у 24 (48%) женщин (1-я группа), средней степени тяжести у 19 (38%) – 2-я группа, у 7 (14%) – тяжелая степень дисменореи (3-я группа). Всем пациенткам был назначен препарат Нейродикловит по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 3–6 дней (в зависимости от длительности менструального кровотечения). Прием препарата был рекомендован на протяжении 12 циклов. Оценка болевого синдрома оценивалась через 30, 60, 90 и 120 мин после приема препарата.

Таблица. Интенсивность болевого синдрома при дисменорее

Степень тяжести	Работоспособность пациентки	Системные симптомы	Эффективность анальгетиков
0-я степень – менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность	Не снижается	Отсутствуют	Анальгетики не требуются
1-я степень – слабовыраженные боли во время менструации, редко приводят к снижению активности	Снижается редко	Отсутствуют	Анальгетики требуются редко
2-я степень – повседневная активность снижена, пропуск занятий в школе или невыход на работу редко благодаря хорошему эффекту анальгетиков	Умеренно	Единичные	Прием анальгетиков необходим; дают хороший эффект
3-я степень – повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов	Резко снижена	Возникают часто	Анальгетики малоэффективны

16 (32%) пациенток из 1-й группы, 8 (16%) из 2-й группы и 3 (6%) пациентки из 3-й группы отметили снижение интенсивности болевого синдрома через 120 мин после приема Нейродикловита. Также все пациентки отмечали нормализацию вегетативных проявлений и улучшение психоэмоционального состояния на фоне приема препарата, что предположительно связано с седативным и нейропротективным эффектом витаминов группы В. К концу наблюдения (к 12 мес.) только у 4 (8%) женщин из 3-й группы сохранялись боли в 1-й день менструального цикла, однако пациентки отмечали снижение ее интенсивности. Ни у одной из 50 (100%) женщин не были выявлены побочные явления. Нейродикловит является одним из высокоэффективных препаратов для лечения дисменореи, который обладает выраженным антипростагландиновым, противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Благодаря наличию в составе витаминов группы В препарат оказывает положительное влияние на психосоматические и вегетососудистые нарушения, что наиболее актуально для женщин с дисменореей тяжелой степени.

Таким образом, менструальные боли, причиной которых не являются органические поражения, рассматриваются как первичная дисменорея, а связанные с поражениями или заболеваниями органической природы – как вторичная дисменорея. Большинство исследователей считает причиной появления дисменореи гиперпростагландинемии. Наиболее подходящими и патогенетически обоснованными препаратами для начального, пробного лечения первичной дисменореи являются ингибиторы ЦОГ, или нестероидные противовоспалительные анальгетики. Учитывая широкий спектр НПВП, индивидуальный подбор препарата представляется не только важной, но и вполне осуществимой задачей. Согласно полученным результатам Нейродикловит заслуживает внимания в плане использования его при лечении первичной дисменореи, т.к., с одной стороны, он обладает свойствами,

характерными для НПВП (антипростагландиновое, противовоспалительное, обезболивающее, антиагрегантное действие), с другой стороны, ему присущи качества витаминов группы В и их способности положительно влиять на корково-подкорковые взаимоотношения при данной патологии [12]. Кроме того, комбинация витаминов группы В потенцирует анальгетическое действие диклофенака, что позволяет усилить лечебный эффект при дисменорее и снизить частоту нежелательных явлений на фоне приема препарата. Также важно отметить, что витамины, входящие в состав Нейродикловита, являются водорастворимыми, что исключает возможность их кумуляции в организме.

Безусловно, в определении правильной тактики ведения больных с дисменореей основное значение имеет правильная диагностика ее причин. В основном это относится к вторичным формам заболевания, которые обусловлены органической патологией репродуктивной системы, нередко требующей оперативного лечения. Основной ошибкой в ведении пациенток с данной патологией является длительное их лечение с применением обезболивающих средств без соответствующего диагностического контроля при отсутствии эффекта от назначенной терапии.

Правильно назначенная терапия играет огромную роль в эффективном лечении того или иного заболевания, в частности дисменореи. В процессе лечения научная и техническая подготовка врача сочетается с его личным опытом. Среди множества факторов, обуславливающих качество терапевтического воздействия, подготовка врача играет ведущую роль. Обоснование назначаемого лечения и степень соответствия его конкретному болезненному процессу определяются знанием лечащего врача этиологии и патогенеза данного заболевания, а также умением владеть техникой индивидуально-подбора того или иного препарата для конкретной пациентки.



ЛИТЕРАТУРА

- Irvani M. The effect Zataria Multiflora on primary Dysmenorrhoea. *J. Herb. Drugs*, 2009, 1(2): 55-60.
- O'Connell K, Westhoff C. Self-treatment patterns among adolescent girls with dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2006, 19(4): 285-289.
- Бакулева Л.П., Кузьмина Т.И. и др. Альгодисменорея. Уч. пособие. М., 1988, с. 20.
- Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect of prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135: 102.
- Ylikorkala O, Dawood MY. New concept in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*, 1978, 130: 833.
- Smith CA, Zhu X, He L, Song J. Acupuncture for dysmenorrhea. Online Pub Date, 2011. Review.
- Делигеорглу Э., Арвантинос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи. *Вестн. рос. ассоциации акушеров и гинекологов*, 1996, 4: 50-2.
- Каннер Р.М. Секреты лечения боли. М.: Бином, 2006; с. 399.
- Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 1: CD001751.
- Pinsonneault O, Lefebvre G. Socg clinical practice guideline Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline 169. Published: December 2005.
- Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am. Fam. Physician*, 2014, 89(5): 341-6.
- Рогожина И.Е. и соавт. Опыт применения Нейродикловита в лечении первичной дисменореи. *Фарматека*, 2010, 20.
- Камчатнов П.Р. Нейродикловит: возможность применения у пациентов с болью в спине. *Фарматека*, 2010, 7.
- Данилов А.Б. Место диклофенака в лечении острой боли. *РМЖ*, 2011, 10.
- Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение безопасности/эффективности. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 01.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Сергиенко Д.А. Острая боль в спине. *Медицинский Совет*. 2016, 8: 44-49.
- Данилов А.Б. Витамины группы «В» в лечении боли. *Manage pain*, 2016, 4.
- Juli A, Jolin Pelvic pain and dysmenorrhea. *Jana Thais Bereh NoVaks. Gynecology*, 2003: 351-421.
- Zafari M, Aghamohammady A, Tofighi M. Comparing the effect of vitamin B1 and ibuprofen on the treatment of primary dysmenorrhea. *AJPP*, 2011, 5(7): 874-878.
- McCormick DB. Thiamin. In: Shils M. E, Young V. R, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1988: 355-361.
- Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 1999, 318(7195): 1375-1381.
- Yaghmaei M et al. Effects of compounds vitamin B1 & B6 on the treatment of leg cramps during pregnancy. *Journal of Shahrekord medical university of sciences*, 2005, 8(1): 63-69.
- Бадалян О.Л. Рациональное применение комбинированных препаратов диклофенака с витаминами группы В в лечении дорсопатий. *РМЖ*, 2015, 12: 699-705.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейродикловит.