

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-29-36

УДК 616-009.7

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОУРИДИН® ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Назира А. ЖАРКИНБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1569>,  
 Айғаным М. ХАМИДУЛИНА, <https://orcid.org/0000-0001-8149-8127>,  
 Жазира М. БАРАТ, <https://orcid.org/0000-0001-8856-7746>,  
 Ботагөз Б. РУСТЕМОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5584-7933>

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан



Жаркинбекова Н.А.

Качество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом остаётся одним из наиболее актуальных вопросов. Боль читается хронической, если она длится или рецидивирует более 3-6 месяцев. Это способствует инвалидности, депрессии, нарушению сна, низкому качеству жизни, что является немаловажным в данной ситуации по затратам на лечение. Согласно статистике, средняя распространенность хронической боли среди взрослого населения составляет 20%. Практикующие врачи повсеместно находятся в поиске новых методов купирования болевого синдрома.

**Цель исследования.** Оценка результатов анальгетической эффективности препарата Нейроурин® у пациентов с различными типами периферической нейропатии, с дальнейшим анализом исходов лечения и качества жизни пациентов.

**Материал и методы.** В данной работе представлены результаты применения препарата Нейроурин® у 30 пациентов с периферической нейропатией. 30 пациентов были рандомизированы на 3-недельный период лечения. Средний возраст: 47,5±1,5 года. Все пациенты принимали стандартную симптоматическую терапию, были добавлены в лечение пероральный комбинированный препарат, содержащий уридинмонофосфат в режиме 150 мг, холин, фолиевая кислота и поддерживающие дозы витаминов группы В, 1 раза в сутки. Пациенты осуществляли три визита в амбулаторный неврологический кабинет: посещение 1 - для оценки предварительного лечения, посещение 2 - после 10 дней лечения и посещение 3 - после 20 дня лечения. Каждому пациенту было представлено на рассмотрение две оценки эффективности при каждом визите исследования: оценка боли по шкалам ЦРШ NRS, шкала Лиц FPS.

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов проведенного лечения показал улучшение состояния в виде снижения болевого синдрома, улучшения качества жизни у 65,90%, быстрого восстановления работоспособности у 32,10%, снижение необходимости в приеме анальгетиков у 59,90% и полное исчезновение симптоматики у 25,30% пациентов.

Оценку боли проводили по шкалам ЦРШ NRS, шкала Лиц FPS, частоте приема анальгетиков на первом, втором и третьем визитах пациента.

**Выводы.** Использование Нейроурин® с анальгетической целью показало положительное влияние на сокращение симптоматики у пациентов с периферической нейропатией. Результаты подтверждают, что данная терапия дает четкую регенерацию нервов, облегчая боль, и уменьшая болезненность, характерную для поражения нервов.

**Ключевые слова:** периферическая нейропатия, Нейроурин®, оценка боли, качество жизни.

**Для цитирования:** Жаркинбекова Н.А., Хамидулина А.М., Барат Ж.М., Рустемова Б.Б. Опыт применения Нейроурин® при различных типах периферической нейропатии // Медицина (Алматы). – 2020. - №7-8 (217-218). - С. 29-36. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-29-36

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### НЕЙРОУРИДИН®-ді ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ НЕЙРОПАТИЯНЫҢ ӨРТҮРЛІ ТҮРЛЕРІНДЕ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРІБЕСІ

Назира А. ЖАРҚЫНБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1569>,  
 Айғаным М. ХАМИДУЛИНА, <https://orcid.org/0000-0001-8149-8127>,  
 Жазира М. БАРАТ, <https://orcid.org/0000-0001-8856-7746>,  
 Ботагөз Б. РУСТЕМОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5584-7933>

"Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы" АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы ауырсыну синдромы бар пациенттердің өмір сүру сапасы ең өзекті мәселелердің бірі болып қала береді. Егер ауырсыну 3-6 айдан астам уақытқа созылса немесе қайталанса, созылмалы болып саналады. Бұл мүгедектікке, депрессияға, ұйқының бұзылуына, өмір сүру сапасының төмендеуіне ықпал етеді және бұл жағдайда емге жұмсалатын шығынды да ескермеуге болмайды. Статистикаға сәйкес, ересектер арасында созылмалы ауырсынды

**Контакты:** Жаркинбекова Назира Асановна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии Южно-Казахстанской медицинской академии, главный внештатный невролог УЗ Туркестанской области, г. Шымкент, e-mail: nazirazhar@mail.ru

**Contacts:** Nazira A Zharkinbekova, Candidate of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the South Kazakhstan Medical Academy, Chief Freelance Neurologist of the HD Turkestan region, Shymkent, e-mail: nazirazhar@mail.ru

Поступила: 04.11.2020

орташа таралуы 20% құрайды. Қай жерде болмасын практик дәрігерлер ауырсынуды басудың жаңа әдістерін іздеуде.

**Зерттеу мақсаты.** Әр түрлі перифериялық нейропатиялары бар пациенттерде Нейроурин® препаратының анальгетикалық тиімділігінің нәтижелерін бағалау, емдеу нәтижелері мен пациенттердің өмір сүру сапасын одан әрі талдау.

**Материал және әдістері.** Бұл жұмыста перифериялық нейропатиясы бар 30 пациентте Нейроурин® препаратын қолдану нәтижелері ұсынылған. 30 пациент 3 апталық емдеу кезеңіне рандомизацияланды. Орташа жасы: 47,5±1,5 жыл. Барлық пациенттер стандартты симптоматикалық ем қабылдады, емге құрамында В тобының витаминдері, фолий қышқылы, холин және құрамында Уридин бар тәулігіне 1 рет 150 мг режимдегі пероральді біріктірілген препарат қосылды. Пациенттер амбулаториялық неврологиялық кабинетке үш рет қаралды: 1-ші баруы - алдын ала емдеуді бағалау үшін, 2 -ші баруы - 10 күн емделуден кейін және 3-ші баруы - 20 күн емделуден кейін.

**Нәтижелері және талқылауы.** Жүргізілген емдеу нәтижелерінің талдауы жағдайдың жақсарғанын көрсетті, оның ішінде ауыру синдромы төмендеген, 65,90% өмір сүру сапасы жақсарған, 32,10% жұмысқа қабілеттілік тез қалпына келген, 59,90% анальгетиктерді қабылдау қажеттілігі төмендеген және пациенттердің 25,30% - симптомдар толық жоғалған.

Ауырсынуды бағалау ЦРШ NRS, Лиц FPS шкалалары бойынша науқастың бірінші, екінші және үшінші сапарында анальгетиктерді қабылдау жиілігі бойынша жүргізілді.

**Қорытынды.** Нейроурин® перифериялық нейропатиясы бар науқастарда анальгетикалық мақсатта қолдану симптомдардың төмендеуіне оң әсерін көрсетті. Алынған нәтижелер бұл терапия нервтердің нақты қалпына келуін, ауырсынуды жеңілдететінін және нервтердің зақымдануына тән ауырсынуды төмендететінін растайды.

**Негізгі сөздер:** перифериялық нейропатия, Нейроурин®, ауырсынуды бағалау, өмір сапасы.

## SUMMARY

### EXPERIENCE OF USING NEUROURIDINE® IN VARIOUS TYPES OF PERIPHERAL NEUROPATHY

Nazira A ZHARKINBEKOVA, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1569>,

Aiganym M KHAMIDULINA, <https://orcid.org/0000-0001-8149-8127>,

Zhazira M BARAT, <https://orcid.org/0000-0001-8856-7746>,

Botagoz B RUSTEMOVA, <https://orcid.org/0000-0002-5584-7933>

South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

The quality of life of patients with chronic pain syndrome remains one of the most pressing issues. Pain is considered chronic if it lasts or recurs for more than 3-6 months. This contributes to disability, depression, sleep disorders, poor quality of life, and what is important in this situation, the cost of treatment. According to statistics, the average prevalence of chronic pain in the adult population is 20%. Practitioners everywhere are in search of new methods of pain relief.

**Purpose of research.** The quality of life of patients with chronic pain syndrome has traditionally remained a topical issue. Given the permanent nature of pain and the completeness of approaches to its relief, the modern Clinician is constantly looking for new treatment methods that meet the principles of evidence-based medicine and safety.

**Material and methods.** This paper presents the results of using Neurouridine® in 30 patients with peripheral neuropathy. 30 patients were randomized for a 3-week treatment period. Average age: 47.5±1.5 years. All patients received standard symptomatic therapy, and an oral combination drug containing b vitamins, folic acid, choline, and Uridine was added to the treatment in the 150 mg mode once a day. Patients made three visits to the outpatient neurological office: visit 1-to evaluate pre-treatment, visit 2-after 10 days of treatment, and visit 3-after 20 days of treatment. Each patient was presented with two performance evaluations at each study visit: pain assessment on the CRS NRS scale, and the fps Face scale.

**Results and discussion.** Analysis of the results of the treatment showed improvement in the form of reduced pain, improved quality of life in 65.90%, rapid recovery of performance in 32.10%, reduced need for analgesics in 59.90% and complete disappearance of symptoms in 25.30% of patients.

Pain was assessed using the HI NRG scale, the AZA Face scale, and the frequency of analgesics at the patient's first, second, and third visits.

**Conclusion.** The use of Neurouridine® for analgesic purposes has shown a positive effect on reducing symptoms in patients with peripheral neuropathy. The results confirm that this therapy provides a clear regeneration of the nerves, relieving pain, and reducing the soreness characteristic of nerve damage.

**Keyword:** peripheral neuropathy, Neurouridine®, pain assessment, quality of life.

**For reference:** Zharkinbekova NA, Khamidulina AM, Barat ZM, Rustemova BB. Experience of using Neurouridine® in various types of peripheral neuropathy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;7-8(217-218): 29-36. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-217-218-7-8-29-36

**К**ачество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом остаётся одним из наиболее актуальных вопросов. В настоящее время практические врачи находятся в постоянном поиске новых способов купирования болевого синдрома, который имеет постоянный характер у данной категории пациентов. При этом методы лечения должны иметь доказательную базу и отвечать принципам безопасности [1, 2, 3, 4].

В классическом понимании возникновение боли и ее интенсивность при повреждении периферических нервов определяются степенью вовлеченности в патологический процесс тонких сенсорных (чувствительных) волокон [5, 6].

В настоящее время лечение невропатической периферической боли ведется по трём основным направлениям: патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия, а также курация коморбидных нарушений.

В настоящее время активно обсуждается применение пиримидиновых нуклеотидов, действующих на уровне периферических нервов и способствующих физиологической регенерации нервного волокна.

Пуринергическая система представляет собой одну из наиболее сложных клеточных сигнальных систем, участвующих как в физиологических, так и в патологических процессах, осуществляя передачу сигнала. Этот процесс рассматривают как общий механизм межклеточной коммуникации [7, 8, 9, 10].

Передача пуринергических сигналов имеет важное значение не только в кратковременных событиях, связанных с нейротрансмиссией, но и влияет на рост клеток, их пролиферацию и дифференцировку, что касается биохимической функции нуклеотидов, то пиримидиновые нуклеотиды уридин и цитидин являются компонентами информационной, транспортной и рибосомной РНК. Через них регулируется биосинтез белка, в том числе ферментов. Они поддерживают адекватную поставку ферментов в нервные клетки и тем самым способствуют более быстрой репарации поврежденных нервов [11, 12].

Следует отметить, что высокое содержание уридинмонофосфата (150 мг) в сочетании с холином и поддерживающими дозами В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, является

залогом в повышении эффективности лечения болевых синдромов, которые опосредуются через целый каскад положительных эффектов:

- улучшение метаболизма в структурах нервной системы,
- способствование репарации нервных волокон,
- антиноцицептивное действие [13, 14].

Сочетание собственного анальгезирующего и противовоспалительного эффекта позволит, с одной стороны, усилить противоболевой эффект НПВС, а с другой стороны, поможет эффективно защитить структуру нервного волокна и миелиновой оболочки, что позволяет ожидать существенного клинического эффекта [15, 16].

Совместное использование уридина и витамин В<sub>12</sub> при лечении невропатической боли было отображено в ряде исследований. Обезболивающее действие витаминов группы В связывают с торможением ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга и ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем [17, 18].

**Цель исследования** - изучение и оценка анальгетической эффективности препарата Нейроуридин® у 30 пациентов с различными типами периферических нейропатий.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 человек (n=30) с различными типами периферических нейропатий. Пациенты были рандомизированы на 3-недельный период лечения. Средний возраст: 47,5±1,5 года. Все пациенты подписали информированное согласие о том, что результаты исследования будут отображены в данном исследовании. Все пациенты принимали стандартную симптоматическую терапию, был добавлен в лечение пероральный комбинированный препарат, содержащий уридинмонофосфат в режиме 150 мг, холин, фолиевую кислоту и поддерживающие дозы витаминов группы В, 1 раза в сутки. Пациенты осуществляли три визита в амбулаторный неврологический кабинет: посещение 1 - для оценки предварительного лечения, посещение 2 - после 10 дней лечения и посещение 3 - после 20 дня лечения. Каждому пациенту были представлены на рассмотрение две оценки эффективности при каждом визите исследования - оценка боли по шкалам. Это цифровая рейтинговая шка-

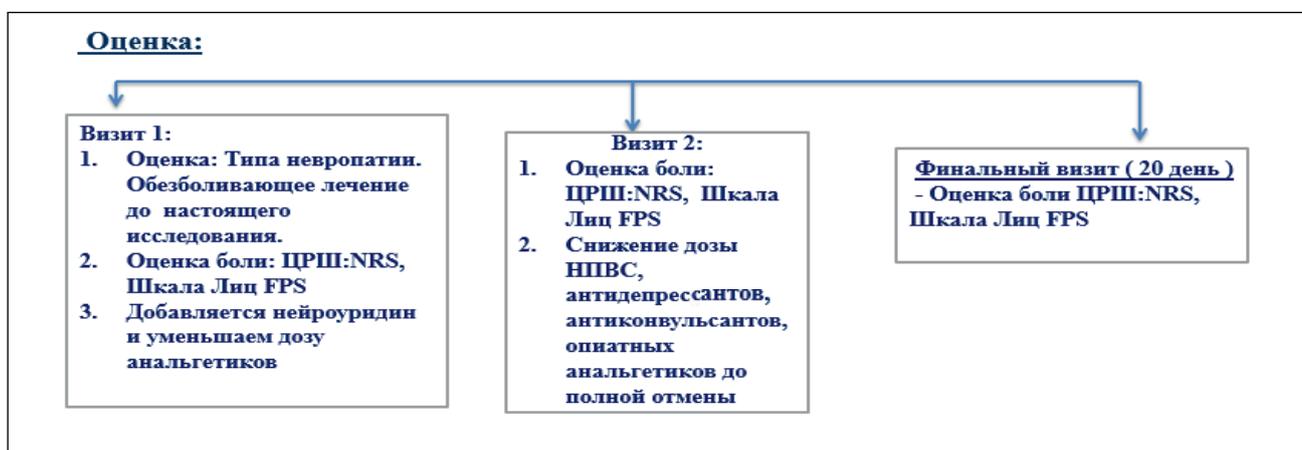


Рисунок 1 - Осмотр пациентов и оценку уровня боли проводили 3 раза, в 1, 10 и 20 день

ла (далее ЦРШ NRS) и шкала оценки интенсивности болевых ощущений – пациенту предлагается изображение ряда лиц (шкала Лиц FPS) [19, 20]

ЦРШ NRS боли состоит из последовательного ряда чисел от 0 до 10. Пациентам предлагается оценить интенсивность боли цифрами: 0 – боль отсутствует, 5 – умеренная боль и 10 – самая сильная боль, которую себе можно представить. Шкала Лиц FPS – пациенту предлагается изображение ряда лиц. Первое сверху вниз спокойное и счастливое, а самое нижнее лицо выражает очень сильную боль. Больной выбирает то лицо, которое в наибольшей степени соответствует его состоянию.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В данной работе представлены результаты лечения 30 пациентов с различными типами периферической нейропатии (табл. 1).

**Таблица 1 – Процентное соотношение пациентов, взятых на исследование с периферическими нейропатиями (в %)**

Тип периферической нейропатии		N	%
1	Поясничная /пояснично-крестцовая радикулопатия	9	30
2	Цервикальная радикулопатия	3	10
3	Локтевой туннельный синдром	1	3,3
4	Диабетическая невропатия	8	26,6
5	Постгерпетическая невропатия	3	10
6	Алкогольная невропатия	2	6,6
7	Посттравматическая невропатия	3	10
8	Синдром запястного канала	1	3,3

30 пациентов с периферической невропатией были оценены на амбулаторном приеме на базе Областной клинической больницы г. Шымкент. На первом и третьем визитах больные были оценены по ЦРШ. На рисунке 2 показано, что при повторном визите отмечалась положительная динамика после терапии Нейроуридин®.

Положительная динамика после приема Нейроуридин® наблюдалась по областям тела, затронутым болевым синдромом, выявленная при первичном визите и через 20 дней после применения. Как показано на рис. 3, постгерпетическая невропатия уменьшилась на 4,8%, цервикальная радикулопатия на 4,4%, посттравматическая невропатия на 4,7%, синдром запястного канала на 2%, синдром локтевого туннеля на 0,9%, пояснично-крестцовая радикулопатия на 13%, алкогольная невропатия на 2,9%, диабетическая полинейропатия на 15,3%. Как видно, наиболее лучшая динамика была получена при диабетической полинейропатии и наименьший результат при синдроме локтевого туннеля.

Все пациенты принимали стандартную симптоматическую терапию с добавлением в терапию Нейроуридин®. На рис. 4, в процессе исследования, на первом визите пациенты были полностью на анальгетиках (Нейроуридин® + анальгетики в малых дозах) с болевым синдромом в среднем 7,6 балла, на 10-й день визита у пациентов отмечались уменьшения болевых проявлений до 4,5 балла, в связи с этим проводили снижение или отмену анальгетиков на фоне приема Нейроуридин®, и, наконец, на 20-й день визита у пациентов боль уменьшилась в среднем до 3,9 балла, где больные сами отказывались от анальгетиков и применяли только Нейроуридин®. Вместе с тем, было отмечено сокращение приема сопутствующих препаратов, было замечено снижение приема НПВС у 75%, трамадола у 67%, антидепрессантов у 100%, прегабалина у 4%, метамизола у 100%, габапентина в 50% случаев. Очень хороший результат получен при диабетической невропатии, учитывая то, что при исходной оценке был довольно высокий балл в



Рисунок 2 - На данной диаграмме отображены результаты оценки уровня боли у пациентов

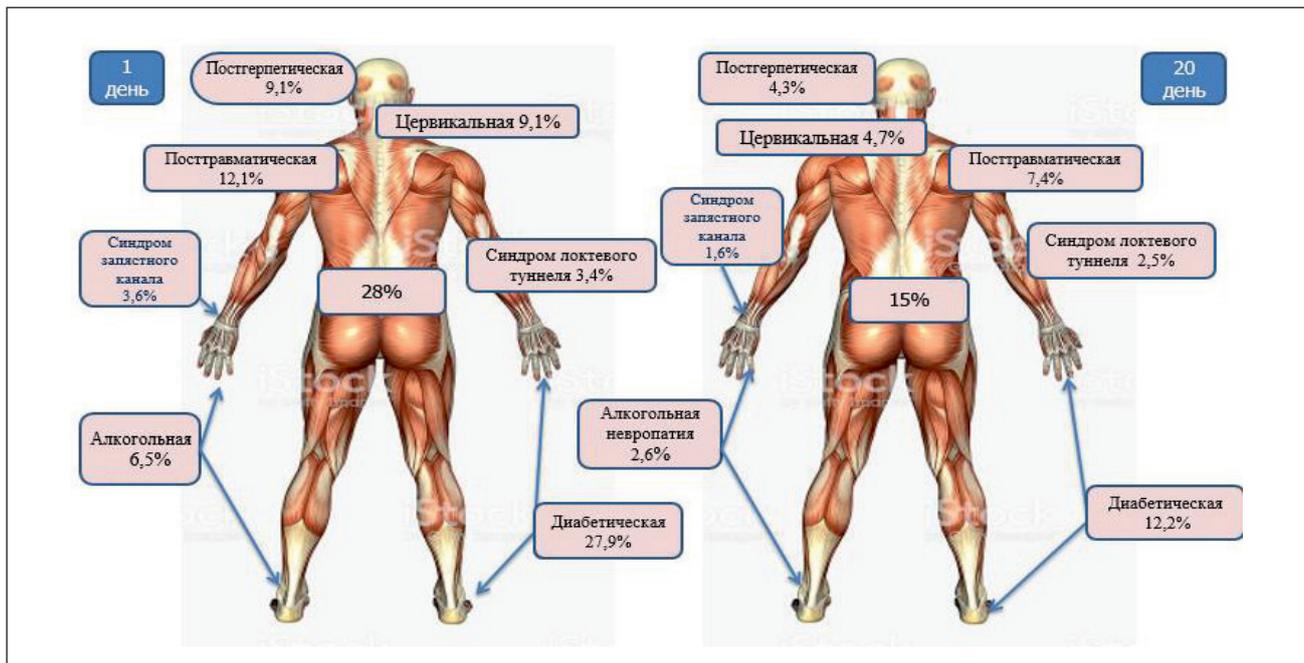


Рисунок 3 - Слева до начала лечения, справа после лечения

среднем - 8, а после лечения снизился до 3,6 балла, а также отмечена хорошая тенденция снижения дозы антиконвульсантов до полной отмены. Также хорошие результаты получены при алкогольной и постгерпетической невропатиях, соответственно в среднем от 8 до 4-5 баллов, и от 7 до 3,3-4 баллов (рис. 5).

При посттравматической невропатии результаты незначительно снижены, а у некоторых пациентов уровень боли остался на уровне патологических болей. Но надо учитывать тот факт, что двоим пациентам был отменен трамадол, но остались НПВС.

В целом после первого визита очень хорошо снизился

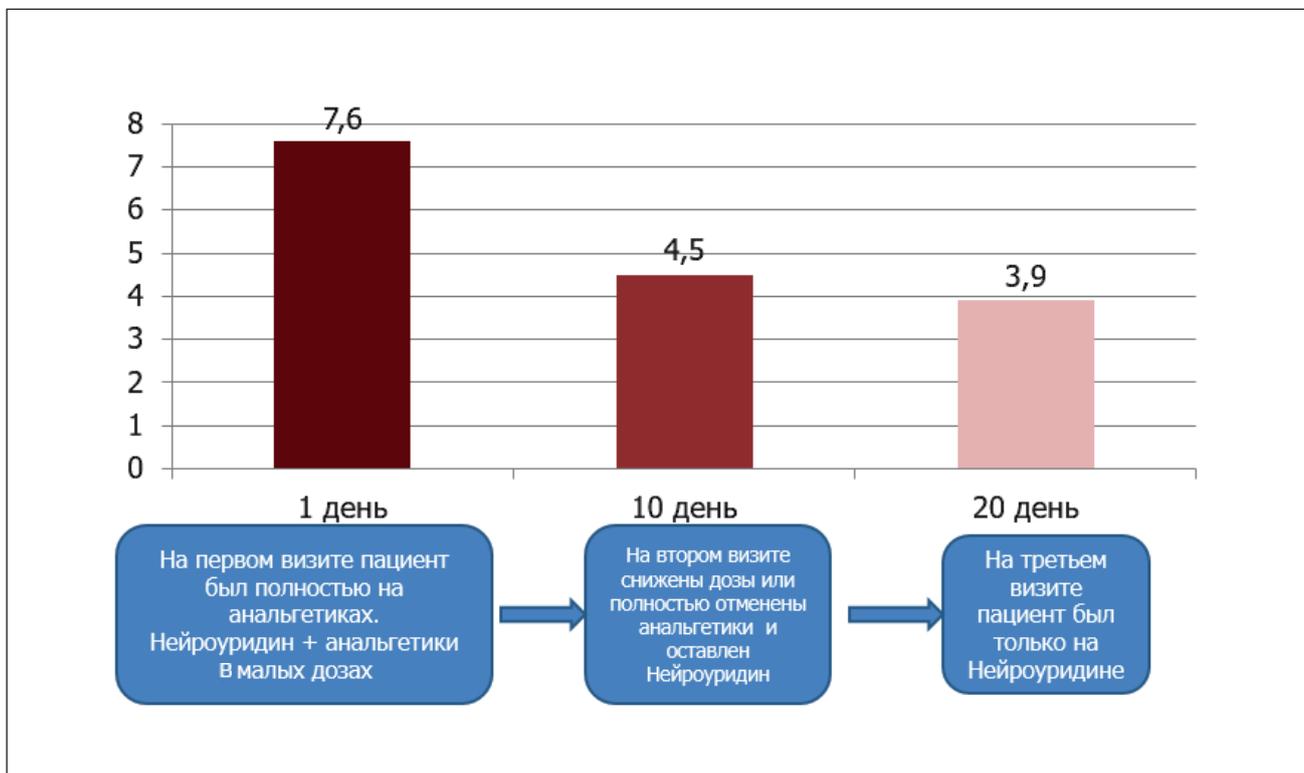


Рисунок 4 - В ходе наблюдения за пациентами было отмечено снижение использования анальгетиков

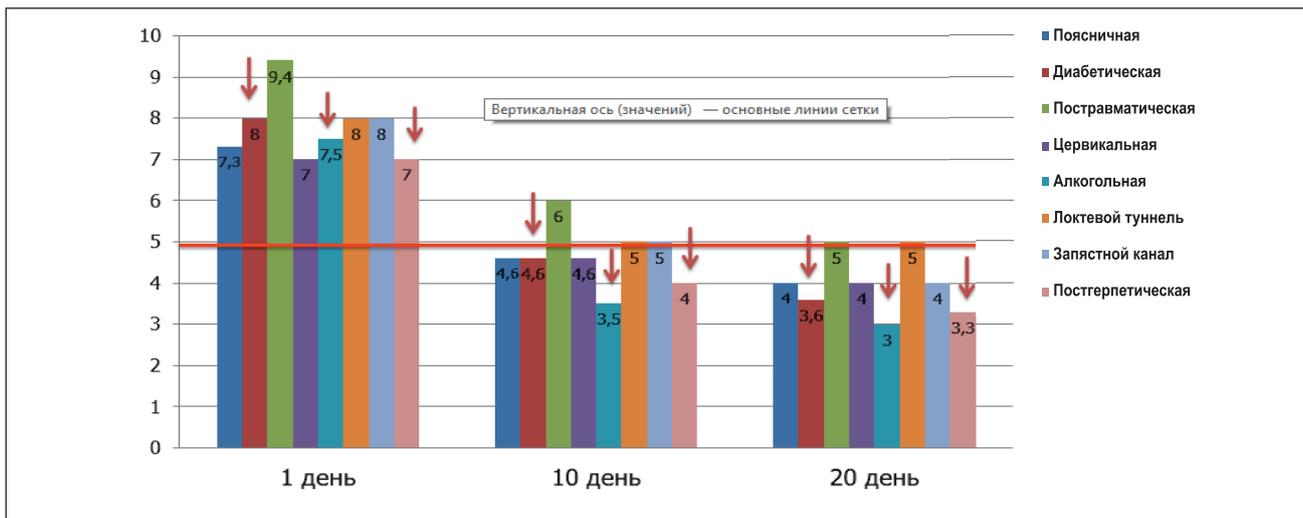


Рисунок 5 - Динамика баллов при применении Нейроуридин® при периферических нейропатиях

уровень интенсивности. Но необходимо обратить внимание на то, что разница уровней интенсивности боли между 2-м и 3-м визитом очень минимальная, даже незначительная. Надо учитывать, что на 2-м визите были снижены дозы анальгетиков до полной отмены, но при этом у таких пациентов не наблюдалось увеличения болей.

На рис. 6, 7 и 8 отображены результаты проведенного курса лечения Нейроуридин®, как мы видим у 90% пациентов, после лечения отмечается положительная динамика.

- Нуклеотиды, такие как цитидин и уридин, оказались эффективными при лечении повреждения периферической миелиновой оболочки в клинических и экспериментальных моделях.

- Нуклеотиды (отдельно или в комбинации) являются безопасными и эффективными, что приводит к статистически значимому снижению интенсивности общей боли и раз-

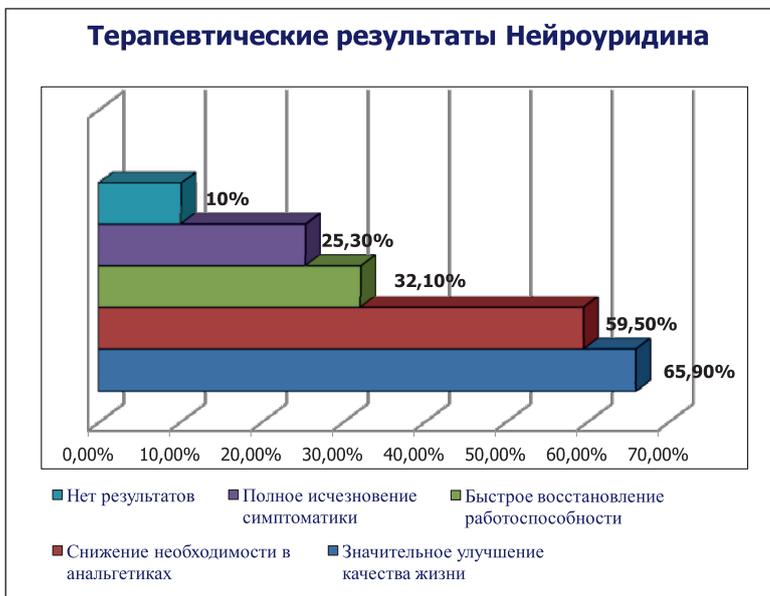


Рисунок 7 - Терапевтические результаты Нейроуридин®



Рисунок 6 - Оценка уровня боли до и после лечения у каждого пациента

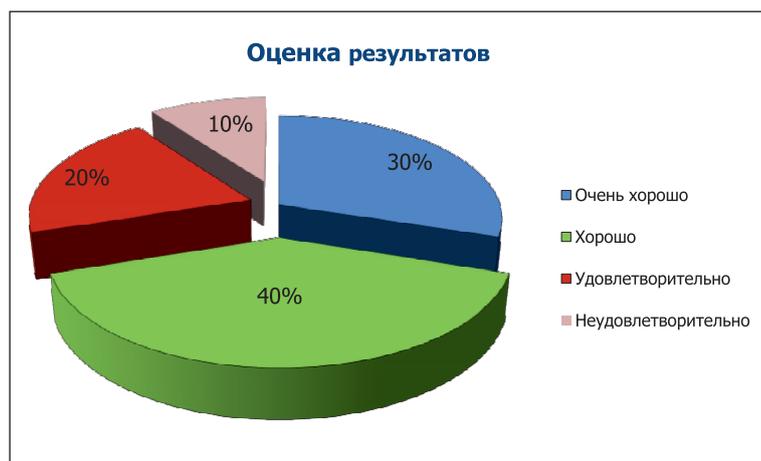


Рисунок 8 - Оценка результатов

личных подтипов болевого ощущения и связанных с ними симптомов.

- Нуклеотиды (по отдельности или в комбинации) позволили уменьшить дозу сопутствующих анальгетических и противовоспалительных препаратов или полностью отказаться от препаратов более чем у 70% пациентов (при оценке этой переменной).

- Нуклеотиды (отдельно или в комбинации) представляют собой экономически эффективную стратегию лечения периферических невропатий и невропатической боли [12, 20].

## ВЫВОДЫ

Было обнаружено значительное положительное влияние на сокращение симптоматики у пациентов с периферической невропатией. В целом препарат показал хорошую анальгетическую эффективность. Использование этого препарата для пациентов эффективно и безопасно независимо от терапевтических режимов. Лучшие результаты при более длительном лечении. Никаких побочных эффектов за период наблюдения выявлено не было. В полученных результатах необходимо учитывать короткий срок исследования. Относительно малое количество пациентов для исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Treede R-D., Rief W., Barke A. et al. A classification of chronic pain for ICD-11 // *Pain*. – 2015. - Vol. 156 (6). – P. 1003-7. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000160
- 2 Palomo-Guerrero M., Cosgaya J.M., Gella A., Casals N., Grijota-Martinez C. Uridine-5'-Triphosphate Partially Blocks Differentiation Signals and Favors a more Repair State in Cultured rat Schwann Cells // *Neuroscience*. -2018 Feb 21. – 372. – P. 255-265. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.010. PMID: 29337237
- 3 Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания // *Российский журнал боли*. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 51–56. DOI:10.25731/RASP.2019.01.09
- 4 Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование Nation) // *Сахарный диабет*. - 2016. - Т. 19, №2. - С. 104-112. DOI: <https://doi.org/10.14341/dm2004116-17>
- 5 Fonseca V.A., Lavery L.A., Thethi T.K., Daoud Y., DeSouza C., Ovalle F., Denham D.S., Bottiglieri T., Sheehan P., Rosenstock J.

Но все же эти результаты подтверждают, что данная терапия дает четкую регенерацию нервов, облегчая боль и уменьшая болезненность, характерную для поражения нервов. Нуклеотиды в комбинации позволили уменьшить дозу сопутствующих анальгетических и противовоспалительных препаратов или полностью отказаться от препаратов более чем у 70% пациентов. Нуклеотиды в комбинации представляют собой экономически эффективную стратегию лечения периферических невропатий и невропатической боли. Полное исчезновение симптоматики в 25% случаев. Быстрое восстановление работоспособности в 32% сл. Снижение необходимости в анальгетиках в 59% сл. Значительное улучшение качества жизни в 65% случаев.

В заключение хотелось бы отметить, что решение этого вопроса позволит с большей эффективностью и в полном объеме использовать данный препарат в практике и при этом уменьшить риск осложнений.

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Статья опубликована при поддержке Представительства UNIPHARM, INC. (ЮНИФАРМ, ИНК)*

## Вклад авторов

*Жаркинбекова Назира Асановна - разработка дизайна исследования,*

*Хамидулина Айганым Мухтаргазиевна - получение данных для анализа, анализ полученных данных,*

*Барат Жазыра Мухтаровна - написание текста рукописи,*

*Рустемова Ботагоз Болатовна - обзор публикаций по теме статьи.*

## REFERENCES

- 1 Treede R-D, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000160
- 2 Palomo-Guerrero M, Cosgaya JM, Gella A, Casals N, Grijota-Martinez C. Uridine-5'-Triphosphate Partially Blocks Differentiation Signals and Favors a more Repair State in Cultured rat Schwann Cells. *Neuroscience*. 2018 Feb 21;372:255-265. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.010. PMID: 29337237.
- 3 Kukushkin ML, Reshetnyak VK. Purinergic mechanisms of pain and analgesia. *Zhurrossiiskii zhurnal boli = Russian Journal of Pain*. 2019;17(1):51–56. (In Russ.). DOI:10.25731/RASP.2019.01.09.
- 4 Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (nation study). *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/dm2004116-17>
- 5 Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, Daoud Y, DeSouza C, Ovalle F, Denham DS, Bottiglieri T, Sheehan P, Rosenstock J.

- Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial // *Am J Med.* - 2013 Feb. - Vol. 126 (2). - P. 141-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022. PMID: 23218892.
- 6 Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization // *Purinergic Signal.* - 2012. - Vol. 8 (1). - P. 3-26. DOI: 10.1007/s11302-011-9271-6
- 7 Lamarca A., Gella A., Martiáñez T. et al. Uridine 5-triphosphate promotes in vitro schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9 (6). - P. e98998. DOI: 10.1371/journal.pone.0098998
- 8 Trippe B.S., Barrentine L.W., Curole M.V., Tipa E. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with Metanx: results of a real-world patient experience trial // *Curr Med Res Opin.* - 2016. - Vol. 32 (2). - P. 219-27. DOI: 10.1185/03007995.2015.1103215
- 9 Gareri Pietro, Castagna Alberto, Cotroneo Antonino Maria et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives // *Clinical interventions in aging.* - 3 Sep. 2015. - Vol. 10. - P. 1421-1429. DOI: 10.2147/CIA.S87886
- 10 Magni G., Riccio D., Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system // *Current Medicinal Chemistry.* - 2018. - 25, 32. - P. 3830-3865. DOI: 10.2174/0929867324666170710110630
- 11 Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update // *Rev Neurol.* - 2016. - Vol. 63 (3). - P. 1-73. PMID: 28417449
- 12 Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain // *Adv Pharmacol.* - 2016. - No 75. - P. 91-137. DOI: 10.1016/bs.apha.2015.09.001
- 13 Giniatullin R., Nistri, A. Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling // *Front Cell Neurosci.* - 2013. - No 7. - P. 245. DOI: 10.3389/fncel.2013.00245
- 14 Dunn P.M., Zhong Y., Burnstock G. P2X receptors in peripheral neurons // *Prog Neurobiol.* - 2001. - Vol. 65 (2). - P. 107-134. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00005-3.
- 15 Jaanus Suurveali, Boudinot Pierre, Kanellopoulos et al. P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor // *Biomed J.* - 2017. - Vol. 40 (5). - P. 245-256. DOI: 10.1016/j.bj.2017.06.010
- 16 Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // *Pain Manag.* - 2014. - Vol. 4 (3). - P. 191-196. DOI: 10.2217/pmt.14.10
- 17 Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome // *Journal of Diabetes Investigation.* - 2017. - Vol. 8 (5). - P. 646-655. DOI: 10.1111/jdi.12650
- 18 Brown J.J., Pribesh S.L., Baskette K.G., Colberg S.R. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes // *J Diabetes Res.* - 2017. - Vol. 2017 (1). - P. 1-11. DOI: 10.1155/2017/1467213
- 19 Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias // *J Pain Res.* - 2017. - No 10. - P. 397-404. DOI: 10.2147/JPR.S123045
- 20 Negrão L., Nunes P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies // *Pain Manag.* - 2016. - Vol. 6 (1). - P. 25-9. DOI: 10.2217/pmt.15.60. PMID: 26679082
- Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013 Feb;126(2):141-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022. PMID: 23218892
- 6 Ford AP. In pursuit of P2X3 antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signal.* 2012;8(Suppl 1):3-26. DOI: 10.1007/s11302-011-9271-6
- 7 Lamarca A, Gella A, Martiáñez T, et al. Uridine 5-triphosphate promotes in vitro schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One.* 2014;9(6):e98998. DOI: 10.1371/journal.pone.0098998
- 8 Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, Tipa E. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with Metanx: results of a real-world patient experience trial. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):219-27. DOI: 10.1185/03007995.2015.1103215
- 9 Gareri Pietro, Castagna Alberto, Cotroneo Antonino Maria et al. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clinical interventions in aging.* 3 Sep. 2015;10:1421-9. DOI: 10.2147/CIA.S87886
- 10 Magni G, Riccio D, Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system. *Current Medicinal Chemistry.* 2018;25(32):3830-3865. DOI: 10.2174/0929867324666170710110630
- 11 Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(3):1-73. PMID: 28417449
- 12 Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Adv Pharmacol.* 2016;75:91-137. DOI: 10.1016/bs.apha.2015.09.001
- 13 Giniatullin R, Nistri A. Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:245. DOI: 10.3389/fncel.2013.00245
- 14 Dunn PM, Zhong Y, Burnstock G. P2X receptors in peripheral neurons. *Prog Neurobiol.* 2001;65(2):107-134. DOI: 10.1016/S0301-0082(01)00005-3
- 15 Jaanus Suurveali, Boudinot Pierre, Kanellopoulos et al. P2X4: A fast and sensitive purinergic receptor. *Biomed J.* 2017;40(5):245-256. DOI: 10.1016/j.bj.2017.06.010
- 16 Negrão L, Almeida P, Alcino S, et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014;4(3):191-196. DOI: 10.2217/pmt.14.10
- 17 Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation.* 2017;8(5): 646-655, DOI: 10.1111/jdi.12650
- 18 Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, Colberg SR. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017(1):1-11. DOI: 10.1155/2017/1467213
- 19 Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404. DOI: 10.2147/JPR.S123045
- 20 Negrão L, Nunes P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-9. DOI: 10.2217/pmt.15.60. PMID: 26679082