

URIMIL

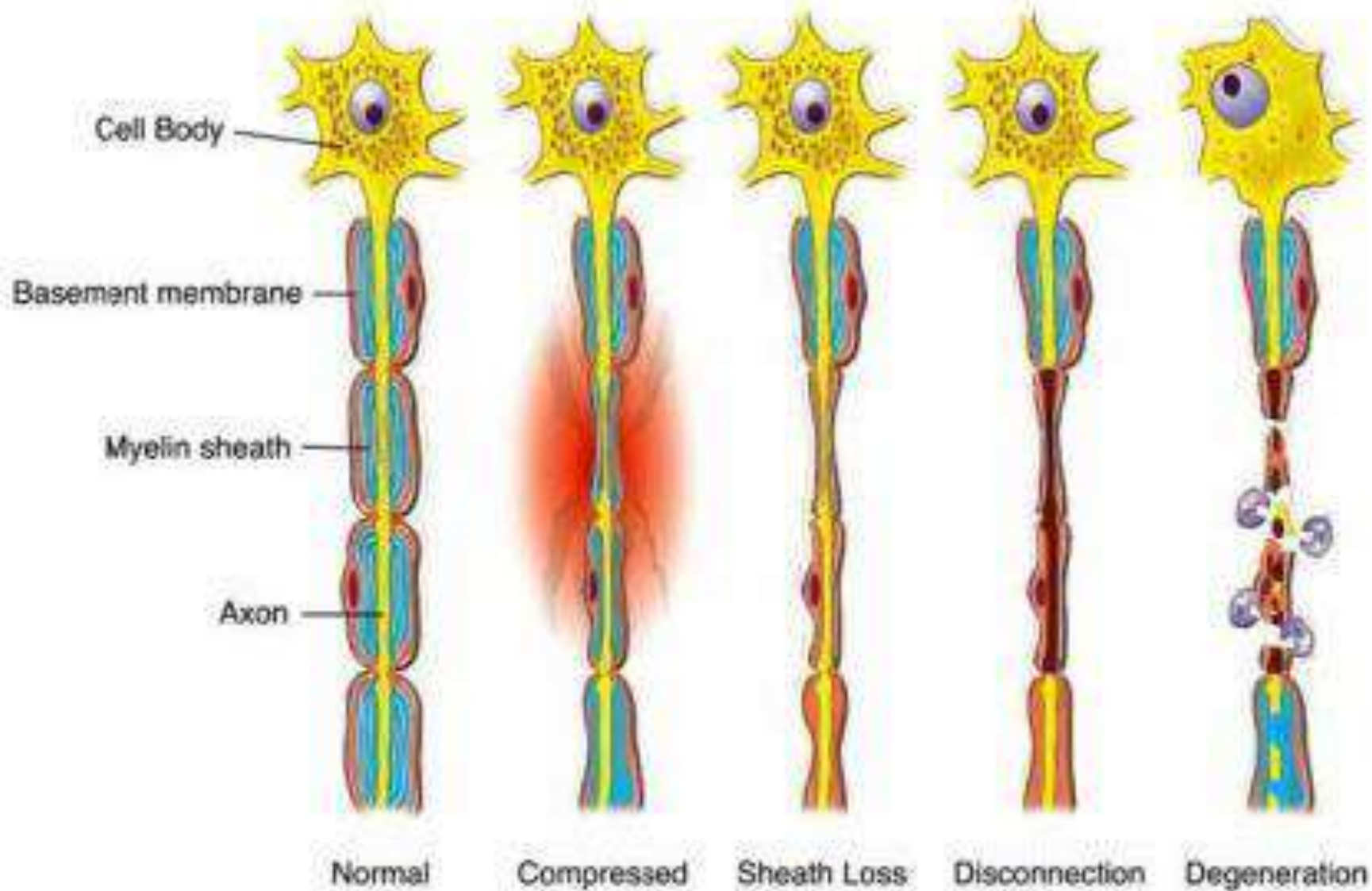
Нов пристап кон терапија на
Периферните Невропатии



Периферни невропатии

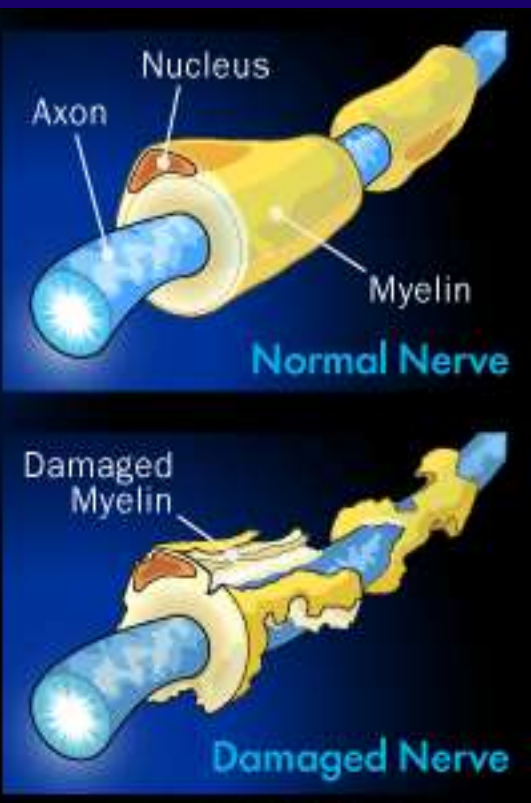
- Опишани се повеќе од 100 видови периферни невропатии, секоја со свој карактеристичен сет на симптоми, модел на развој и прогноза
- Многу чести заболувања кои опфаќаат околу 8% од населението, инциденцата на дорзалгија достигнува до 33%; секоја трета личност страда од болки во грбот
- Причините за појава се многу различни (трауми, дегенеративни промени, дијабетес, алкохолизам, воспалителни, заразни, онколошки заболувања, недостатоци во исхраната итн.)
- Кај 70% од пациентите со болки во грбот не може да се постави специфична дијагноза и овие случаи спаѓаат во категоријата Дорзалгија според МКБ-10

Патологија на Периферните Невропати



Патологија на Периферните Невропатии

- Патолошките промени кај периферните невропатии (аксонална дегенерација, сегментална демиелинизација или комбинирано) се **неспецифични**
- При секоја невропатија, се откриваат макрофаги кои го фагоцитираат миелинот и аксоналните остатоци
- Прогресивната аксонална невропатија укажува на губење на миелинизираните аксони и покачен ендоневрален колаген, а некои хронични демиелинизирачки невропатии покажуваат хипертрофични промени



Салтаторна Спроводливост

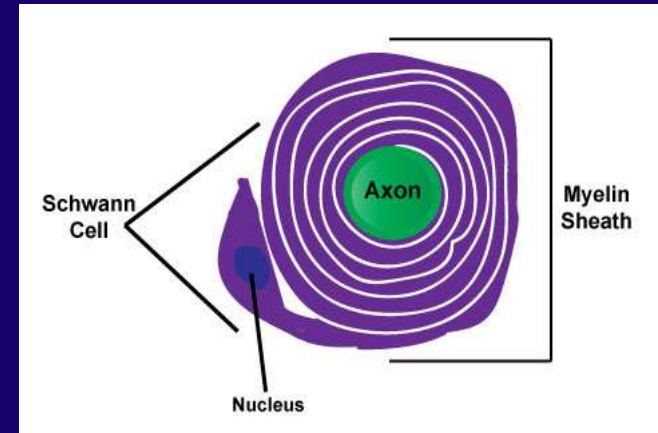


Немиелинизиран Аксон

Миелинизиран Аксон

Миелинска Обвивка

- Миелинската обвивка претставува издолжена и модифицирана плазматска мембрана на Швановите клетки која е концентрично завиткана околу аксонот
- Улогата на миелинската обвивка е да одржува брза спроводливост на сигналот, без зголемување на метаболните потреби на неврнот
- Швановите клетки ја поддржуваат нервната регенерација. При оштетување на нервите, тие ја помагаат фагоцитозата на оштетениот аксон, а потоа формираат тунел преку кој можат да ја насочат регенерацијата на неврнот



Третман на Периферни Невропатии

Невропатската болка претставува најчест симптом и многу често е тешко да се контролира

Целта на лекувањето е, да се:

- влијае на основната состојба која предизвикува невропатија
- воспостави регенерација на оштетениот нерв
- третира постоечката симптоматологија

**Дали можат да бидат активирани
сопствените механизми на
пациентот за регенерација на
периферните нерви?**

Одговорот е „ДА“

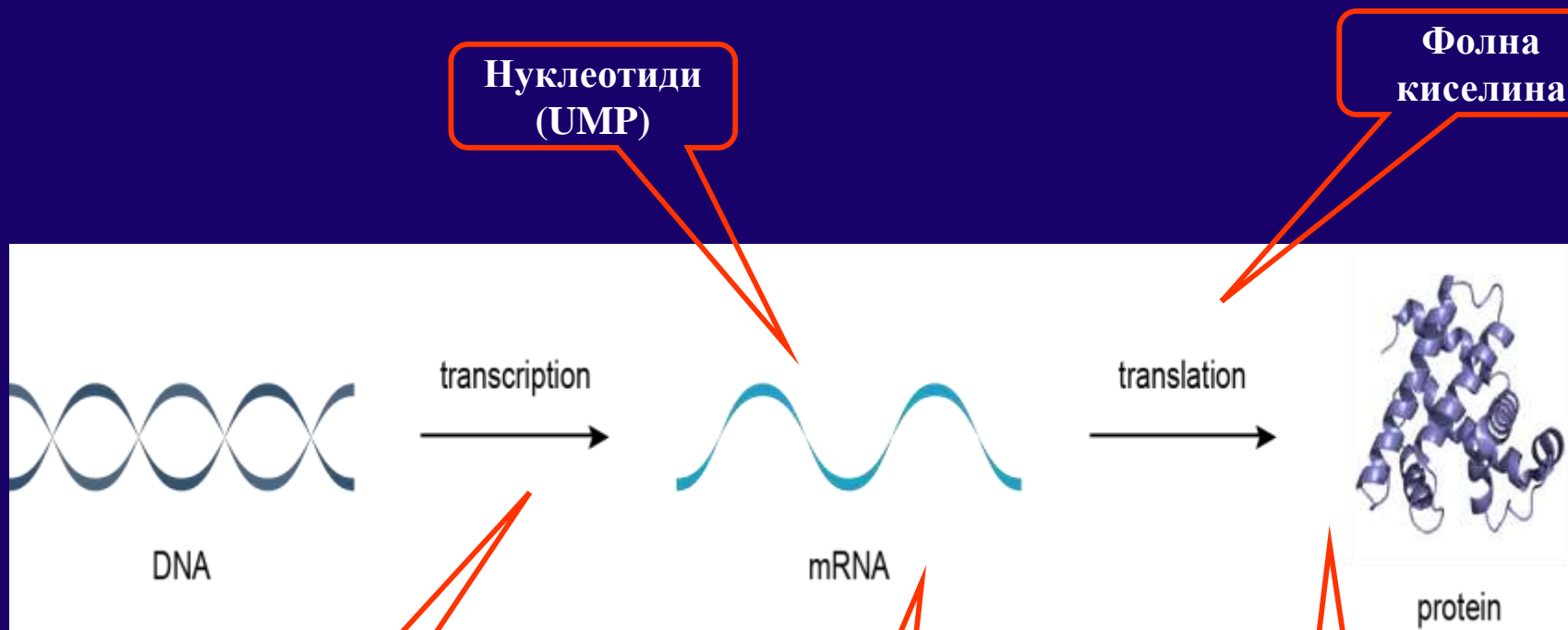
Какви Биохемиски и Клеточни промени настануваат при Регенерација на Периферните Нерви

- Пролиферација на Швановите клетки
- Синтеза на нуклеински киселини
- Синтеза на протеини
- Синтеза на фосфо- и други липиди
- Формирање на миелин

Што е потребно за регенерација на периферните нерви?

- За да се активираат сопствените механизми за опоравување, на телото му се потребни одредени градбени материи

Синтеза на Протеини



Нуклеотиди
(UMP)

Фолна
киселина

DNA

transcription

mRNA

translation

protein

Фолна
киселина

Витамини од
групата Б

Витамини од
групата Б

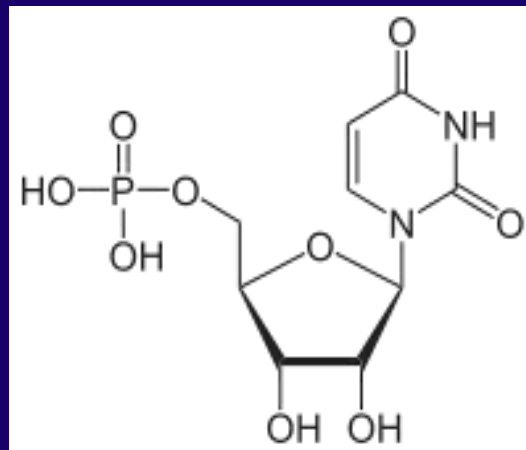
URIMIL претставува точна комбинација од **6** неопходни состојки кои учествуваат во обновување на миелинската обвивка и со тоа овозможуваат регенерација на оштетените неврони

Активни супстанции	Содржина во една капсула (mg)	Содржина спрема препорачаното дневно внесување (%)
Uridine monophosphate	50 mg	-
Vitamin B ₁ (thiamine)	4 mg	364%
Vitamin B ₃ (nicotinamide)	10 mg	63%
Vitamin B ₆ (piridoxine)	6 mg	429%
Vitamin B ₁₂ (cyanocobalamin)	10 mcg	400%
Folic acid	400 mcg	200%

Уридин Монофосфат

(Uridine monophosphate, UMP)

- Уридин монофосфат (UMP) е нуклеотид, кој што е важен за синтеза на рибонуклеинските киселини (РНК).
- UMP се ресорбира во гастроинтестиналниот тракт преку олеснета дифузија со помош на специфични уридин-транспортери¹.



Уридин Монофосфат

Улога на UMP кај неврните (нервни клетки):

- Учествува во синтезата на РНК
- Учествува во синтезата на фосфатидилхолин, а оттаму и во изградбата на клеточните мембрани^{1, 2}
- Стимулира образување на дендрити^{3, 4}
- Стимулира пролиферација на Швановите клетки, а оттаму и миелинизација на неврните
- Индуцира клеточен раст и диференцијација во неврните по пат на два механизми:
 - а) преку директна интеракција со рецепторот P2Y₂⁵
 - б) преку активирање на NGF-сигналниот пат со посредство на рецепторот TrkA^{6, 7} (Tropomyosin receptor kinase A)
- Делува невропротективно

Уридин Монофосфат

- Екстрацелуларниот UMP взаемно дејствува со нуклеотидните рецептори на Швановите клетки и индуцира промени во цитоскелетот при постоење на периферни невропатии⁹
- Фармаколошките студии покажуваат дека UMP ја забрзува и помага невромускулната регенерација и ја инхибира болката во 'рбетниот мозок⁸

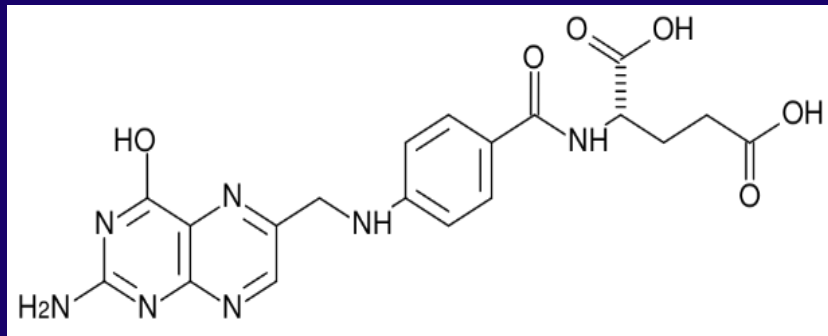
UMP е присутен во многу прехранбени производи првенствено во форма на РНК, но во оваа форма не е биорасположлив поради фактот дека речиси целосно се разградува во црниот дроб и гастроинтестиналниот тракт¹⁰

Уридин Монофосфат: Литература

- (1) Vance JE, Vance DE Phospholipid biosynthesis in mammalian cells . *Biochem Cell Biol.* (2004)
- (2) Fagone P, Jackowski S Phosphatidylcholine and the CDP-choline cycle . *Biochim Biophys Acta.* (2013)
- (3) Alvarez VA, Sabatini BL Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines . *Annu Rev Neurosci.* (2007)
- (4) Harms KJ, Dunaevsky A Dendritic spine plasticity: looking beyond development . *Brain Res.* (2007)
- (5) Arthur DB, Akassoglou K, Insel PA P2Y2 receptor activates nerve growth factor/TrkA signaling to enhance neuronal differentiation . *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2005)
- (6) Boglári G, Szeberényi J Nerve growth factor in combination with second messenger analogues causes neuronal differentiation of PC12 cells expressing a dominant inhibitory Ras protein without inducing activation of extracellular signal-regulated kinases . *Eur J Neurosci.* (2001)
- (7) Chuang HH, et al Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature.* (2001)
- (8) Okada, M., Nakagawa, T., Minami, M. and Satoh, M. (2002) Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptors agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 66-73
- (9) Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics* 12(1), 145–156 (2012).
- (10) Gasser; et al. (1981). "Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver". *Science* 213 (4509): 777–8

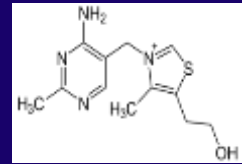
Фолна киселина

- Фолната киселина и голем број на нејзини деривати, познати како фолати, се ко-фактори на многу ензими вклучени во биосинтеза на азотните бази и аминокиселини, а со тоа и во биосинтезата на нуклеинските киселини, протеините и другите важни биолошко активни супстанции
- Парентерално администрирана фолна киселина или нејзини деривати резултираат со 10-пати поголема дозно-зависна аксонска регенерација и функционално закрепнување по постоење на траума кај возрасни

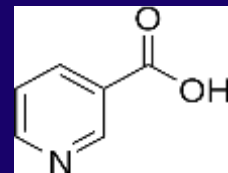


Витамини Б1, Б3, Б6, Б12

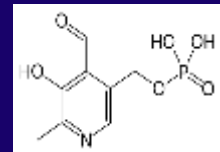
- **Витамините од групата Б се ко-фактори во голем број важни ензимски реакции кои се вклучени во метаболизмот на нуклеински киселини, протеини, липиди и јагленихидрати**
- Дефицитот на **Витамини од групата Б** води до клиничка манифестација и појава на карактеристични невропатии
- Иако витамините од **Б групата се достапни во многу видови храна, нејзината обработка резултира со загуба до 70%, како што е случај со витаминот Б6.**
Статистичките податоци покажуваат дека кај 20% од населението постои недостаток, а кај 40% има ниски концентрации на витамин Б12 во плазмата. Бидејќи луѓето не се во можност да ги синтетизираат витамините од групата Б, внесот со исхраната е од суштинско значење.



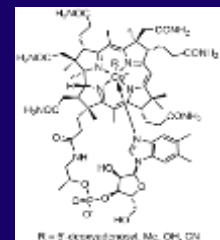
Витамин Б1



Витамин Б3



Витамин Б6



Витамин Б12

Клинички податоци за Ефекти на UMP и комбинации

Клиничка студија 1:

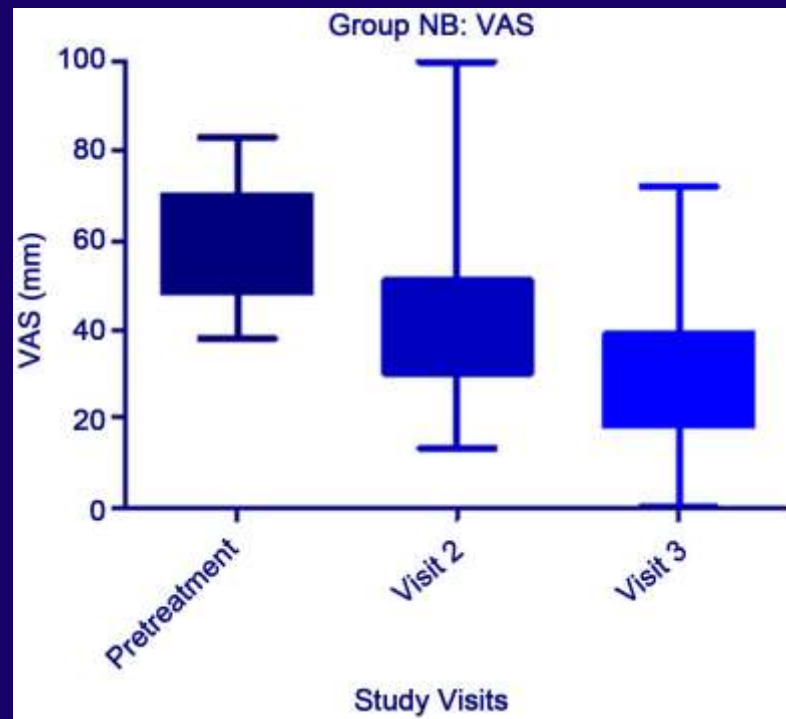
Pain Studies and Treatment, Vol.2, No.1, 6-10 (2014)

Симптоматско подобрување на акутна, нетрауматска болка во 'рбетниот столб со комбинација на UTP, цитидин монофосфат и хидроксикобаламин

- **Дизајн на студијата:** Двојно слепа, рандомизирана, компаративна студија која го споредува ефектот на третман со диклофенак во комбинација со СМР + UTP + витамин Б12 (А-група) наспроти СМР + UTP + витамин Б12 (NB-група) без диклофенак.

Резултати

Средниот VAS (pain Visual Analog Scale) резултат пред лекувањето во групата (NB) е 59.44 mm (± 12.43). При 2-ра Посета средниот резултат се намалува до 42.41 mm (± 17.66), а при 3-та посета достигна до 30.35 mm (± 17.51). Разликата во средниот резултат на почетокот и при 3-та посета е статистички значајна ($p < 0.0001$)



Заклучок

- Комбинацијата од УТР, СМР и Витамин 12 е невро-регенеративна за периферните нерви
- Комбинацијата има аналгетски ефекти кај акутна нетрауматска болка на 'рбетниот столб
- Овие својства се должат на комплексните фармакодинамски механизми кои се индиректни, како синтезата на протеини од страна на нервните клетки и синтезата на миелин, како и од директните механизми како што е стимулација на P2Y рецепторите

Клиничка студија 2:

Pain Management (2014) 4(3), 191–196

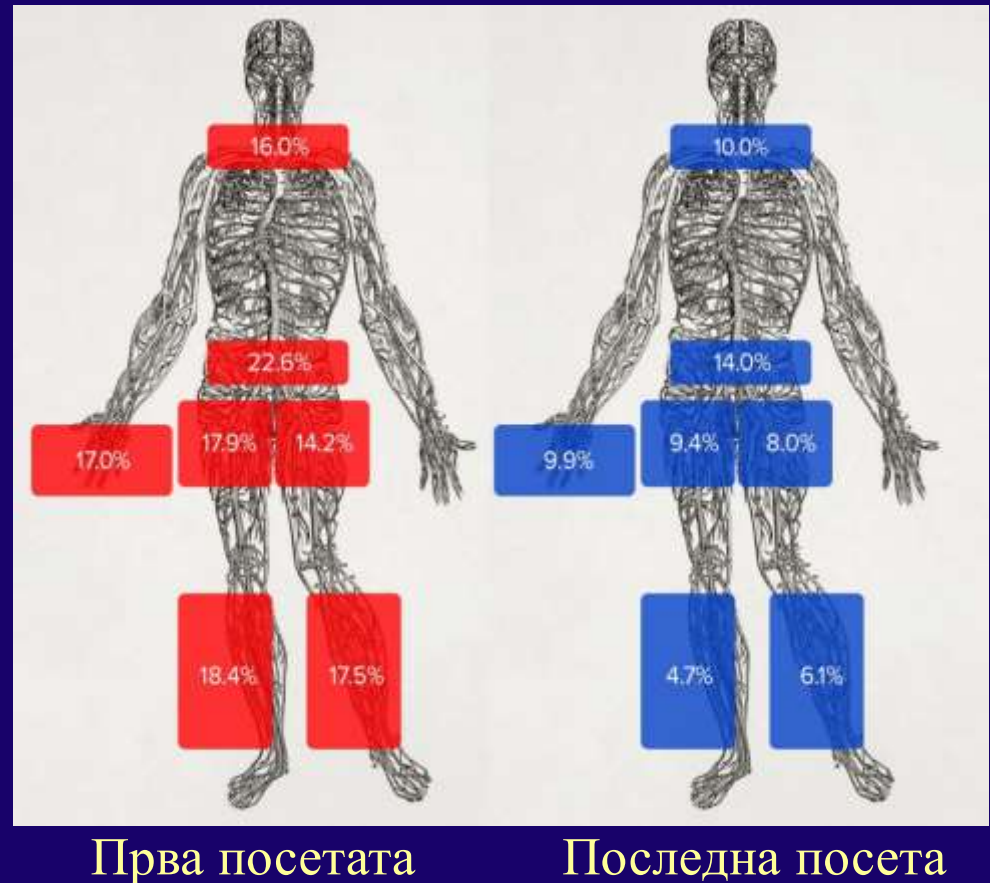
Ефект од комбинацијата на UMP, фолна киселина и витамин Б12 на клиничката манифестација на периферните невропатии

- **Дизајн:** Отворена, експлоративна, проспективна, мултицентрична студија на 212 пациенти кои беа следени 2 месеци. Болката беше оценувана преку стандардизиран прашалник за болка Pain DETECT Questionnaire (PDQ)

Резултати

- Интензитетот на невропатската болка проценет во текот на студијата бил успешно и значително намален ($p < 0.001$) кај сите видови на периферна невропатија
- Вкупниот резултат за болка оценет по PDQ се намалува од 17,5 поени до 8,8 поени во конечната проценка ($p < 0,001$)
- Употребата на нестероидни антиинфламаторни лекови била намалена или прекината кај 77,4% од пациентите

Области најмногу погодени од болка



Заклучок

- Комбинацијата на UMP + Фолна Киселина + Витамин B12 е ефикасна кај невропатските болки кои произлегуваат од периферна невропатија
- Комбинацијата резултира со статистички значајно намалување, не само во вкупниот PDQ резултат, туку и во интензитетот на болка, бројот на погодените области и иридирање на болката
- Примената на комбинацијата овозможува да се запре или да се намали дозата на истовремено применуваните лекови кај повеќето пациенти

Клиничка студија 3:

Pain Manag. (2016) 6(1), 25–29

UMP, фолна киселина и витамин Б12 кај пациенти со симптоматски невропатии како резултат на компресија

- **Дизајн:** Експлоративна, отворена, мултицентрично опсервирана студија на 48 пациенти со периферни невропатии како резултат на компресија. Пациентите добиваат дневно 1 капсула која содржи UMP, фолна киселина и витамин Б12 во период од 2 месеци и е евалуирана со стандардизиран прашалник за болка Pain DETECT Questionnaire (PDQ).

Резултати

Вкупниот резултат за болка се намалува од $17,3 \pm 5,9$ на почетокот до $10,3 \pm 6,1$ во конечната проценка ($p < 0,001$).

Придружната аналгетска и антиинфламаторна терапија била прекината или намалена кај 77,4% од пациентите.

Интензитет на болка и Вкупен резултат за болка	Прва посета; $X \pm SD$	Последна посета; $X \pm SD$	Статистичка сигнификантност
Интензитет на болка за време на посетата (1–10)	5.9 ± 2.0	3.9 ± 2.1	$p < 0.001$
Најсилна болка (1–10)	7.2 ± 2.0	4.5 ± 2.1	$p < 0.001$
Интензитет на болка низ изминатите 4 седмици (1–10)	6.3 ± 2.0	3.9 ± 1.9	$p < 0.001$
Вкупен PDQ резултат за болка (поени)	17.3 ± 5.9	10.3 ± 6.1	$p < 0.001$

Заклучок

Уридин монофосфат + Фолна киселина + Витамин Б12 го намалуваат:

- Вкупниот резултат за болка
- Интензитетот на болката
- Карактерот на болката
- Придружните симптоми

URIMIL

Ефикасен и Добро поднослив

URIMIL – ја помага регенерацијата на периферните нерви бидејќи стимулира:

- Синтеза на нуклеински киселини, протеини и липиди
- Образување на клеточни мембрани и миелинска обвивка

URIMIL – ја намалува болката и допринасува за сопирање или намалување на придружната терапија

URIMIL – претставува точна комбинација од 6 неопходни биолошко активни природни соединенија

URIMIL - Индикации

URIMIL успешно се применува како терапија на следните болести на периферниот нервен систем според МКБ 10:

- G50 – G59 – заболувања на нервот, коренот на нервот и плексус
- G60 – G64 – полинеуропатии и други заболувања на периферниот нервен систем
- M00 – M25 – артропатии
- M40 – M54 – дорзопатии
- M65 – M68 – заболувања на синовија и тетива
- M70 – M79 – други заболувања на мекото ткиво
- M80 – M94 – остеопатии и хондропатии
- M95 – M99 – други болести на мускулоскелетниот систем и сврзно ткиво

Препорачано дозирање: 1 капсула дневно

Препорачан терапевтски циклус: минимум 60 дена

URIMIL

Фармакоекономски погоден и достапен



Пакување - 30 капсули

Месечна терапија