

Нервові клітини НЕ ВІДНОВЛЮЮТЬСЯ?



НЕЙРІСТОН®

- Сприяє відновленню пошкоджених нервових волокон¹⁻³
- Сприяє зменшенню симптомів нейропатії¹⁻³
- Сприяє зниженню потреби у застосуванні анальгетиків¹⁻³

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

Листок-вкладиш до харчового продукту для спеціальних медичних цілей Нейрістон®. Не є лікарським засобом. Додаток № 2 до звіту № 3/8-A-424-19-67238E від 12.03.2019 р. Не слід застосовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Зберігати у місцях, недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом листка-вкладиша. Виробник. Троммсдорф ГмбХ, Німеччина.

1. Reynolds E. (2006) Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol., 5(11): 949–960. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70598-1. 2. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. (2014) Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B₁₂ on the clinical expression of peripheral neuropathies. Pain Manag., 4(3): 191–196. doi: 10.2217/pmt.14.10. 3. 4th German Spine Conference, Munich, Germany (2009) Uridine monophosphate after nucleotomy: investigation of pain reduction and quality of life. Eur. Spine J., 18: 1713. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1188-1>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Нейропатичний біль: сучасна фармакологічна терапія

Проблема нейропатичного болю набуває все більшої актуальності для клініцистів різного профілю, що пов'язано із значним поширенням патології та труднощами в досягненні стійкого терапевтичного ефекту. Незважаючи на велику кількість фармакологічних препаратів, рекомендованих для лікування пацієнтів із нейропатичним болем, вибір оптимальної схеми лікування часто викликає труднощі у клініцистів. У статті представлені сучасні підходи до терапії нейропатичного болю, описана ефективність і безпека застосування сучасних габапентиноїдів на прикладі прегабаліну (Неогабін) та нуклеотидів у комбінації з вітаміном B₁₂ та фолієвою кислотою (Нейрістон®).

Хронічний больовий синдром — надзвичайно поширений стан у популяції, який знижує якість життя пацієнтів, обмежує працездатність і пов'язаний зі значними прямими і непрямими економічними затратами. Незважаючи на пильний інтерес до цієї проблеми і досягнутий успіх у менеджменті пацієнтів цієї категорії, патогенетична багатогранність хронічного больового синдрому часто становить проблему на шляху формування адекватної терапевтичної тактики.

За патофізіологічними механізмами розвитку розрізняють ноцицептивний та нейропатичний біль (НБ). Ноцицептивний компонент болю формується внаслідок подразнення периферичних больових рецепторів. Триггерами можуть виступати зовнішні (термічні, механічні, хімічні) та внутрішні (медіатори запалення, локальний ацидоз при м'язовому спазмі) фактори. Нейропатичний компонент больового синдрому виникає при ураженні чи порушенні функції периферичних або центральних нервових структур, що беруть участь у контролі та проведенні больової імпульсації. НБ зазвичай є хронічним і розвивається за рахунок периферичної та центральної сенситизації ноцицептивних нейронів. Механізми розвитку НБ поділяють на центральні й периферичні, залежно від локалізації ураженої нервової структури, при цьому клінічною основою може виступати широкий спектр захворювань і патологічних станів (таблиця).

Таблиця. Нейропатичний больовий синдром

НБ	
периферичний	центральный
<ul style="list-style-type: none"> • діабетична полінейропатія (ДПНП) • радикулопатія (шийного, попереково-крижового відділу) • алкогольна полінейропатія • гостра і хронічна запальна полінейропатія • аліментарнозумовлена полінейропатія • ідіопатична сенсорна нейропатія • компресія або інфільтрація нерва пухлиною • фантомний біль • постгерпетична невралгія • тригемінальна невралгія • ВІЛ-зумовлена сенсорна нейропатія • тунельна нейропатія • біль після мастектомії • післярадіаційна плексопатія • комплексний регіонарний больовий синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • післяінсультний біль • компресійна мієлопатія при стенозі спинномозкового каналу • післярадіаційна мієлопатія • судинна мієлопатія • ВІЛ-зумовлена мієлопатія • травма спинного мозку • постінсультний біль • біль при розсіяному склерозі • біль при хворобі Паркінсона • сирингомієлія

Проблема НБ набуває все більшої актуальності для клініцистів, що на пряму пов'язано із значним поширенням цієї патології та труднощами в досягненні стійкого терапевтичного ефекту. Так, за наявними даними, поширеність НБ у загальній популяції — 7–8%, а на неврологічному прийомі пацієнти з НБ становлять близько 18%. НБ виявляють у 30–40% пацієнтів онкологічного профілю, у кожного 4-го пацієнта з цукровим діабетом (ЦД), у кожного 10-го пацієнта, який переніс інсульт, і у значної частки осіб із хронічним болем у нижній ділянці спини — 10–37%.

Серед широкого спектра факторів, що дають поштовх формуванню хронічного НБ, особливе місце належить болю в нижній ділянці спини. Найчастіше (у 51–80% пацієнтів) біль у спині має лока-

лізацію у попереково-крижовому відділі. При цьому в більшості випадків НБ є неспецифічними і поліетіологічними за своєю природою. У патогенезі його формування нейропатичний компонент займає близько 60%. Це пояснює феномен різного відчуття болю у пацієнта: від помірного до вираженого і виснажливого, залежно від переважання одного з механізмів формування больового синдрому.

Нейропатичний компонент больового синдрому пов'язаний із пошкодженням нервових структур корінця, компресією кістковими структурами хребта, інтерневральним набряком, ішемією чи запаленням. При цьому відбувається пошкодження як мієлінової оболонки нервового волокна, так і його самого. Пошкодження всіх сенсорних периферичних волокон (волокон А β , А δ і С) з порушенням трансдукції та передачею імпульсації через порушення функції іонних каналів спричиняє формування осередків патологічного збудження. На рис. 1 відображена блок-схема НБ.

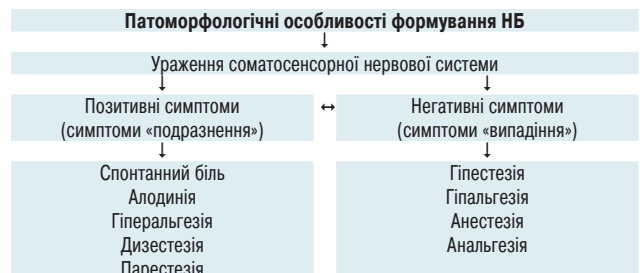


Рис. 1. Особливості формування НБ

Іншим фактором, який призводить до виникнення НБ, є ДПНП, яка є частим ускладненням ЦД. За даними великого популяційного опитування, ДПНП реєструють у 30% пацієнтів із ЦД 1-го й у 36–40% — 2-го типу. При вперше виявленому ЦД 2-го типу ДПНП діагностують у 14–20% хворих, при тривалості ЦД > 15 років кількість пацієнтів із ДПНП досягає 50–70%.

ДПНП може бути гострою та хронічною, симетричною й асиметричною, асимптомною чи больовою. Хронічна дистальна симетрична сенсорна і сенсомоторна полінейропатія — найчастіші її варіанти. Саме ці дві форми найчастіше супроводжуються больовим синдромом, який відзначають у 20–50% випадків. Біль при ДПНП викликає порушення сну, розвиток депресії, еректильну дисфункцію у чоловіків, зниження фізичної та соціальної активності, значне погіршення якості життя пацієнтів. Зі збільшенням інтенсивності болю погіршуються показники фізичного та когнітивного здоров'я, що призводить до значного зниження повсякденної активності, працездатності й раннього виходу на пенсію. Незважаючи на те що нормоглікемія вважається головною умовою запобігання розвитку ДПНП, це завдання не завжди здійснене, і захворювання зазвичай прогресує.

Проблема НБ полягає в тому, що цей тип больового синдрому вкрай важко піддається терапії і не завжди вдається повністю усунути больовий синдром. Нерідко у цих пацієнтів порушується сон, розвивається депресія і тривога, знижується якість життя і працездатність. Багато з них тривалий час терплять біль до того, як починають отримувати адекватну терапію.

Лікування пацієнтів із НБ у разі множинних супутніх захворювань — складний мультидисциплінарний процес, який вимагає медикаментозної терапії, психологічної реабілітації та фізіотерапевтичного впливу. Незважаючи на доведену низьку ефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і анальгетиків у цих хворих, близько ¾ з них отримують зазначені препарати. Неправильний вибір тактики лікування у хворих із НБ спричиняє зниження його ефективності та істотне збільшення тривалості лікування і витрат (Tolle T. et al., 2006). При цьому лише незначна частка лікарів використовують у своїй клінічній практиці повний перелік рекомендованих лікарських засобів, які можна було б застосувати як препарати першої лінії для купірування НБ (Martinez V. et al., 2014).

Згідно із сучасними рекомендаціями, габапентиноїд (габапентин і прегабалін), трициклічні антидепресанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну є препаратами першої лінії в терапії у разі НБ. Препаратами другої лінії є трамадол і опіоїди, адже при їх застосуванні наявний підвищений ризик розвитку несприятливих побічних ефектів, медичних ускладнень та залежності. Канабіноїди рекомендовані як терапія третьої лінії, оскільки на сьогодні недостатньо якісних даних щодо ефективності та безпеки їх застосування в терапії у разі НБ. До препаратів четвертої лінії відносять метадон, протисудомні препарати з низькими показниками ефективності (ламотриджин, лакосамід), талентадол і ботулінічний токсин.

Відповідно до рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies), препаратами вибору при лікуванні пацієнтів із НБ є антиконвульсанти й антидепресанти. Саме ці препарати забезпечують патогенетичну терапію при НБ, усуваючи надмірну збудливість структур периферичної та центральної нервової системи. На підставі систематичного огляду та метааналізу всіх досліджень, проведених із 1966 р., включаючи неопубліковані роботи, прегабалін, габапентин, дулоксетин та різні трициклічні антидепресанти мають міцне підґрунтя щодо застосування і рекомендовані як препарати першої лінії при терапії НБ (Finnerup N.B., Attal N., 2016).

Про ефективність застосування антиконвульсантів і покоління для симптоматичного лікування у разі НБ відомо багато років. Їх ефект зумовлений блокуванням натрієвих каналів і пригніченням ектопічної активності в пресинаптичних сенсорних нейронах. Дослідження карбамазепіну, фенітоїну, вальпроату показали їх ефективність при больовій формі ДПНП, однак такі небажані побічні явища, як запаморочення, двоїння в очах, діарея, когнітивні розлади, не дозволяють розглядати їх як терапію першої лінії. В останні роки доведено високу ефективність застосування антиконвульсантів II покоління, зокрема прегабаліну, у терапії при НБ. Так, результати багатьох систематичних оглядів свідчать, що серед лікарських засобів, що застосовують у лікуванні пацієнтів із НБ, найефективнішими з точки зору клініциста і безпеки для пацієнта є препарати групи габапентиноїдів, зокрема прегабалін та габапентин, що робить їх препаратами вибору в терапії пацієнтів із НБ (Finnerup N.B. et al., 2005). Отримані дані про їх високу ефективність та безпеку, підтверджені в багатьох дослідженнях, стали приводом для створення європейських протоколів із лікування у разі болю в нижній ділянці спини з нейропатичним компонентом (Finnerup N.B. et al., 2005; Attal N. et al., 2010; Martinez V. et al., 2010). Так, Французьке товариство боротьби із хворобами (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) створило рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із НБ, які орієнтовані на лікарів загальної практики, з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів із НБ на всіх рівнях, включаючи амбулаторну допомогу (Martinez V. et al., 2010), в яких прегабалін зазначений як препарат першої лінії. На сьогодні Європейська комісія й Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) схвалили прегабалін як основний засіб для лікування у разі периферичного НБ (Moulin D.E. et al., 2007).

Препарат дозволяє досить швидко й ефективно купірувати такі прояви НБ при ДПНП, як тривога, депресія, порушення сну, поліпшити загальний стан і якість життя пацієнтів, що доведено в низці клінічних досліджень. Так, у рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні J. Rosenstock та співавтори (2004) оцінювали ефективність прегабаліну порівняно із плацебо у 146 пацієнтів з ДПНП. Протягом 8 тиж пацієнти основної групи (n=76) отримували прегабалін у дозі 300 мг/добу, групи контролю (n=70) — плацебо. Результати продемонстрували достовірне зменшення вираженості больового синдрому та поліпшення показників якості життя (поліп-

шення загального стану, відновлення сну, зниження тривоги) у пацієнтів, які приймали прегабалін, а також його хорошу переносимість.

Дані щодо ефективності, безпеки та переносимості прегабаліну в різному діапазоні доз при больовій формі ДПНП продемонструвані в об'єднаному аналізі семи подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 9 тис. хворих. Доза прегабаліну становила 150, 300 або 600 мг/добу, розділена на 2 або 3 прийоми, тривалість лікування — 5–13 тиж. В усіх без винятку дослідженнях прегабалін показав високу ефективність порівняно із плацебо, не тільки значно зменшуючи інтенсивність больового синдрому, а й відновлюючи порушений сон (Freeman R. et al., 2008).

Окрім того, у багатьох дослідженнях показана не лише висока ефективність прегабаліну в лікуванні за наявності НБ у пацієнтів із захворюваннями спини, але також його висока безпека порівняно з іншими препаратами. Так, у дослідженні, проведеному в Японії в 2016 р., оцінювали анальгезивний ефект прегабаліну залежно від призначеної дози. Первинною кінцевою точкою дослідження був прямий анальгезивний ефект — зменшення вираженості больового синдрому в ногах при оцінці з використанням візуальної аналогової шкали (Visual analogue scale — VAS) (Orita S. et al., 2016). Результати продемонстрували, що до 6-го тижня лікування у 82,4% пацієнтів вираженість болю значно зменшилася і в середньому за шкалою VAS перебувала в межах ≤ 30 : VAS 0 мм досягнутий у 17,5%, високий рівень ремісії (10–20 мм) — у 38,6%, помірний (30–40 мм) — у 26,3% пацієнтів. Відзначено також зміни інших фізичних параметрів пацієнтів. Так, значно збільшилася дистанція ходьби, хоча цей показник не мав статистичної достовірності.

У іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному R. Varon та співавторами (2010), оцінювали клінічну ефективність і безпеку застосування прегабаліну порівняно з плацебо в лікуванні 364 пацієнтів із попереково-крижовою радикулопатією, з них 79,7% — із протрузією міжхребцевого диска. У ході дослідження 36,8% пацієнтів отримували НПЗП, 13,4% — опіоїди, 21,4% — парацетамол. Прегабалін призначали в дозі 150–600 мг/добу 182 пацієнтам, інші 182 отримували плацебо. Загальна тривалість дослідження становила 77 днів. Динаміку стану оцінювали за ступенем вираженості больового синдрому на 28-й день лікування і в кінці дослідження на підставі вираженості диссомнічних і тривожно-депресивних розладів, асоційованих із больовим синдромом. Дослідження продемонструвало безсумнівну перевагу в групі пацієнтів, які отримували прегабалін. Уже на 28-й день лікування пацієнти відзначили суттєве зменшення вираженості болю, а на 77-й день — достовірне зменшення вираженості розладів, асоційованих із больовим синдромом: порушення сну, тривоги і депресивних розладів (рис. 2–3). Крім того, прегабалін продемонстрував не лише високу анальгезивну активність, але й ефективність відносно супутніх афективних розладів та інсомнії у пацієнтів із больовим синдромом при радикулопатії.

Одним із представників прегабаліну на ринку України є Неогабін виробництва фармацевтичної компанії «Aciно» — сучасний антиконвульсant, особливостями якого є оптимальний профіль безпеки та ефективності, швидкий початок дії, ефективність стартової дози та дозозалежний ефект. Неогабін виробляється на вітчизняному заводі компанії на інноваційному обладнанні, відповідно до стандартів GMP. Препарат зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування НБ у дорослих пацієнтів при пошкодженні периферичної та центральної нервової системи, епілепсії (як додаткова терапія парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої), генералізованому тривожному розладі та фіброміалгії. Прегабалін є аналогом γ -аміномасляної кислоти, який зв'язується з допоміжною субодиницею (α_2 - δ -білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі, активно заміщуючи [3 H]-габапентин. Прегабалін гальмує вивільнення збуджуючих нейромедіаторів і тим самим блокує передачу больових імпульсів на рівні задніх рогів і на вищих рівнях центральної нервової системи. Здатність проявляти ефекти лише в певних ділянках нервової системи (корі головного мозку, нуклеохвищину, гіпоталамус, гіпокамп, мозочок, задніх рогах спинного мозку) визначає його ефективність у придушенні больових відчуттів, а також розвитку багатьох психосоматичних розладів (Attal N. et al., 2006).

Регенерація та відновлення мієлінової оболонки після пошкодження є важливим елементом лікування пацієнтів із периферичною нейропатією, яка характеризується втратою моторної та сенсорної функції у дистальних відділах периферичних нервів. Тому патогенетично обґрунтованим є застосування субстанцій, що володіють репаративною/протекторною активністю щодо нервового волокна. Важливу

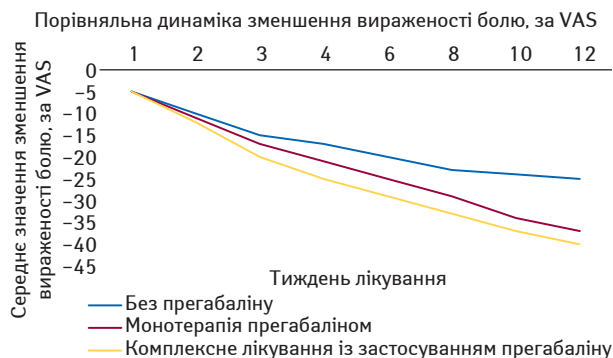


Рис. 2. Зменшення вираженості болю

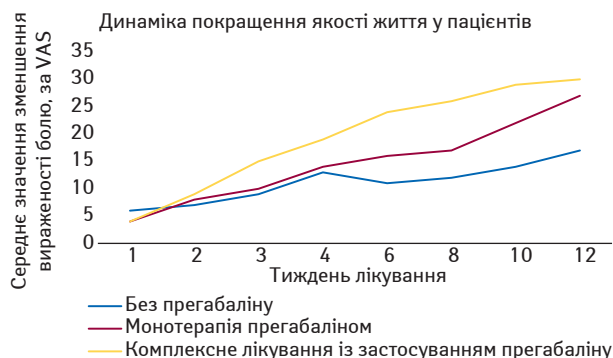


Рис. 3. Динаміка покращення якості життя пацієнтів із радикулопатією

роль у клітинному метаболізмі нервового волокна відіграють піримідинові нуклеотиди, зокрема уридин і цитидин, — низькомолекулярні структурні елементи, які відіграють фундаментальну роль у процесах метаболізму.

Механізм дії нуклеотидів має багаторфакторний характер і сприяє регенерації периферичних нервів. Нуклеотиди є есенціальними компонентами ДНК і РНК, які впливають на метаболічні шляхи та продукують енергію, відіграючи важливу роль у біосинтезі фосфоліпідів і глікопептидів. Результати низки досліджень *in vitro* свідчать про те, що уридин та цитидин піддаються інкорпорації на ранніх стадіях нервового пошкодження. У дослідженнях на тваринах введення уридину трифосфату і цитидину монофосфату приводило до швидкого дозрівання мієлінових оболонок і аксонів, а також збільшення швидкості проведення за окремими сенсорними та руховими волокнами. Оскільки нервові клітини не можуть синтезувати ці нуклеотиди, їх необхідно вводити ззовні, особливо при хронічній нейропатії (Müller D., 2002).

Ефективність застосування нуклеотидів при терапії пацієнтів із НБ доведена в низці досліджень. Так, у ретроспективному дослідженні (Lauretti G.R. et al., 2004) оцінювали ефект застосування комбінації цитидину, уридину з вітаміном B₁₂ як допоміжну терапію при терапії у разі хронічного нейропатичного поперекового болю у пацієнтів із каудальним введенням клонідину, лідокаїну і дексаметазону. Усього у дослідженні взяли участь 42 пацієнти: 21 направлений на проведення каудальної блокади (контрольна група), 21 — отримував комбінацію цитидин + уридин + вітамін B₁₂ 2 рази на добу протягом 28 днів. Результати продемонстрували, що в контрольній групі була вища потреба в застосуванні пероральних НПЗП, ніж у групі прийому комбінації цитидин + уридин + вітамін B₁₂, що свідчить про ефективність застосування комбінації нуклеотидів з вітаміном B₁₂ в терапії у разі НБ у спині.

У нещодавніх дослідженнях оцінювали ефективність та безпеку застосування комбінації уридин-5'-динатрію монофосфат + фолієва кислота + вітамін B₁₂ (Нейрістон®) у 212 пацієнтів із НБ. Результати продемонстрували статистично значуще зменшення загальної оцінки болю за опитувальником болю (painDETECT Questionnaire — PDQ), інтенсивність болювого синдрому, кількість уражених ділянок та ступінь болювого відчуття у пацієнтів, які приймали комбінацію нуклеотидів (Negrão L. et al., 2014; Negrão L., Nunes P., 2015).

На сьогодні наявно небагато препаратів, які би діяли на рівні периферичних нервів і сприяли б їх фізіологічній регенерації. Тому застосування комплексу Нейрістон®, до складу якого входить уридин-5'-динатрію монофосфат, вітамін B₁₂ та фолієва кислота, що мають

регенераторний та знеболювальний ефекти, у комбінованій терапії може покращити ефективність лікування у разі НБ.

Активні компоненти комплексу Нейрістон® сприяють активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових тканинах. Уридинмонофосфат, який є основним його компонентом, стимулює синтез фосфоліпідів, гліколіпідів (сфінголіпідів) і глікопротеїнів — основних структурних компонентів клітинних мембран, що забезпечує його регенеративний вплив на нервові волокна. Фолієва кислота та вітамін B₁₂ є необхідними коферментами для більшості метаболічних реакцій, за рахунок чого відіграють важливу роль у синтезі нуклеїнових кислот та білків. Комбінація активних речовин забезпечує комплексний вплив на фізіологічні функції організму та призводить до прискорення відновних процесів у пошкоджених нервових волокнах. Комплекс Нейрістон® може бути рекомендований як джерело поживних речовин, що сприяють відновленню пошкоджених нервових волокон при таких станах, як нейропатія, невралгія, люмбаго, ураження нервових структур метаболічного характеру, інфекційні нейропатії тощо.

Таким чином, при лікуванні пацієнтів із НБ важливим є комплексний підхід, який включає симптоматичну та патогенетичну терапію. Наявні на сьогодні дані свідчать, що застосування прегабаліну (Неогабін), а також комплексу нуклеотидів (Нейрістон®), сприяє ефективному купіруванню болювого синдрому, зменшує вираженість тривожно-депресивних розладів, сприяє активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових клітинах, а також поліпшенню якості життя пацієнтів із нейропатичним болювим синдромом.

Список використаної літератури

- Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. (2010) European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.*, 17: e1113–e1188.
- Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, 13: 1153–1169.
- Baron R., Freynhagen R., Tölle T.R. et al. (2010) The Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain Associated With Chronic Lumbosacral Radiculopathy. *Pain*, 150(3): 420–427. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.013.
- Finerup N.B., Attal N. (2016) Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag.*, 6(1): 1–3.
- Finerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. (2005) Algorithm for neuropathic pain treatment — an evidence based proposal *Pain*, 118(3): 289–305.
- Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. (2008) Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*, 31(7): 1448–1454. doi: 10.2337/dc07-2105.
- Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. (2004) Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column*, 3(2): 73–76.
- Martinez V., Attal N., Bouhassira D. et al. (2010) Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Douleur analg.*, 23: 51–66.
- Martinez V., Attal N., Vanzo B. et al. (2014) Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: results of a cross-sectional, randomized, «e» case-vignette survey. *PLoS One*, 9(4): e93855.
- Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. et al. (2007) Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res. Manag.*, 12(1): 13–21.
- Müller D. (2002) Treatment of neuropathic pain syndromes. Results of an open study of the efficacy of a preparation based on pyrimidine nucleotides. *Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH&Co. KG, Munich*.
- Orita S., Yamashita M., Eguchi Y. et al. (2016) Pregabalin for Refractory Radicular Leg Pain due to Lumbar Spinal Stenosis: A Preliminary Prospective Study. *Pain Res. Manag.* (<https://www.hindawi.com/journals/prm/2016/5079675/>).
- Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. (2014) Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B₁₂ on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.*, 4(3): 191–196. doi: 10.2217/pmt.14.10.
- Negrão L., Nunes P. (2015) Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B₁₂ in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.*, 6(1): 25–29. doi: 10.2217/pmt.15.60.
- Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L. et al. (2004) Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 110(3): 628–638.
- Tolle T., Dukes E., Sadosky A. et al. (2006) Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract.*, 6(3): 153–160.

