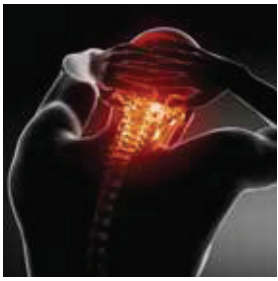


URIMIL®

POTPORA REGENERACIJI
PERIFERNIH NERAVA



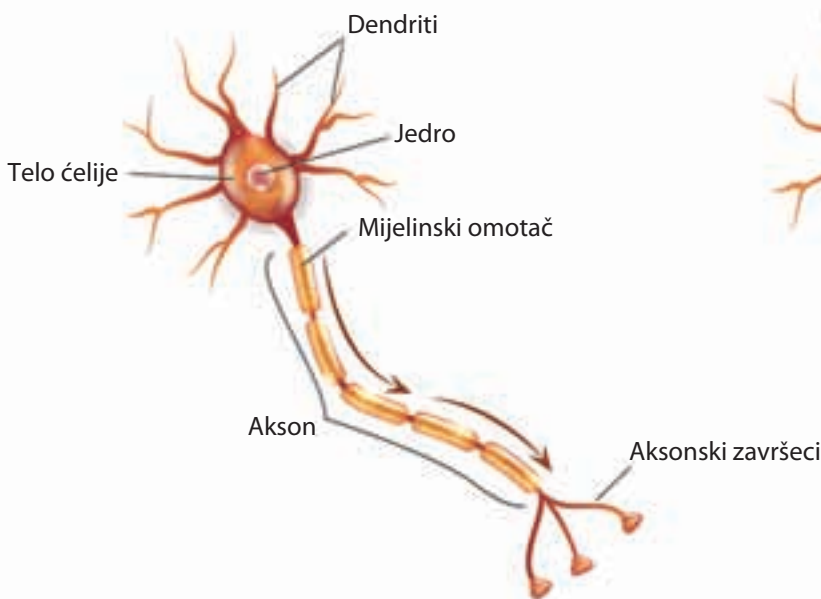


Poremećaji perifernih nerava su česta oboljenja i javljaju se kod više od 8% populacije, a dorzalgija dostiže stepen morbiditeta stanovništva od 33%. Zanimljiva je činjenica da kod 70% pacijenata sa bolom u leđima nema dijagnostikovanog oboljenja, već se vode kao oboleli od dorzalgije, tj. M54 (MKB 10).

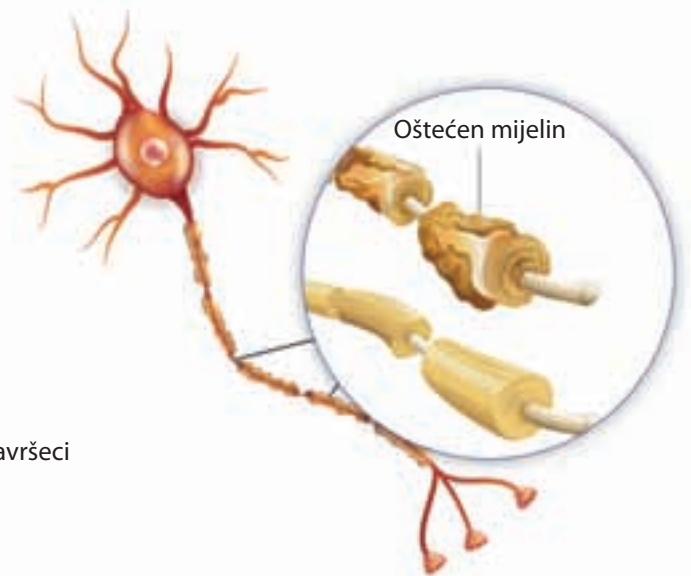
Periferne neuropatije mogu nastati kao rezultat^{1,3:}

- Traume,
- Degenerativnih promena,
- Inflamatornih i zaraznih bolesti,
- Drugih oboljenja (lumbalna spinalna stenoza, spondilolisteza L5-S1, projektovani bol nastao u slučaju oboljenja unutrašnjih organa, onkološke bolesti, dijabetes, nutritivna deficijencija, toksični agensi, lekovi, itd.)

Patološke promene kod perifernih neuropatija (degeneracija aksona, segmentna demijelinizacija ili obe) su nespecifične. U svakoj neuropatiji se detektuju makrofagi koji fagocituju mijelin i ostatke aksona. Uznapredovala aksonalna neuropatija ukazuje na gubitak mijelinizovanog aksona i povećanje endoneuralnog kolagena, a neke hronične demijelinizujuće neuropatije ukazuju na hipertrofičnu alteraciju³.



NORMALNA NERVNA ČELIJA



OŠTEĆENA NERVNA ČELIJA

Mijelin^{4,5} predstavlja produžetak i modifikaciju plazma membrane Švanovih ćelija obavijenu oko aksona perifernih nerava. Mijelin ima ulogu izolatora koji ubrzava sprovođenje nervnog signala i njegovo propadanje dovodi do patoloških promena i manifestacija.



DA LI PACIJENT SOPSTVENOM UNUTRAŠNJOM SNAGOM MOŽE POKRENUTI AKTIVACIJU I REGENERACIJU PERIFERNIH NERAVA?

ODGOVOR JE "DA"

Švanove ćelije su veoma dobro poznate po svojoj ulozi u procesu regeneracije nerva⁶. Kada je nerv oštećen Švanove ćelije podstiču fagocitozu oštećenog aksona i formiraju tunel (kanal) kroz koji usmeravaju njegovu neposrednu regeneraciju.

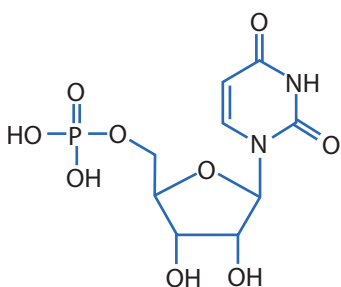
Zbog toga pre regeneracije aksona, važno je stvoriti odgovarajuće uslove neophodne za rast Švanovih ćelija, koje će dovesti do povratka (obnove) izgubljenog mijelina.

Koje supstance su važne za pokretanje ovih regenerativnih procesa?

Prekursori nukleinskih kiselina, proteina, fosfolipida i kofaktora/vitamina.

Uridin-monofosfat:

Uridin monofosfat (UMP) je nukleotid koji je važan za sintezu ribonukleinske kiseline (RNK). To je prekursor timidina koji je sastavni deo DNK. UMP se resorbuje preko intestinalnog trakta putem olakšane difuzije uz pomoć specifičnih uridin-transportera⁷.



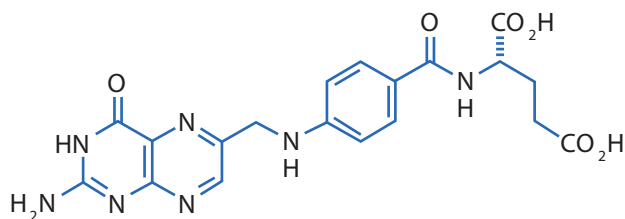
Uloga UMP-a u neuronima:

- Učestvuje u sintezi RNK
- Učestvuje u sintezi fosfatidilholina, a potom u formiranju ćelijskih membrana^{8,9}
- Obnavlja dendrite koji podržavaju sinaptičke funkcije^{10,11}
- Stimuliše proliferaciju Švanovih ćelija i tako učestvuje u formiranju mijelina
- Indukuje rast ćelija i diferencijaciju neurona preko dva mehanizma:
- Direktnom interakcijom sa njegovim receptorom 2Y2¹² i aktivacijom signalnog puta preko nervnog faktora rasta (NGF) i njegovog receptora: TrkA^{13,14}. Na ovaj način postiže neuroprotektivnu aktivnost.
- Ekstracelularni UMP intereaguje sa nukleotidnim receptorima Švanovih ćelija i aktivira molekularni aparat koji indukuje promene citoskeleta u slučaju neuropatije¹⁶
- Neka farmakološka istraživanja ukazuju na to da UMP ubrzava i pomaže neuromuskularnu regeneraciju i inhibiše transmiere za sprovođenje bola do kičmene moždine¹⁵

VITAMINI B GRUPE:

Folna kiselina, vitamin B9

Folna kiselina, takođe poznata kao vitamin B9, je jedan od najvažnijih vitamina za ljudsko zdravlje.



Uloga folne kiseline u neuronima¹⁷:

- Značajan broj njenih derivata, pod nazivom folati, su kofaktori mnogih enzima koji učestvuju u sintezi amino-kiselina i otuda proteina takođe.
- Učestvuje u biosintezi nukleotida, tako da ima ključnu ulogu u sintezi DNK i RNK, a sa druge strane, definiše podelu ćelija.
- Utiče na aktivnost gena pri regeneraciji nervnih ćelija.
- Parenteralna primena folne kiseline ili njenih derivata dovodi do čak desetostruko dozno zavisne regeneracije aksona i njegovog funkcionalnog posttraumatskog oporavka kod odraslih osoba.

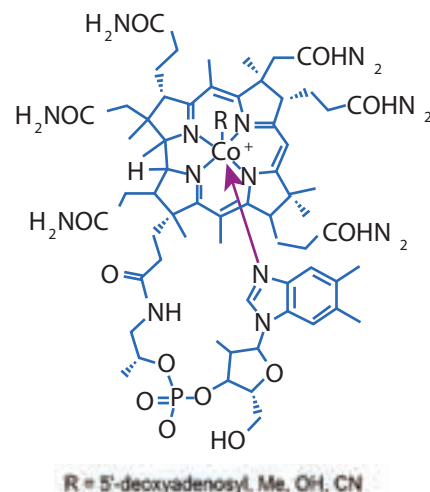
Vitamin B12¹⁸

Uloga vitamina B12 u neuronima¹⁸:

Vitamin B12 ili kobalamin je neophodan za proizvodnju mijelina. Igra ključnu ulogu u dve značajne biohemijske reakcije u ljudskom organizmu.

- Formiranje metionina procesom metilacije homocisteina. Formiranje tetrahidrofolata neophodno je za sintezu purina i pirimidina, a samim tim DNK i RNK, kao sekundarnog produkta ove reakcije.
- Transformacija L-metilmalonil koenzima A u sukcinil koenzim A, je od velikog značaja u formiranju mijelinskog omotača.

Ukočenost, utrnulost i gubitak senzibiliteta su simptomi koji se manifestuju u perifernoj neuropatiji nastaloj zbog nedostatka vitamina B12. Prema statističkim podacima između 5 % i 20% odraslog stanovništva ima nedostatak vitamina B12, a više od 40% ima ispoljen nizak nivo vitamina B12 u plazmi.

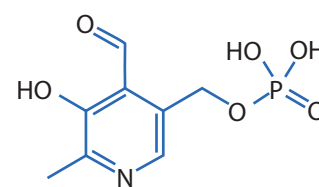


Vitamin B6¹⁸:

Nakon apsorpcije vitamin B6 (piridoksin) se transformiše u piridoksal pirofosfat, koji je važan kofaktor u višestrukim metaboličkim reakcijama aminokiselina, glukoze i lipida.

Kod odraslih osoba neuropatija nastala usled nedostatka vitamina B6, počinje sa trnjenjem, parestezijama ili žarećim bolovima u stopalima, a posle ascedentnom propagacijom zahvata noge i ruke. Neurološki pregled ukazuje na prisustvo polineuropatije sa smanjenjenom distalnom osetljivošću, oslabljenim tetivnim refleksima, ataksijom i blagom distalnom slabošću.

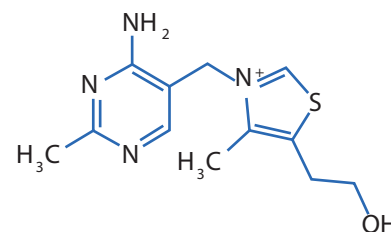
Iako je vitamin B6 prisutan u prilično velikom broju namirnica, nakon njihove obrade one gube i do 70% ovog vitamina. S druge strane vitamin B6 ne može da se sintetiše, tako da je primena hrane bogate ovim vitaminom od suštinskog značaja.



Vitamin B1¹⁸:

Vitamin B1 (tiamin) je prisutan u većini biljnih i životinjskih tkiva. Resorbuje se u tankom crevu pasivnom difuzijom i aktivnim transportom, a potom se brzo transformiše u tiamin difosfat (TDP) koji je fiziološki aktivan oblik vitamina B1. TDP služi kao osnovni kofaktor u procesima oksidacije (ćelijskog disanja), u proizvodnji adenozin trifosfata (ATP), u sintezi glutamata i Y-aminoadipinske kiseline i kao dobra podrška u stvaranju mijelinskog omotača. Deficit tiamina dovodi do neuropatije poznate kao Beri-Beri koja je prvi opisan sindrom deficijencije kod ljudi.

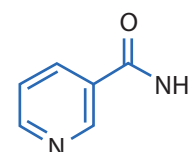
Umor, razdražljivost i mišićni grčevi mogu da se pojave u roku od nekoliko dana ili nedelja kao rezultat nedostatka ovog vitamina u ishrani. Klinička slika deficita tiamina počinje sa distalnim gubitkom osetljivosti, žarećim bolom, parestezijama i mišićnom slabošću u nogama i stopalima.



Vitamin B3¹⁸:

Vitamin B3, takođe poznat kao niacin ili nikotinska kiselina je važan vitamin za ljude. Resorbuje se u crevima prostom difuzijom. Niacin i njegov derivat nikotinamid (uključeni u sastav NAD i NADP) su važni za metabolizam ugljenih hidrata, masti, proteina kao i za prenos intraćelijskih signala i reparacije DNK u ćelijama.

Nedostatak niacina u ishrani može izazvati mučninu, kožne i labijalne lezije, anemiju, glavobolju i umor. Pelagra je oboljenje nastalo usled nedostatka vitamina B3, a njen klasični klinički trijas je demencija, dermatitis i dijareja.



EFEKAT UMP-a, KLINIČKI PODACI I KOMBINACIJE:

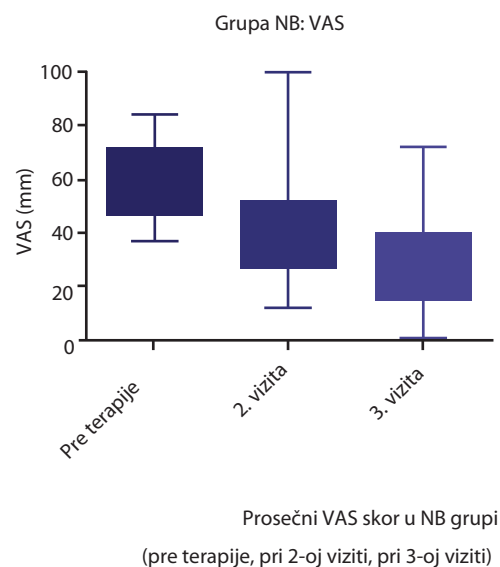
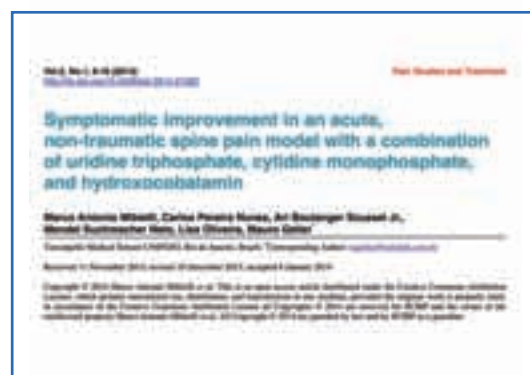
Simptomatsko poboljšanje nakon akutnog, netraumatskog bola u predelu kičmenog stuba u kombinaciji sa uridin-trifosfatom (UTP), citidin-monofosfatom (CMP) i hidroksikobalaminom (OHB12, vitamin B12)

Plan istraživanja:

Dvostruko slepo randomizirano istraživanje, upoređujući terapijski efekat Diklofenaka u kombinaciji sa CMP+UTP+vitamin B12 (A-grupa), i tretman isključivo sa kombinacijom CMP+UTP+vitamin B12 (NB-grupa), bez Diklofenaka.

Rezultati:

Prosečna VAS (vizuelno analogna skala za bol) skor pre tretmana u NB grupi je 59.44 mm (\pm 12.43). U 2-oj viziti, prosečna ocena je svedena na 42.41mm (\pm 17.66) i 3-oj viziti je na 30.35 mm (\pm 17.51). Razlika između prosečnog rezultata na početku i nakon treće vizite je statistički značajna ($p < 0.0001$) (Slika 1.)



Zaključak: Kombinacija UTP-a, CMP-a i hidroksikobalamina je neuroregenerativnog karaktera za periferne nerve. Pri tome, ima analgetičko dejstvo na periferne neuropatske bolove kičmenog stuba. Ove karakteristike su nastale zbog kompleksa indirektnih farmakoloških mehanizama kao što je sinteza proteina nervnih ćelija i sinteza mijelina i zbog direktnih mehanizama, kao što je stimulacija P2Y receptora.

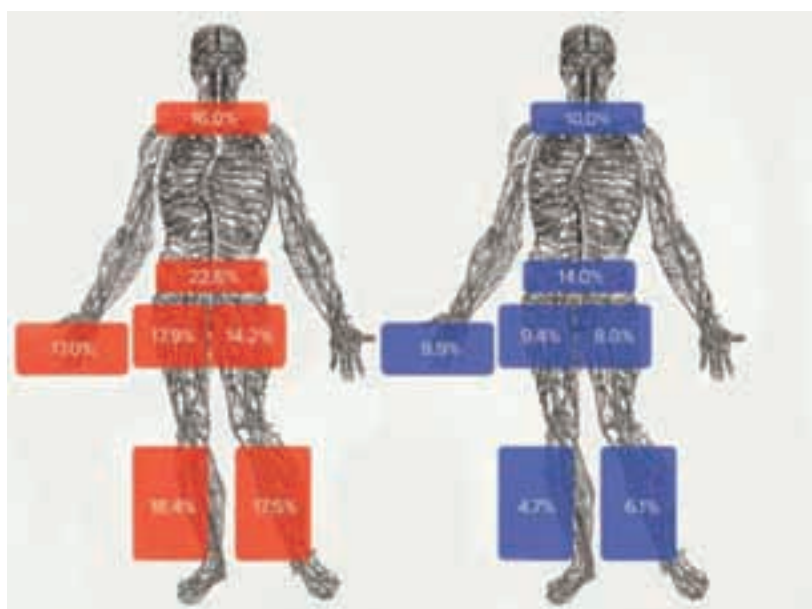


DEJSTVO KOMBINACIJE UMP, FOLNE KISELINE I VITAMINA B12 NA KLINIČKI MANIFESTNE PERIFERNE NEUROPATIJE^{20,21}

Plan istraživanja: Dva otvorena, eksplorativna, prospektivna, multicentrična ispitivanja na 212 i 48 pacijenata istovremeno koji su praćeni tokom dva meseca. Bol je procenjen pomoću upitnika za detekciju bola (PDQ).

Rezultati²⁰:

Na intenzitet neuropatskog bola, procenjenog u toku istraživanja, bilo je pozitivnog uticaja i sam bol se značajno redukovao ($p < 0,001$) u svim tipovima periferne neuropatije. Ukupan rezultat o bolu dobijen putem PDQ-a je smanjen sa 17.5 poena na 8.8 poena u konačnoj proceni ($p < 0,001$). Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi su redukovani ili obustavljeni kod 77.4% pacijenata. Smanjenje intenziteta bola i ukupnog rezultata bola nakon terapije UMP+folna kiselina+vitamin B12⁽²¹⁾ koja je trajala tokom 12 nedelja.



Intenzitet bola i ukupna ocena bola	Početna poseta	Poslednja poseta	Statistički značaj
Intenzitet bola tokom posete (1-10)	5.9 ± 2.0	3.9 ± 2.1	$p < 0.001$
Najintenzivniji bol tokom narednih nedelja (1-10)	7.2 ± 2.0	4.5 ± 2.1	$p < 0.001$
Intenzitet bola tokom naredne 4 nedelje (1-10)	6.3 ± 2.0	3.9 ± 1.9	$p < 0.001$
Ukupni rezultat bola po PDQ-u (bodovi)	17.3 ± 5.9	10.3 ± 6.1	$p < 0.001$

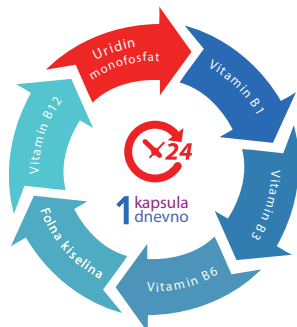
Kombinacija UMP+Folna kiselina+vitamin B12 je efikasna kod neuropatskog bola poreklom od periferne neuropatije. Ona dovodi do statistički značajnog smanjenja ne samo ukupnog PDQ rezultata već i intenziteta bola, broja zahvaćenih regija i širenja(iradijacije) bola. Primena ove kombinacije omogućava da se obustavi ili smanji doza istovremene (standardne) terapije kod većine bolesnika.

URIMIL – podržava regeneraciju perifernih nerava, stimulisanjem:

- Sintezu nukleidnih kiselina, proteina i lipida
- Formiranje mijelinskog omotača

URIMIL – doprinosi smanjenju bolova i obustavljanju ili redukciji istovremene (standardne) terapije

URIMIL – precizna kombinacija 6 važnih biološki aktivnih prirodnih jedinjenja



URIMIL- se uspešno primenjuje kao dodatna terapija (suplement) u sledećim bolestima perifernog nervnog sistema po MKB 10:

- G50-G59-Oštećenja pojedinih nerava, nervnih korenova i pleksusa
- G60-G64-Polineuropatije i drugi poremećaji perifernog nervnog sistema
- M00-M25-Artropatije
- M40-M54-Oboljenja kičmenog stuba
- M65-M68-Oboljenja sinovije i tetiva
- M70-M79-Druga oboljenja mekih tkiva
- M80-M94-Osteopatije i hondropatije
- M95-M99-Drugi poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- (1) Hughes RAC: Peripheral neuropathy. BMJ 2002; 324: 466-469. (2) Wolfgang Ahrens, Handbook of Epidemiology, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2007 2007 (3) D. Agamanolis, Neuropathology, 2011, <http://neuropathology-web.org/agamanolis.html> (4) Morell, P. Myelin, Plenum Press, New York 1984 (5) Lazzarini R.A., Myelin biology and disorders, San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2004 (6) Bhatheja, Kanav; Field, Jeffrey (2006). "Schwann cells: Origins and role in axonal maintenance and regeneration". The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 38 (12): 1995–9. (7) Gasser; et al. (1981). "Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver". Science 213 (4509): 777–8 (8) Vance JE, Vance DE Phospholipid biosynthesis in mammalian cells . Biochem Cell Biol. (2004) (9) Fagone P, Jackowski S Phosphatidylcholine and the CDP-choline cycle . Biochim Biophys Acta. (2013) (10) Alvarez VA, Sabatini BL Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines . Annu Rev Neurosci. (2007) (11) Harms KJ, Dunaevsky A Dendritic spine plasticity: looking beyond development . Brain Res. (2007) (12) 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) (13) 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) (14) Chuang HH, et al Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition . Nature. (2001) (15) 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 (16) 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). (17) Atef Abd El Hameed Fouda; Effect of folic acid administration on In vivo motor nerves regeneration.; Journal of American Science, 2011;7(12) (18) Nancy Hammond et al; Nutritional Neuropathies; Neurol Clin. 2013 May; 31(2): 477–489b (19) Marco Antonio Mibielli et. al., Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin; Pain Studies and Treatment, Vol.2, No.1, 6-10 (2014) (20) Luis Negrão et. al.; Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies; Pain Management (2014) 4(3), 191–196 (21) Luis Negrão et. al.; Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies; Pain Manag. (2016) 6(1), 25–29

URIMIL®

Aktivna supstanca	Sadržaj u jednoj kapsuli	Sadržaj u skladu sa preporučenim dnevnim unosom
Uridin-monofosfat	50 mg	
Vitamin B1 (tiamin)	4 mg	363%
Vitamin B3 (nikotinamid)	10 mg	63%
Vitamin B6 (piridoksin)	6 mg	429%
Vitamin B12 (cijanokobalamin)	10 mcg	400%
Folna kiselina	400 mcg	200%

PREPORUČENA DOZA: 1 kapsula dnevno.

PREPORUČENI TERAPIJSKI PERIOD PRIMENE: najmanje 60 dana.

