

Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями

Д.м.н. А.В. Наумов, В.И. Мороз, к.м.н. Т.М. Маневич

Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты падений. Главной проблемой лечения боли у пациентов старших возрастных групп является действие лекарственных средств на функциональный статус и автономность пациентов.

Цель исследования: изучить роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями.

Материал и методы: в исследование включено 60 пациентов с хроническим болевым синдромом и падениями в анамнезе, разделенных на 2 группы по 30 человек. Пациенты основной группы получали комплексное лечение, включавшее стандартную терапию хронической боли (габапентин, колекальциферол, диклофенак, омепразол — при приеме диклофенака), а также витамины группы В в комбинации с уридином и холином по 1 драже в сутки. В группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию хронической боли. Через 2 мес. лечения оценивали интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), шкале WOMAC, особенности физического функционирования, выраженность нейропатического компонента боли, риск падений.

Результаты исследования: положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома по ВАШ и по разделу А шкалы WOMAC в основной группе была достоверно более выраженной, чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе на фоне терапии в большей степени уменьшилось время, необходимое для 5 подъемов со стула, а также время, требуемое для выполнения теста «Встань и иди». Более существенная динамика в виде увеличения суммы баллов краткой батареи тестов физического функционирования также отмечена в основной группе. Комплексное лечение скелетно-мышечной боли обеспечило достоверное снижение риска падений.

Заключение: прием препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, в составе комплексной терапии скелетно-мышечной боли позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, клинические проявления нейропатической боли и снизить риск падений у пациентов старше 60 лет с хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, скелетно-мышечная боль, падения, нейропатическая боль, температурная чувствительность.

Для цитирования: Наумов А.В., Мороз В.И., Маневич Т.М. Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями. РМЖ. 2021;5:17–22.

ABSTRACT

Complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall
A.V. Naumov, V.I. Moroz, T.M. Manevich

Russian Research Clinical Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Background: chronic pain in elderly patients is associated with the increased rate of falls. Drug effects on the functional status and autonomy are the key issue of pain management in elderly patients.

Aim: to assess the efficacy of a complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall.

Patients and Methods: this study included 60 patients with chronic pain and falls. These patients were divided into two groups (30 patients each). Study group patients received complex treatment including standard therapies for chronic pain (i.e., gabapentin, cholecalciferol, diclofenac, and omeprazole) and B vitamins in combination with uridine and choline (one dragee daily). Control group patients received standard therapies for chronic pain only. After two months, pain severity measured by VAS and WOMAC scales, physical functioning, the severity of neuropathic pain component, and the risk of falls were evaluated.

Results: pain reduction, as demonstrated by VAS and WOMAC scores was more significant in the study group compared to the controls. Moreover, the treatment resulted in more significant reduction of time for five rises from the chair and timed up and go test. More significant changes, as demonstrated by increased score of the Short Physical Performance Battery were also seen in the study group. Complex treatment for musculoskeletal pain resulted in a significant reduction in the risk of falling.

Conclusions: a medication containing B vitamins, uridine, and choline as a component of the complex treatment for musculoskeletal pain reduces pain severity, clinical manifestations of neuropathic pain, and the risk of falling in patients over 60 with chronic pain.

Keywords: chronic pain, musculoskeletal pain, falls, neuropathic pain, thermoesthesia.

For citation: Naumov A.V., Moroz V.I., Manevich T.M. Complex medication containing B vitamins, uridine, and choline for chronic pain management in patients who fall. RMJ. 2021;5:17–22.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно World Population Prospects 2019 г. в последние десятилетия в мире наблюдается тенденция старения населения: увеличиваются средняя продолжительность жизни и доля населения в возрасте старше 60 лет. Это ведет к увеличению числа возраст-ассоциированных заболеваний, с которыми связаны различные гериатрические синдромы. Одними из распространенных гериатрических синдромов, помимо старческой астении, являются хронический болевой синдром и синдром падений [1, 2].

Наибольшее значение имеет влияние хронической боли на риск летального исхода. Так, в метаанализе G.J. Macfarlane et al. [3] относительный риск (ОР) смерти от всех причин, при наличии болевых синдромов, составил 2,43 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,17–2,72), при этом в структуре причин смертности ОР кардиоваскулярных причин был 1,63 (95% ДИ 0,98–2,70), респираторных — 1,70 (95% ДИ 0,45–6,45), онкологических — 1,51 (95% ДИ 1,06–2,13) [3].

Оценка распространенности хронической боли в старших возрастных группах представляется сложной задачей по причине крайней разнородности включенных в исследование крайний анализ популяций, которые демонстрируют встречаемость в интервале 27–86% [4]. Более высокие показатели распространенности представлены в исследованиях, включающих популяцию интернатов и гериатрических госпиталей, менее высокие — в исследованиях, оценивающих общую популяцию лиц в возрастном интервале 60–110 лет.

Оценка средней продолжительности хронической боли у пациентов старших возрастных групп также является крайне вариабельной. Ряд авторов указывают сроки 3–6 лет [5], однако отдельные клинические наблюдения в гериатрической практике показывают длительное течение хронической боли — до 25–30 лет [6].

Механизмы развития и патогенез хронической боли у пациентов старших возрастных групп имеют ряд особенностей. С одной стороны, патогенетические механизмы обусловлены физиологическими изменениями у пожилых людей, такими как уменьшение количества нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты, серотонина, норадреналина и ацетилхолина), сокращение числа периферических ноцицептивных нейронов, увеличение болевой порога и снижение синтеза эндогенных опиоидов. С другой стороны, причиной боли выступает гомеостеноз, развивающийся при старении, который заключается в потере гомеостатического резерва различных систем органов, проявляющейся как снижение функции печени и почек, уменьшение мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений, снижению аппетита, нарушениям сна, депрессии, гериатрическому делирию, возбуждению и в целом — к утяжелению старческой астении [7].

Наиболее частые причины хронической боли у пожилых пациентов — скелетно-мышечные заболевания вследствие дегенеративных изменений позвоночника и остеоартрита. Другими распространенными причинами являются нейропатия, ишемическая боль, боль при онкологических заболеваниях и при некоторых видах терапии последних [8]. Следует отметить, что у пожилых женщин хроническая боль зачастую обусловлена компрессионными переломами тел позвонков на фоне остеопороза.

Падения являются одной из самых распространенных причин инвалидизации и смерти людей старше 60 лет в России [9]. Среди факторов риска падений выделяют немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые. Хронический болевой синдром относится к частично модифицируемым факторам риска падений [10], он ограничивает подвижность пациента, в результате снижается функциональная активность и мышечная сила (развивается саркопения), что и приводит к падениям [11]. Как уже упоминалось выше, хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, в т. ч. функциональных нарушений, падений, депрессии и нарушений сна.

Лечение боли у пожилых значительно отличается от лечения людей в молодом возрасте. Сопутствующие хронические заболевания затрудняют оценку и лечение боли у пожилых. Кроме того, пожилые люди по-разному реагируют на различные методы лечения, обычно с меньшей эффективностью и более тяжелыми побочными реакциями, включая дополнительные риски полипрагмазии и зависимости. В дополнение к этому большинство пожилых людей, проживающих в домах престарелых, имеют ту или иную степень когнитивных нарушений, которые влияют на их способность сообщать о боли, что приводит к неадекватной оценке и лечению. Кроме того, отсутствуют научно обоснованные руководства по лечению хронической боли у пожилых людей, поскольку исследования, как правило, в большей степени ориентированы на молодых пациентов.

Главная проблема лечения боли в старших возрастных группах заключается в воздействии лекарственных средств на функциональный статус и автономность пациентов. Так, известно, что использование габапентиноидов при терапии нейропатической боли может быть связано с нарушением мобильности и увеличением риска падений у больных старше 60 лет.

Цель исследования: изучить роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное проспективное неконтролируемое исследование в параллельных группах. Для оценки влияния комплексного лечения хронической скелетно-мышечной боли на гериатрический статус и синдром падений среди пациентов отделения гериатрической терапии Российского геронтологического научно-клинического центра было отобрано 60 пациентов с падениями в анамнезе. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст старше 60 лет, наличие хронической скелетно-мышечной боли, нейропатическая боль и хотя бы одно падение в течение последнего года.

Критерии невключения в исследование: отсутствие согласия на участие в исследовании, деменция.

Пациенты были разделены на 2 группы, основную и группу сравнения, по 30 человек, сопоставимые по возрасту, половому составу, клиническим и функциональным показателям (табл. 1).

Пациенты основной группы в течение 2 мес. получали стандартную терапию хронической боли (габапентин

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	75,67±6,45	74,83±9,38
Женщины	25 (83,3%)	25 (83,3%)
Индекс Чарлсона	5,33±1,27	5,8±1,66
Индекс коморбидности	7,2±3,4	7,06±2,46
Количество гериатрических синдромов	7,9±2,9	7,41±1,99
Количество баллов по шкале «Возраст не помеха»	3,77±1,54	3,43±1,64
Количество баллов по шкале Бартела	90,66±9,3	91,33±8,14
Количество баллов по SPPB	7,13±3,44	7,8±2,75
Интенсивность болевого синдрома по ВАШ	49,1±19,47	50,16±22,49
Длительность болевого синдрома, лет	10,05±6,83	9,58±6,57
Количество баллов по шкале DN4	4,23±1,08	4,36±1,3
Среднее количество падений за предшествующий год	2,26±2,08	2,26±1,73

300 мг на ночь, колекальциферол 2000 МЕ, диклофенак 25 мг при боли выше 50 по ВАШ, омепразол 20 мг (при приеме диклофенака), а также витамины группы В в комбинации с уридином и холином (биологическую активную добавку (БАД) Нейроспан Форте комплекс: 150 мг уридина монофосфата, витамины В₁, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, холин) 1 драже в сутки. В группе сравнения пациенты получали только стандартную терапию хронической боли.

После 2 мес. терапии проведена повторная оценка интенсивности болевого синдрома, выраженности нейропатического компонента боли, риска падений.

Методы исследования

1. Клинические методы.

1.1. Сбор жалоб и анамнеза, включая лекарственный анамнез и анамнез падений.

1.2. Объективный осмотр.

1.3. Оценка хронического болевого синдрома (длительность остеоартрита и хронического болевого синдрома, боли во время обострения, интенсивность болевого синдрома по ВАШ и WOMAC, функциональный статус больного сустава по шкале WOMAC).

1.4. Оценка синдрома старческой астении при помощи шкалы «Возраст не помеха».

1.5. Комплексная гериатрическая оценка с использованием шкал Бартела и Лоутона, MNA, теста «Встань и иди», краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ) (5 подъемов со стула; определение скорости ходьбы; тандемные тесты — стопы вместе, полутандемное положение, тандемное положение; тест на равновесие — устойчивость на правой ноге и на левой ноге). Синдром старческой астении устанавливался: 1) при 5 баллах и более по тесту «Встань и иди» и 2) суммарно при 3–4 баллах по тесту «Возраст не помеха» и 7 баллах и менее по КБТФФ.

1.6. Оценка когнитивного статуса с помощью шкалы MMSE и теста рисования часов для исключения деменции.

1.7. Оценка синдрома падений (по шкале Морзе, шкале самооценки риска падений), бытовых факторов риска падений, оценка количества падений в течение последнего года и их исхода анамнестически.

2. Лабораторные исследования.

2.1. Клинический анализ крови.

2.2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин (определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле SKD-EPI), глюкоза, мочевины, билирубин общий и прямой, общий холестерин, аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ), С-реактивный белок).

3. Инструментальные исследования.

3.1. Кистевая динамометрия на аппарате «Силач» ДМЭР-120 (Россия).

3.2. Термосенсометрия на термосенсотестере ТСТ-01 (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel для Mac 2018 г., версия 16.18. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома по ВАШ и по разделу А шкалы WOMAC и уменьшения трудностей при выполнении повседневных дел по разделу С шкалы WOMAC, которая статистически значимо была более выражена в основной группе (табл. 2).

Таблица 2. Динамика интенсивности болевого синдрома, подвижности и выполнения повседневных дел после 2 мес. терапии

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
Боль по ВАШ	-21,33	45,4	-19,33	37,8*
Боль по разделу А шкалы WOMAC	-49,67	45,8	-44,47	34,6*
Подвижность суставов по разделу В шкалы WOMAC	-28,66	51	-27,89	50,8
Выполнение повседневной деятельности по разделу С шкалы WOMAC	-232,33	45,1	-203,83	38,5*

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * — статистическая значимость различий между группами при $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика выполнения тестов физического функционирования

Тест	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 2 мес.	Динамика, %	Исходно	Через 2 мес.	Динамика, %
Тест «Встань и иди», с	13,73	11,95	12,9	11,77	10,28	12,7
Время, необходимое для 5 подъемов со стула без помощи рук, с	16,93	19,1	13	14,88	13,39	10*
Скорость ходьбы, м/с	0,77	0,82	6,5	0,84	0,89	5,9
Сумма баллов по КБТФФ	7,13	8,13	14	7,8	8,23	5,5*
Кистевая динамометрия, Н	22,54	23,73	4,9	23,34	23,6	1,1*

При этом достоверной разницы во влиянии на утреннюю скованность и подвижность суставов при оценке по разделу В шкалы WOMAC не получено.

В ходе исследования в обеих группах оценивалось влияние комплексной терапии хронического болевого синдрома на выполнение тестов физического функционирования, отражающих тяжесть гериатрических синдромов. Выявлено, что в основной группе на фоне терапии достоверно в большей степени уменьшалось время, необходимое для 5 подъемов со стула и для выполнения теста «Встань и иди». Увеличение скорости ходьбы в обеих группах было равнозначным. Также отмечена достоверная статистически значимая положительная динамика в виде увеличения суммы баллов по КБТФФ и результатов кистевой динамометрии в основной группе в отличие от группы сравнения (табл. 3).

В основной группе выявлено более выраженное уменьшение нейропатической боли как по шкале DN4 (26% против 19%, $p < 0,05$), так и по шкале LANSS (16,3% против 12,1%, $p < 0,05$) (рис. 1).

О степени повреждения нервного волокна судили на основании динамики выраженности нейропатии путем оценки изменений температурной чувствительности. В основной группе выявлено достоверно более выраженное улучшение тепловой и холодовой чувствительности, а также повышение болевого порога на кистях при действии тепла и холода (табл. 4).

Аналогичная тенденция отмечена в динамике температурной чувствительности и болевого порога при действии тепла и холода на стопах (см. табл. 4).

В ходе сравнения динамики риска падений между группами выявлено, что прием БАД, содержащей комплекс витаминов группы В и аналоги пиримидина, в составе комплексной терапии скелетно-мышечной боли достоверно снижает риск падений у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью (табл. 5). Также стоит отметить, что за время наблюдения ни один из пациентов не упал.

При оценке безопасности терапии изменений лабораторных показателей (АсАТ, АлАТ, креатинин, СКФ, холестерин, билирубин) не выявлено. Нежелательных эффектов терапии не зарегистрировано. Ни один пациент не отказался от терапии и не выбыл из исследования по какой-либо другой причине.

Таким образом, установлено, что использование препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, в комплексной терапии хронической боли у пациентов с гериатрическими синдромами может повышать эффективность лечения. В исследовании М. Okada [12] установлено, что уридин является агонистом пуринергических рецепторов типа P2Y и обладает антиноцицептивным действием. Кроме того, доказано положительное влияние уридина

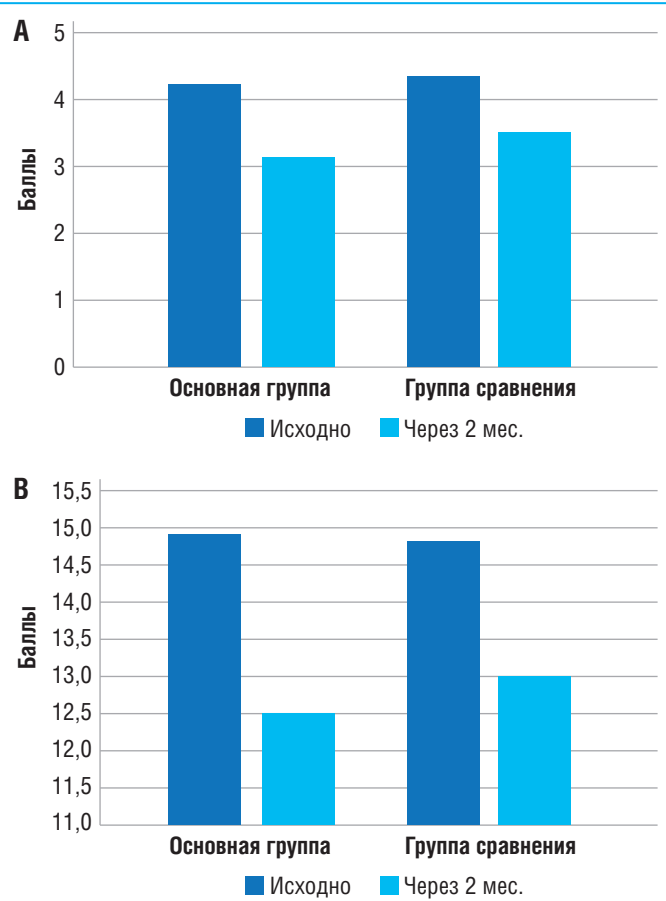


Рис. 1. Динамика клинических симптомов нейропатии по шкале DN4 (А) и по шкале LANSS (В)

на восстановление нервного волокна [13–18] и на эффективность лечения [19] при применении его в комплексной терапии невропатической боли. Нами также установлено, что использование уридинсодержащего препарата позволяет эффективнее увеличить чувствительность нервных волокон в сравнении с комплексной терапией без применения уридина. В проведенном нами исследовании включение комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина, помимо повышения эффективности обезболивающей терапии, привело к улучшению показателей физического функционирования и снижению риска падений у гериатрических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия хронической боли у пациентов старших возрастных групп, включающая нестероидные противовоспалительные препараты, колекальциферол, ан-

➤ Нейроспан КОМПЛЕКС

Новая жизнь поврежденным нервам



Рекомендации по применению:
взрослым по 1 капсуле 1 раз в день



Рекомендации по применению:
взрослым по 2 таблетки 2-3 раза в день

Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>

ФОРТЕ

✓ Уридинмонофосфат (150 мг)

✓ Холин

✓ Фолиевая кислота

✓ Витамины В1, В6, В12

Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>
для нервных волокон

✓ Уридинмонофосфат (50 мг)

✓ Фолиевая кислота

✓ Витамин В12

КОМПОНЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ, СПОСОБСТВУЮТ:

- Восстановлению поврежденных нервных волокон
- Уменьшению неприятных и болевых ощущений в теле
- Улучшению чувствительности нервных волокон*



Квадрат-С
сила в квадрате

ООО «Квадрат-С» РФ, 115230, г. Москва,
Хлебозаводский пр-д., д. 7, стр. 10
Тел.: 8 (495) 230-01-17

neurospan.ru

СГР Нейроспан Форте комплекс для нервных волокон RU.77.99.11.003.R.001297.04.21 от 15.04.2021 ТУ 10.89.19-130-66999749-2020, Нейроспан комплекс для нервных волокон RU.77.99.11.003.R.003502.10.20 от 23.10.2020 ТУ 10.89.19-090-66999749-2020
*ОЦЕНКА РОЛИ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В, УРИДИНА И ХОЛИНА (НЕЙРОСПАН КОМПЛЕКС ФОРТЕ) В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ, А.В. Наумов, В.И. Мороз, 2020, ОСП РГНЦК ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Таблица 4. Динамика показателей температурной чувствительности на кистях и стопах

Термосенсометрия	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
Кисти				
Тепловая чувствительность	-0,95	2,7	-0,85	2,3*
Тепловая боль	-2,8	6,24	-1,47	3,3
Холодовая чувствительность	+0,48	1,7	+0,39	1,4*
Холодовая боль	+2,7	36,6	+2,2	16,3
Стопы				
Тепловая чувствительность	-1,4	3,7	-0,47	1,2*
Тепловая боль	-2,3	4,8	-1,5	3,1
Холодовая чувствительность	+0,37	1,3	+0,22	0,79*
Холодовая боль	+2,9	27,3	+2,5	20,7*

Таблица 5. Динамика риска падений на фоне терапии скелетно-мышечной боли

Шкала	Основная группа		Группа сравнения	
	Динамика, абс.	Динамика, %	Динамика, абс.	Динамика, %
Шкала Морзе	4	10	3,33	8,6*
Шкала самооценки риска падений	2,03	31,1	1,71	25,7*

тиконвульсанты, обеспечивает достоверный обезболивающий эффект в течение 2 мес. Включение в терапию препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, увеличивает обезболивающий эффект, в большей степени устраняет выраженность невропатической боли и достоверно увеличивает чувствительность нервных волокон (оценка с помощью количественной термосенсометрии).

Более того, в ходе исследования установлено, что эффективное лечение хронической боли у пациентов с гериатрическими синдромами влияет и на тяжесть последних. Так, при снижении интенсивности болевого синдрома увеличивается скорость ходьбы, повышается суммарный балл КБТФФ, уменьшается риск падений. При этом при использовании препарата, содержащего витамины группы В, уридин и холин, увеличивается позитивный эффект обезболивающей терапии в отношении гериатрического статуса пациентов.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Квадрат-С» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Vu T., Finch C.F., Day L. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: a cluster analysis. *BMC Geriatrics*. 2011;11:45. DOI: 10.1186/1471-2318-11-45.
- Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Влияние ортостатической артериальной гипотензии на показатели функционального статуса у лиц пожилого и старческого возраста. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):27–30. [Sharashkina N.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. The effects of orthostatic hypotension on functional status parameters in elderly and very elderly people. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):27–30 (in Russ.).]
- Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1815–1822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211476.
- Larsson C., Hansson E., Sundquist K. et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):317–325. DOI: 10.1080/03009742.2016.1218543.
- Leung Y.-Y., Teo S.L., Chua M.B. et al. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:693–700. DOI: 10.1111/ggi.12539.
- Makris U.E., Abrams R.C., Gurland B., Reid M.C. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825–836. DOI: 10.1001/jama.2014.9405.
- Shega J.W., Dale W., Andrew M. et al. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:113–117. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03769.x.
- Dziechciaż M., Balicka-Adamik L., Filip R. The problem of pain in old age. *Ann Agric Environ Med*. 2013; Spec no 1:35–38.
- Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Косульникова Е.Н. Падения как гериатрический синдром и методы их профилактики. *Фармагека*. 2014;10(2):40–43. [Safonova J.A., Zotkin E.G., Kosulnikova E.N. Falls as a geriatric syndrome and methods of their prevention. *Farmateka*. 2014;10(2):40–43 (in Russ.).]
- Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):342–346. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G. The syndrome of falls in elderly. *Advances in Gerontology*. 2016;29(2):342–346 (in Russ.).]
- Leveille S.G., Bean J., Ngo L. et al. The pathway from musculoskeletal pain to mobility difficulty in older disabled women. *Pain*. 2007;128(1–2):69–77. DOI: 10.1016/j.pain.2006.08.031.
- Okada M., Nakagawa T., Minami M., Satoh M. Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats. *J Pharmacol Ther Exp*. 2002;303:66–73. DOI: 10.1124/jpet.102.036079.
- Martianez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics*. 2012;12(1):145–156.
- Lamarca A., Gella A., Martiane T. et al. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One*. 2014;9(6):989–998.
- Wattig B., Schalow G., Madauss M. et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides — electrophysiological and morphometrical investigations. *Acta Histochem. Suppl*. 1992;42:333–339.
- Martianez T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells. *Purinergic. Signal*. 2013;9(2):259–270. DOI: 10.1007/s11302-012-9348-x.
- Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol*. 2000;60(7):989–992. DOI: 10.1016/S0006-2952(00)00436-6.
- Moses E.K., Langford C.J., Austin L. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. *Biochem*. 1982;5:177–184.
- Mibielli M.A.N., Nunes C.P., Goldberg H. et al. Nucleotides cytidine and uridine associated with vitamin B12 vs B-complex vitamins in the treatment of low back pain: The NUBES study. *J Pain Res*. 2020;13:2531–2541. DOI: 10.2147/JPR.S277024.