doi: 10.17116/jnevro20161166193-97

Оценка эффективности терапии цитиколином в остром и восстановительном периодах инсульта

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Представлены данные по оценке эффективности цитиколина при ишемическом инсульте. Приведены сведения экспериментальных исследований об уменьшении объема инфаркта головного мозга под влиянием цитиколина. Длительная терапия ЦДФ-холином, инициированная через 24 ч после инсульта, способствует повышению пластичности нейронов в неповрежденных участках мозга (функционально связанных с поврежденными областями) и ускорению функционального восстановления. Пероральное назначение цитиколина в течение первых 24 ч после появления симптомов при тяжелой и среднетяжелой степени тяжести инсульта повышает вероятность полного восстановления через 3 мес. Проведены исследования, в которых показано нейропротективное действие цитиколина в остром и раннем восстановительном периодах инсульта, сопровождающемся когнитивными нарушениями. Приведены данные режима дозирования по результатам клинических испытаний: цитиколин, вводимый в дозе 1000 мг/с на протяжении 8 нед, ускоряет регресс гемиплегии; внутривенное введение препарата в дозе 750 мг/с в течение 10 дней, начиная с первых 48 ч после появления симптомов инсульта, способствовало восстановлению двигательных и когнитивных функций; при внутривенном введении 1 г в течение 14 дней было отмечено более быстрое восстановление сознания и значительное улучшение общего состояния и функционального статуса.

Ключевые слова: *цитиколин, нейропротекция, инсульт, когнитивные нарушения.*

The assessment of the efficacy of citicoline in the early and recovery stages of stroke

O.A. SHAVLOVSKAYA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The review presents data on the evaluation of the efficacy of citicoline in ischemic stroke. It presents research findings about the effect of citicoline to reduce infarct volume in animal models of cerebral ischemia. Long-term treatment of CDP-choline initiated 24 hours after stroke contributes to the increased plasticity of neurons in intact brain areas (functionally associated with the damaged areas) and accelerated functional recovery. The oral administration of citicoline within the first 24 hours after the onset of symptoms in moderate and severe stroke increases the probability of complete recovery in 3 months. A neuroprotective effect of citicoline in acute and early restorative stages of stroke accompanied by cognitive impairment was shown. According to the results of clinical trials of the dosage regimen, citicoline administered in the dose of 1000 mg/day for 8 weeks accelerates the regression of hemiplegia; the intravenous injection in the dose of 750 mg/day for 10 days, starting with the first 48 hours of stroke onset symptoms, promotes the recovery of motor and cognitive functions; the intravenous injection in the dose of 1 g within 14 days improves the recovery of consciousness, general condition and functional status.

Keywords: *citicoline, neuroprotection, stroke, cognitive impairment.*

В настоящее время наблюдается значительный рост цереброваскулярной патологии. Изучение механизмов, способствующих функциональному восстановлению после инсульта, является приоритетным направлением современной неврологии [1—3]. В медицинской практике с этой целью широко используются препараты, объединенные в группу нейропротекторов. Целевым воздействием на ключевые звенья процессов гибели нервных клеток сосудистой, травматической, токсической и другой этиологии из группы нейропротекторов обладает препарат цитиколин (цитиколин 5'-дифосфодил или ЦДФ-холин) — естественный эндогенный нуклеозид, состоящий из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и участвующий в синтезе мембранных фосфолипидов в качестве промежуточного звена. Цитиколин не только восстанавливает поврежденные нейрональные мембраны, но также служит донором холина для синтеза ацетилхолина [4]. Цитиколин угнетает синтез фосфолипазы А2, уменьшая накопление свободных жирных кислот, восстанавливает функционирование Na+-K+-АТФазы, усиливает активность антиоксидантных систем, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию. Помимо этого он обладает выраженным нейрорепаративным действием, стимулируя процессы нейро- и ангиогенеза [3].

Являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимуще-

© О.А. Шавловская, 2016

e-mail: shavlovskaya@mma.ru

ственно фосфолипидов), обладает широким спектром действия: антиоксидантном, мембраностабилизирующим, нормализируя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na+-K+-АТФазы [3], ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [5]. Цитиколин хорошо абсорбируется при внутривенном и внутримышечном введениях, метаболизируется в печени с образованием холина и цитидина. После введения препарата концентрация холина в плазме крови существенно повышается. Только 15% дозы препарата выводится из организма человека (менее 3% — почками и около 12% — с выдыхаемым CO_2).

В аналитическом обзоре по проведенным зарубежным исследованиям J. Saver [6] делает вывод, что при экспериментальном моделировании инсульта цитиколин осуществляет нейропротекцию в остром периоде, усиливая проявления механизмов нейропластичности и нейрорепарацию в подостром периоде. Метаанализ 10 исследований, включавших 2279 пациентов, выявил, что на фоне применения цитиколина уменьшается частота смертельных исходов и вероятность инвалидизации. В настоящее время осуществляются исследования цитиколина с помощью современных методов нейровизуализации и новых подходов к построению клинических исследований.

C. Molina [7] описывает результаты экспериментальной модели эмболического инсульта, где сравнивает эффективность цитиколина, назначаемого до или после введения тромболитика (тканевого активатора плазминогена). Экспериментальные животные были разделены на пять групп: 1) контрольная; 2) с применением тромболитика в дозе 5 мг/кг через 30 мин после развития инсульта; 3) с применением цитиколина по 250 мг/кг через 10 мин, 24 и 48 ч после развития инсульта; 4) с применением комбинации тромболитика с цитиколином, вводимым до тромболитика; 5) с комбинацией тромболитика с цитиколином, вводимым через 10 мин после тромболитика. В группе экспериментальных животных, которые получили комбинацию тромболитика с цитиколином, вводимым после тромболизиса, установлено снижение частоты смертельных исходов и объема инфаркта головного мозга в сравнении с контрольной группой. При введении цитиколина до тромболитика не отмечено преимуществ перед применением только тромболитика. Эффективность цитиколина, введенного после тромболизиса, связывают с обеспечением защиты вещества головного мозга от повреждения, возникающего при реперфузии вследствие тромболизиса.

J. Secades [3] детально описал химическую формулу, фармакологические механизмы действия цитиколина, данные экспериментальных исследований на животных (крысы, кошки, обезьяны) с применением препарата. Результаты сравнительных и плацебо-контролируемых исследований, опыт клинического применения за период с 2006 г. приводятся A. Davalos [5]. В обзоре представлены механизмы взаимодействия цитиколина и холина, церебральных фосфолипидов и ацетихолина при травматических повреждениях и экспериментальном церебральном отеке. На основании приведенных данных сделано заключение: биохимические, фармакологические и фармакокинетические характеристики указывают на то, что цитиколин может успешно применяться в терапии травматических повреждений головного мозга, церебральной гипоксии и ишемии. Установлено, что оптимальной терапевтической дозировкой цитиколина в лечении инсульта является доза 300—500 мг/с в течение 15 дней.

O. Hurtado и соавт. [8—10] приведены данные ряда оригинальных экспериментальных исследований (на крысах) о влиянии ЦДФ-холина на функциональные исходы и нейроморфологические изменения после инсульта, а именно на восстановление движений в передних конечностях и мелкой моторики. Степень функционального восстановления определяли с помощью лестничного теста ловкости и теста на отклонение приподнятого тела для оценки сенсомоторной интеграции и асимметричной моторной функции соответственно. Терапия ЦДФ-холином, начатая через 24 ч после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) и продолжавшаяся в течение 28 дней, улучшала показатели функционального восстановления в лестничном тесте на ловкость (ОСМА+ЦДФ — 87,0±6,6% съеденных пищевых шариков против ОСМА + физиологический раствор (ФР) — 40,0±4,5%) и в тесте на отклонение приподнятого тела (ОСМА+ЦДФ — 70,0±6,8% против ОСМА+ФР — 88,0±5,4%). С целью определения потенциальных нейрональных структур, ответственных за восстановление функций, исследовали морфологию дендритов пирамидальных клеток V слоя в неповрежденной моторной коре. У животных, получавших ЦДФ-холин, было обнаружено улучшение структуры дендритов и увеличение плотности дендритных шипиков по сравнению с группой, получавшей ФР. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная терапия ЦДФ-холином, инициированная через 24 ч после инсульта, способствует повышению пластичности нейронов в неповрежденных участках мозга (функционально связанных с поврежденными областями) и ускорению функционального восстановления.

В статье D. Giralt и соавт. [11] приведены данные метаанализа о протективном влиянии цитиколина на моделях инсульта у животных. Представлены 42 выполненных исследования по оценке эффективности цитиколина на экспериментальных моделях ишемии головного мозга. Проанализированы 15 исследований с экспериментальными моделями (n=313) очаговой ишемии мозга, в которых представлены данные о влиянии цитиколина на размер зоны инфаркта (n=313) или функциональный исход (n=104). В целом введение цитиколина привело к уменьшению объема инфаркта на 28%, данный эффект более выражен на моделях с транзиторной (30%), нежели с перманентной ишемией (25%). У животных, получавших высокие дозы (300—500 мг/кг) цитиколина, улучшение проходило более интенсивно (27%), нежели у животных, получавших низкие дозы препарата (100—300 мг/кг). D. Giralt [11] заключил, что результаты метаанализа подтвердили позитивное влияние цитиколина на уменьшение объема инфаркта при назначении дозы цитиколина от 300 до 500 мг/кг, которую можно рассматривать оптимальной в качестве нейропротектора для лечения инсульта у человека.

Приведены данные зарубежных исследований [12—15], начиная с 80-х годов, в которых подтверждена первичная эффективность цитиколина при остром мозговом инсульте. Цитиколин способен потенцировать действие других лекарственных средств при лечении острой цереброваскулярной патологии, в том числе тромболитиков,

антиагрегантов и нейротрофиков. Подчеркивается, что в последующем применение цитиколина оказалось эффективным при хронических формах нарушений мозгового кровообращения с психоорганическим синдромом и деменциях различного генеза (сосудистые, болезнь Альцгеймера). Цитиколин оказывает достоверное положительное влияние на интеллектуально-мнестические расстройства, тесно связанные с инволюционными изменениями мозга.

В 2000 г. в США было проведено первое крупномасштабное исследование цитиколина (ECCO) [16]. В исследовании приняли участие 899 пациентов с умеренным и тяжелым инсультом (NIHSS>8). На фоне применения цитиколина в дозе 2000 мг/с в течение 6 нед к концу исследования у 40% пациентов и 35%, принимавших плацебо, отмечено полное восстановление неврологических функций (NIHSS⩽1) и полное функциональное восстановление (индекс Бартел ⩾95). Первичной точкой было выбрано снижение оценки на 7 и более баллов по шкале NIHSS к концу 12-й недели. Этой точки достигли 51% пациентов, принимавших плацебо, и 52% пациентов, принимавших цитиколин. Достоверно большее число пациентов, принимавших цитиколин, имели оценку по модифицированной шкале Рэнкина не более 1 балла (26% против 20%). Также на фоне приема цитиколина отмечены значительное снижение частоты случаев нарастания симптомов инсульта по сравнению с плацебо (3% против 6% соответственно), а также более низкая частота повторных инсультов (1,8% против 2,9% соответственно), т.е. снижение риска на 62%. Последующий анализ показал, что полное восстановление функций по данным 3 шкал (достижение оценки 0—1 балл по шкале NIHSS, 0—1 балл по модифицированной шкале Рэнкина, а также индекс Бартел ⩾95 баллов) отмечено у 19% пациентов, принимавших цитиколин, и лишь у 14% пациентов, принимавших плацебо (p=0,03). Параллельно было показано, что применение цитиколина уменьшает объем инфаркта мозга по данным диффузионно-взвешенной МРТ. Пилотный проект включал 12 пациентов из первого исследования, проведенного в США. Увеличение размеров очага было отмечено у 3 из 4 пациентов, принимавших плацебо, тогда как у 7 из 8 пациентов, принимавших цитиколин, первоначальные размеры очага уменьшились [1]. Во втором исследовании динамика размеров очага оценивалась с помощью МРТ уже у 100 пациентов. В ходе третьего исследования [17] МРТ в Т2-режиме было выполнено 676 пациентам. Достоверного различия в итоговых размерах инфаркта не отмечено: итоговый средний объем очага на фоне применения цитиколина — 25 мм^3 и 31,3 мм^3 на фоне плацебо. Однако при оценке динамики объема очага, измеряемого в диффузионно-взвешенном режиме МРТ по сравнению с исходным, на фоне приема цитиколина отмечено увеличение лишь на 1,3%, тогда как на фоне плацебо — на 30,1%, из-за высокого разброса значений разница достигла порога статистической достоверности лишь при учете исходного показателя шкалы NIHSS. У 54% пациентов, получавших плацебо, и 67,5%, получавших цитиколин, отмечено снижение объема повреждения в сравнении с исходным уровнем. У лиц с корковыми очагами размером 1—120 мм^3 на фоне плацебо отмечено увеличение объема повреждения на 40,5%, тогда как на фоне применения цитиколина отмечено увеличение лишь на 7,3%. В этой же группе отмечено снижение объема очага на 47% на фоне плацебо и на 70% на фоне цитиколина по сравнению с показателями, полученными в первые сутки. Снижение объема коррелировало с клиническим улучшением. Сходные результаты были получены в других исследованиях [10—20].

Группа ученых из Испании [21] в 2002 г. дала оценку эффективности перорального применения цитиколина у пациентов с острым ишемическим инсультом на основании анализа данных всех проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических испытаний. Поиск проводился по базам данных MEDLINE, библиографических баз данных Кохрейновской библиотеки (Cochrane Library) и Ferrer Group. Индивидуальные данные пациента были извлечены из каждого исследования и объединены в один файл. Критерии включения: нейровизуализация ишемического инсульта, использование оценочных шкал инсульта NIHSS⩾8, модифицированной шкалы Рэнкина ⩽1. Выделены четыре клинических испытания с использованием различных доз перорального применения цитиколина (500, 1000 и 2000 мг). Из 1652 рандомизированных пациентов критериям включения соответствовали 1372 (из них 583 получали плацебо, 789 — цитиколин). В группе пациентов, получавших цитиколин на 3-й месяц восстановление составило 25,2%, в группе плацебо — 20,2% (p=0,0034). При дозе цитиколина в 2000 мг получено наибольшее различие с плацебо (p=0,0043), восстановление зафиксировано у 27,9% больных. Общая безопасность цитиколина была сходной с группой плацебо. Таким образом, назначение перорального цитиколина в течение первых 24 ч после появления симптомов при тяжелой и среднетяжелой степени инсульта повышает вероятность полного восстановления через 3 мес.

J. Alvarez-Sabin и соавт. [23] в своей работе приводят данные по назначению цитиколина перорально в течение 24 ч с момента проявления симптомов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Исследование проводилось в США на 1372 пациентах с оценкой состояния в 4 контрольных точках. По сравнению с группой плацебо, пациенты с ОНМК, принимавшие цитиколин, и имевшие по шкале NIHSS >8 и более баллов, чаще достигали уровня «полное выздоровление» (индекс Бартел составил 95) (плацебо — 21%, цитиколин — 33%). К сожалению, отсутствуют данные наблюдения за пациентами в более чем 6-недельный период после ОНМК, которые принимали цитиколин, и соответственно нет данных об успешном предупреждении развития постинсультных когнитивных нарушений (КН). С целью оценки протективного действия цитиколина в отношении КН ранее J. Alvarez-Sabin и соавт. проводили сравнительное исследование у больных, перенесших ОНМК (n=172), в период от 24 ч от начала заболевания, до 6 и 12 мес [22, 24]. Через 6 и 12 мес получены достоверные различия, подтверждающие успешное воздействие цитиколина на развитие КН по сравнению с группой плацебо (n=175). Через 6 мес были получены положительные результаты в отношении восстановления внимания (47% — цитиколин против 34% — плацебо), временнóй ориентации (29% — цитиколин против 20% — плацебо), через 12 мес — внимания (48% — цитиколин против 31% — плацебо), временнóй ориентации (25% — цитиколин против 15% — плацебо) [23].

В ряде исследований [25—27] продемонстрировано нейропротективное действие цитиколина в остром и раннем восстановительном периодах инсульта, сопровожда-

ющемся КН. Н.В. Шахпароновой и соавт. [28] проведено исследование оценки эффективности цитиколина в восстановительном периоде ишемического инсульта у больных с КН. В исследование были включены 33 пациента, перенесших ишемический инсульт в возрасте 46—82 лет с легкими или умеренными КН (расстройство памяти, внимания и мышления). По степени тяжести КН больные были разделены на две группы: в 1-й (n=22) с умеренными КН, цитиколин назначали по 1000 мг/с в/в капельно в течение 10 дней; во 2-й (n=11) с более легкими КН, цитиколин вводили по 500 мг/с в/в капельно в течение 10 дней. На фоне приема цитиколина получена положительная динамика КН. Улучшение когнитивных функций в более выраженной степени отмечено в группе, получавшей цитиколин в дозе 1000 мг/с. Побочных явлений при назначении цитиколина зафиксировано не было. Таким образом, исследование показало эффективность и безопасность применения цитиколина в восстановительном периоде у больных с постинсультными КН [30].

В обзорных статьях приведены данные оптимального режима дозирования по результатам клинических испытаний препарата [1, 29—32]: цитиколин, вводимый в дозе 1000 мг/с на протяжении 8 нед, ускорял регресс гемиплегии; в/в введение препарата в дозе 750 мг/с в течение 10 дней, начиная с первых 48 ч после появления симптомов инсульта, способствовало восстановлению двигательных и когнитивных функций; при в/в введении 1 г в течение 14 дней было отмечено более быстрое восстановление сознания, значительное улучшение общего состояния и функционального статуса. Установлено, что относительно высокий функциональный статус был достигнут у 61,3% принимавших цитиколин в дозе 500 мг/с; у 39,4% принимавших цитиколин в дозе 1000 мг/с, и у 52,3% больных, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/с. Степень улучшения в группах принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг сопоставима.

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат цитиколина рекогнан[1]. Рекогнан (цитиколин) выпускается в 2 формах: как раствор для внутримышечного и внутривенного введения 500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл, и как раствор для приема внутрь 100 мг/мл в виде флакона с пипеткой по 30 мг препарата; и пакетики по 10 мг препарата. В острый период ишемического инсульта рекогнан (инъекционная форма) назначают по схеме: 1000 мг каждые 12 ч с первых суток после постановки диагноза; через 3—5 дней после начала лечения, при сохранности функции глотания, возможен переход на пероральную форму препарата. Длительность лечения не менее 6 нед. Схема назначения рекогнана (раствор для приема внутрь): перед применением препарат разводится в $^1/_2$ стакана воды, по 500—2000 мг в день (5—10 мл 1—2 раза в день или 1 пакетик (1000 мг) 1—2 раза в день). Дозировка и длительность назначения зависит от тяжести состояния больного. При назначении препарата пожилым пациентам коррекции схемы лечения не требуется.

В 2015 г. на базе специализированных нейрохирургических отделений проведено сравнительное исследование, целью которого было подтвердить эффективность рекогнана по сравнению с оригинальным цитиколином по способности снижать когнитивный дефицит у пациентов с диагностированным ушибом головного мозга легкой степени [33]. Диагноз «ушиб головного мозга» подтверждался клиническими данными и результатами спирально-компьютерной и магнитно-резонансной томографий. Обследовали 147 пациентов, из них 74 получали рекогнан и 73 — цераксон. Рекогнан применялся в два этапа: на 1-м этапе (1—5-й дни) препарат вводился внутривенно утром и вечером по 1000 мг/4 мл; на 2-м этапе (с 6-го по 42-й день) раствор препарата в концентрации 100 мг/мл принимался внутрь утром и вечером. Анализ эффективности проводился у всех рандомизированных пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, предоставивших исходные оценки эффективности (по краткой шкале психического статуса — MMSE) и хотя бы одну оценку после начала терапии. За весь период было 11 визитов. Длительность лечения и схема наблюдения: скрининг — 1 сут; лечение — 42 дня (6 нед); наблюдение — 21 сут; завершение — 1 сут. При сравнении средних значений общего балла по шкале MMSE при первом и заключительном визитах статистически достоверных различий не получено. В ходе исследования зарегистрировано 40 нежелательных явлений, из которых 24% в группе принимавших рекогнан и 29% в группе принимавших цераксон. Достоверных различий по числу нежелательных явлений между группами выявлено не было (p=0,58). Таким образом, можно сделать вывод, что терапевтическая эффективность рекогнана эквивалентна оригинальному цитиколину (цераксону).

Таким образом, в ряде проведенных исследований была показана высокая эффективность цитиколина в терапии ОНМК и в восстановительном периоде посттравматического воздействия, в профилактике и терапии умеренных КН сосудистого генеза, в предупреждении увеличения размеров пенумбры.

Оптимальные дозы цитиколина: 1000 мг (внутривенно), затем возможен переход на внутримышечное введение в дозе 1000—2000 мг/с в течение 10—15 дней, а также на пероральное применение. Длительность нейропротекции может достигать 6 мес и более — до 12 мес. Оптимальный режим дозирования при ОНМК: 300—500 мг/с в течение 15 дней. Введение внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора цитиколина в дозе 500—1000 мг/с на протяжении 8 нед, начиная с первых 24—48 ч после появления симптомов инсульта. У больных с церебральным инсультом на догоспитальном этапе целесообразно применение цитиколина в дозе 1000 мг.

[1]Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003259 от 20.10.15 и ЛП-003212 от 22.09.15.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Применение цитиколина в лечении инсульта. *РМЖ*. 2008;16(26):1772-1778.
2. Парфенов В.А. Цитиколин в лечении цереброваскулярных заболеваний. *Лечащий врач*. 2007;8:72-74.
3. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011;52(suppl 2):1-62.
4. Plataras C, Taskiris S, Angelogianni P. Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na+/K+-ATPase in adult rats. *Clin Biochem*. 2000;33:351-357.

doi: 10.1016/s0009-9120(00)00084-9.

5. Davalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009—2010. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):36-39.

doi: 10.1161/strokeaha.110.605568.

6. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008;5:167-177.

7. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke current pharmacological and mechanical approaches. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):16-19.

doi:10.1161/strokeaha.110.598763.

8. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, Sánchez V, Fernández-Tomé P, Leza JC, Lorenzo P, Secades JJ, Lozano R, Dávalos A, Castillo J, Lizasoain I. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):336-345.

doi:10.1016/j.nbd.2004.10.006.

9. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo J, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, Castillo J, Moro MA, Lizasoain I. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007;(26):105-111.

doi:10.1016/j.nbd.2006.12.005.

10. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):33-35.

doi:10.1161/strokeaha.110.597435.

11. Giralt D, García-Bonilla L, Campos M, Sosti V, Rosell A, Montaner J. Selecting the optimal dose of citicoline treatment in animal models of focal cerebral ischemia through a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(suppl 2):165.

12. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res.* 1996;18(6):570-574.

doi:10.1016/0028-3908(96)84640-5.

13. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology. 1997*;49:671-678.

doi:10.1212/wnl.49.3.671.

14. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LAA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:2592-2597.

doi:10.1161/01.str.30.12.2592.

15. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, Kutsuzawa T, Kameyama M, Omae T, Fujishima M, Sakuma A. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke.* 1988;19:211-216.

doi:10.1161/01.str.19.2.211.

16 . Gammans RE, Sherman DG. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: final results. 25th International Stroke Conference, New Orleans (USA). 2000.

17. Warach SJ, Sabounjian LA. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Effects on infarct volumes measured by MRI. 25th International Stroke Conference, New Orleans (USA). 2000.

18. Baskaya MK, Dogan A, Rao AM, Dempsey RJ. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2000;92(3):448-452.

doi:10.3171/jns.2000.92.3.0448.

19. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem.* 2002;80:12-23.

doi:10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.

20. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDPcholine) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res.* 2005;30:15-23.

doi: 10.1007/s11064-004-9681-8/

21. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, López S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke.* 2002;33:2850-2857.

doi: 10.1161/01.str.0000038691.03334.71/

22. Davalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349-257.

doi: 10.1016/s0140-6736(12)60813-7.

23. Alvarez-Sabin J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):40-43.

doi: 10.1161/strokeaha.110.606509/

24. Chamorro A, Roman GC. Proceedings of recent developments and future directions in stroke management and prevention symposium. *Stroke.* 2011;42(suppl 1):1-2.

doi:10.1161/strokeaha.110.608802.

25. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D. Cholinergic precursorsin the treatment of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci.* 2007;257:264-269.

doi: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

26. Lee H, Kang J, Kim Y. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol.* 2009;(5):33-38.

doi: 10.3988/jcn.2009.5.1.33.

27. Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1421-1429.

doi: 10.2147/cia.s87886.

28. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия цераксоном. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3:56-60.

29. Шетова И.М., Шамалов Н.А., Боцина А.Ю. Использование цитиколина в остром периоде церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109:12(2):51-54.

30. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии. *Практикующий врач сегодня.* 2012;3:39-44.

31. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды? *РМЖ.* 2010;18(26):1521-1526.

32. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта. *РМЖ.* 2010;18(8):441-445.

33. Скоромец Т.А. Современная терапия когнитивного дефицита при острых мозговых поражениях. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2015;4(52):117-121.