

Эффективность препарата рекогнан у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

В.В. МАШИН*, Л.А. БЕЛОВА, Е.М. ДУДИКОВ, Т.М. БЕРГЕЛЬСОН, В.А. ЛАНКОВ, К.А. ЗАКУРАЕВА

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России, Ульяновск, Россия.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения препарата рекогнан у пациентов с острым ишемическим инсультом (ИИ). **Материал и методы.** Обследовано 79 больных в остром периоде ИИ в возрасте от 30 до 80 лет. Всем пациентам назначался рекогнан (цитиколин) по 1000 мг/сут в течение 15 сут. Оценивались эффективность восстановления когнитивных функций (шкала MMSE), уровень сознания (шкала комы Глазго), выраженность очаговой неврологической симптоматики (шкала NIHSS) и степень функционального восстановления (шкала Ренкина, индекс Бартел и индекс мобильности Ривермид). **Результаты.** На фоне лечения рекогнаном наблюдалось снижение уровня когнитивных нарушений, улучшение памяти, регресс неврологической симптоматики и повышение двигательной активности. Применение в комплексной терапии больных с ИИ рекогнана по 1000 мг/сут в течение 15 сут способствует снижению выраженности когнитивных нарушений, неврологической симптоматики и улучшает процессы восстановления двигательной активности.

Ключевые слова: рекогнан, цитиколин, когнитивные нарушения, острый ишемический инсульт, двигательная активность.

The efficacy of recognan in the early stage of ischemic stroke

V.V. MASHIN, L.A. BELOVA, E.M. DUDIKOV, T.M. BERGELSON, V.A. LANKOV, K.A. ZAKURAEVA

The Ulyanovsk state university, department of neurology, neurosurgery, physiotherapy and physical therapy, Ulyanovsk, Russia.

Objective. To assess the efficacy and safety of recognan in patients with acute ischemic stroke (IS). **Material and methods.** Seventy-nine patients, aged from 30 to 80 years, were examined in the early stage of IS. All patients received recognan (citicoline) in dose of 1000 mg/daily during 15 days. The recovery of cognitive functions (MMSE), level of consciousness (Glasgow Coma Scale), severity of focal neurological deficit (NIHSS) and functional recovery (Rankin scale, Barthel index, Rivermead Mobility Index) were assessed. **Results and conclusion.** A decrease of cognitive impairment, improvement of memory, regression of neurological symptoms and increase in the motor activity were observed. Recognan used in dose of 1000 mg/daily during 15 days in the complex treatment of patients with IS promotes the recovery of cognitive function, reduces neurological symptoms and improves the recovery of motor activity.

Keywords: recognan, citicoline, cognitive impairment, acute ischemic stroke, motor activity.

Цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных причин инвалидизации и социальной дезадаптации взрослого населения [1, 2]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза острой и хронической цереброваскулярной патологии, подробно изучены этапы патологического ишемического каскада. С учетом новых данных разрабатываются терапевтические методы защиты головного мозга от таких патофизиологических процессов, как ионный дисбаланс, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление и апоптоз [3].

Эксайтотоксичность — патологический процесс, при котором нейроны повреждаются вследствие чрезмерной стимуляции глутаматом. При инсульте глутамат оказывает пагубное влияние от первых минут до нескольких часов. Патологическая гиперактивация NMDA-рецепторов повышает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и активацию молекул с низкой аффин-

ностью к Ca^{2+} , в частности μ -кальпаина. Неконтролируемая и неселективная протеолитическая активность приводит к клеточной гибели. [4].

В то же время глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге, ответственным за реализацию ряда физиологических реакций, обеспечение различных видов памяти и процессов, связанных с обучением. NMDA-рецепторы представляют «медленный» подтип глутаматных рецепторов. В физиологических условиях их активация определяет развитие феномена долгосрочной потенциации, связанного с реализацией функции нейропластичности. Спустя 48–72 ч от начала инсульта глутамат становится главным индуктором процессов репарации нервной ткани. Длительная активация NMDA-рецепторов является ключевой для поддержания жизнедеятельности клетки и достигается посредством регуляции механизмов нейротрофики и нейропластичности через кальцийопосредованные системы

протеолитических ферментов. В норме синаптическая активность NMDA-рецепторов ответственна за минимальное попадание Ca^{2+} в клетку, что необходимо для реализации процессов нейропластичности [5, 6]. Таким образом, активация NMDA-рецепторов оказывает положительное влияние на процессы нейропротекции и нейропластичности (при физиологически нормальной активации) и негативные (при гиперактивации) — путем усиления эксайтотоксичности при инсульте, травме головного мозга, нейродегенеративных заболеваниях.

Классической стратегией нейропротективной терапии является подавление патофизиологических механизмов. С этой целью используются препараты, купирующие эти патофизиологические процессы. Рациональность данной стратегии основана на предположении о пагубности любого патофизиологического процесса, однако клинические результаты нейропротективной терапии не всегда удовлетворительны. В связи с этим для достижения наибольшей эффективности стимуляции двух последовательных процессов (нейропротекции и нейропластичности) необходима разработка плейотропных и мультимодальных фармакологических препаратов, содержащих в своем составе молекулы, по структуре и функциям сходные с эндогенными [7].

Одним из препаратов, соответствующим этим критериям и широко применяющимся в последние годы в клинической практике, является цитиколин. Имеется многолетний опыт применения цитиколина при различных неврологических заболеваниях. Особое место занимают работы по оценке его эффективности при остром ишемическом инсульте (ИИ). Доказано влияние цитиколина на нормализацию энергетического баланса и стабилизацию клеточных мембран, что предотвращает последующее ишемическое и гипоксическое повреждение нейронов при локальной ишемии. Цитиколин является нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, нормализует работу митохондрий и способствует восстановлению работы K-Na-АТФазы. Цитиколин, являясь источником холина, участвует в синтезе ацетилхолина, стимулируя активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина.

Для более эффективного использования препарата рекогнан (цитиколин) в лечении острого ИИ необходимо оценить его терапевтические свойства и влияние на динамику снижения когнитивного дефицита при вышеуказанных заболеваниях.

Задачей настоящего исследования явилось: изучить влияние рекогнана на когнитивные функции у пациентов с острым ИИ; исследовать динамику функционального восстановления в процессе применения рекогнана при остром ИИ; оценить влияние рекогнана на клинический исход ИИ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения рекогнана у пациентов с острым ИИ.

Материал и методы

Представлен анализ результатов открытого исследования эффективности препарата рекогнан в коррекции когнитивных нарушений у пациентов в остром периоде ИИ (РЕКОРД), проведенного в 2016 г.

Обследовано 79 больных в остром периоде ИИ с подтвержденным когнитивным дефицитом: 37 (46,8%) мужчин и 42 (53,2%) женщины в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст $64,2 \pm 11,7$ года). Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, результатов КТ/МРТ-исследования, а также оценки неврологического статуса и когнитивных функций. Когнитивный дефицит подтверждался по количеству баллов по шкале оценки состояния когнитивных функций (Mini-mental state examination — MMSE): 24 балла и менее.

Все пациенты получали рекогнан («Герофарм», Россия) по 1000 мг/сут в течение 15 сут.

Критерии исключения: участие в другом клиническом исследовании, наличие противопоказаний к приему рекогнана, беременность и кормление грудью, наличие грубого двигательного или сенсорного дефицита и иных тяжелых заболеваний или состояний, которые, по мнению исследователей, могут исказить результаты наблюдательной программы и ограничивать участие пациента в исследовании, клинически значимое активное заболевание печени или АЛТ/АСТ более 3 нормативных показателей, нарушение функции почек, онкологическое заболевание, наличие у пациента психических, психологических или поведенческих нарушений, влияющих на адекватность реакций в рамках исследования, сопутствующая терапия нейропротекторами, нейротрофическими и вазоактивными средствами или другими препаратами, влияющими на мозговой метаболизм и мозговое кровообращение, сосудорасширяющими средствами, препаратами, угнетающими ЦНС (производные бензодиазепа, трициклические антидепрессанты), транзиторная ишемическая атака, неконтролируемая артериальная гипертензия (САД выше 180 мм рт.ст., ДАД выше 110 мм рт.ст.) на момент включения.

Программа являлась наблюдательной, обследование больных проводилось двукратно. Дата исходного обследования являлась моментом включения пациента в наблюдательную программу. Во время исходного обследования получали информированное согласие пациента на включение в исследование; уточняли соответствие критериям включения/исключения; выявляли информацию о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии; перенесенных заболеваний в анамнезе; проводили оценку неврологического статуса, обследование с помощью оценочных шкал.

Таким образом, 1-й визит соответствовал 1-му дню лечения, 2-й визит приходился на 15-й (± 3) день лечения. Применялись следующие методы обследования: для оценки состояния когнитивных функций — шкала MMSE, уровня сознания — шкала комы Глазго; выраженности очаговой неврологической симптоматики — шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS); степени функционального восстановления — модифицированная шкала Ренкина, индекс Бартел и индекс мобильности Ривермид. Нежелательные явления оценивали на 2-м визите, фиксировали все нежелательные явления, происходившие с пациентами от начала и до окончания лечения.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Statistica 10 («StatSoft Inc», США) с вычислением уровня значимости (p). Для распределения использовали непараметрический анализ (для сравнения групп по порядковым и количественным

признакам применяли тест Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей, Ме [25%; 75%]. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Терапия рекогнаном способствовала существенному уменьшению выраженности характерной для острого ИИ объективной и субъективной симптоматики. Результаты тестирования по шкале MMSE свидетельствовали, что в 1-й визит у обследуемых пациентов имелись выраженные когнитивные нарушения, что соответствовало 17 [11,0; 25,8] баллам. Критерием исключения при оценке результатов шкалы MMSE являлось наличие у пациента менее 15 баллов по шкале комы Глазго: 14 (18,0%) пациентов находились в состоянии оглушения, что соответствовало 13—14 баллам и 4 (5,1%) — в состоянии сопора.

В ходе лечения ко 2-му визиту произошли положительные изменения показателей когнитивных функций, которые состояли в значительном уменьшении числа пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и увеличении числа пациентов, у которых когнитивные функции либо полностью восстановились, либо выраженность их расстройств сохранилась на уровне «умеренных когнитивных нарушений», достигнув 27 [22,3; 29,0] баллов к 15-м суткам лечения ($p < 0,05$). Пациенты демонстрировали улучшение запоминания информации, концентрации внимания, отметили, что стали значительно меньше утомляться при умственной деятельности, могли сосредоточиться на обдумывании фактов и принятии решения.

На 1-м визите отмечались выраженные неврологические нарушения, которые соответствовали 8,5 [6,0; 12,8] балла по шкале NIHSS. В процессе терапии выявили значительный регресс неврологической симптоматики. Пациенты стали более активны, наблюдались восстановление глазодвигательных функций, мышечной силы, координации движений, реакции на болевые раздражения, о чем свидетельствовали данные результатов 2-го визита (15-м суткам терапии) — 3 [1,0; 5,0] балла ($p < 0,05$).

Для больных с острым ИИ, участвовавших в исследовании, было характерно наличие функциональных нарушений. По шкале Ренкина в 1-е сутки исследования имелась средняя степень нарушения дееспособности — 4 [2,3; 4,0] балла. При повторном обследовании наблюдалось расширение дееспособности до легкой степени зависимости — 2 [1,0; 2,8] балла ($p < 0,05$), которая характеризовалась отсутствием признаков инвалидности, больной был в состоянии выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой. Указанная динамика не исключала наличия у больного мышечной слабости, расстройств чувствительности, нарушений речи или других неврологических функций. Эти нарушения были выражены в незначительной степени и не вели к ограничению активности.

В соответствии с индексом Бартел, у обследованных пациентов в 1-е сутки ИИ имелась выраженная зависимость в помощи от окружающих — 50 [31,3; 70,0] баллов. При повторном обследовании на 15-е сутки после курса терапии рекогнаном зависимость пациентов снизилась до легкой степени — 90 [75,0; 100,0] баллов ($p < 0,05$). Пациенты стали уверенно чувствовать себя в социуме, самостоя-

тельно стали ухаживать за собой, стали более подвижны, вследствие чего их эмоциональный фон значительно улучшился.

По индексу мобильности Ривермид на 1-м визите были получены результаты, свидетельствующие о значительных проблемах у пациентов с передвижением — 4 [2,0; 7,0] балла. К концу терапии пациенты стали более мобильными, могли сами поворачиваться в кровати, удерживать равновесие в положении сидя, ходить по палате и даже подниматься по лестнице без дополнительной поддержки, при этом чувствуя себя эмоционально более уверенными и мотивированными на скорейшее выздоровление — 13 [8,3; 14,0] баллов ($p < 0,05$).

По результатам обследования в 1-е первые сутки ИИ с помощью шкалы комы Глазго было установлено, что 60 (76,9%) пациентов находились в ясном сознании и полностью ориентировались в пространстве и времени (15 баллов), 14 (18,0%) — в состоянии оглушения (13—14 баллов) и 4 (5,1%) — в состоянии сопора (9—12 баллов). На 15-е сутки со дня госпитализации повторное исследование пациентов по шкале комы Глазго показало, что 73 (94,0%) пациента находились в состоянии ясного сознания и полной ориентации в окружающем пространстве и времени, 5 (6,4%) — в состоянии оглушения.

Обсуждение

Адекватное лечение больного с острым ИИ имеет огромное значение, так как способно замедлить или приостановить прогрессирование заболевания [8, 9]. Как известно, неврологическая и патопсихологическая симптоматика при ИИ возникает как результат поражения вещества головного мозга с формированием зоны инфаркта [10]. Определенную роль в этих процессах играет эксайтотоксичность — патологический феномен, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток. Представляет интерес подробное рассмотрение роли феномена эксайтотоксичности в патогенезе ИИ для выбора оптимального препарата с мультимодальными свойствами. Наиболее перспективным в этом отношении в настоящее время считается рекогнан (цитиколин).

Рекогнан — препарат из группы эндогенных соединений (цитидин-5'-дифосфатхолин) является неконкурентным низкоаффинным антагонистом NMDA-рецепторов. Уникальным фармакологическим действием препарата следует считать наличие у него двойного потенциалзависимого эффекта. После блокады NMDA-рецепторов, реализуемой в состоянии покоя, и последующей их физиологической высокомошной активации природный медиатором (глутаматом) рекогнан освобождает ионный канал рецептора, делая возможным взаимодействие медиатора и рецептора. В условиях хронической патологической активации NMDA-рецепторов импульсами малой мощности, ответственными за развитие эксайтотоксичности, но недостаточными для вытеснения цитиколина из связи с рецептором, препарат продолжает блокировать ионный канал, препятствуя возбуждению рецептора. В итоге цитиколин действует как регулятор функции NMDA-рецепторов, обеспечивая сохранность их физиологической функции (в частности, как необходимого звена в функционировании когнитивной сферы), при этом «отсекая» патологическую импульсацию [11]. Можно сказать, что действие цитиколина подобно своеобразному

фильтру, поддерживающему реализацию только жизненно важных глутаматопосредованных функций, но при этом блокирующему развитие реакций эксайтотоксичности на самых ранних стадиях.

Вполне логичным является предположение, что нейропротекция рекогнаном (цитиколином), обладающим плейотропным и мультимодальным фармакологическими эффектами и являющимся аналогом эндогенного цитиколина со сходными с эндогенным молекулами структурой и функциями, патогенетически обоснована при лечении больных с острым ИИ.

Все клинические и фармакологические эффекты цитиколина обусловлены восстановлением поврежденных мембран клеток [12]. Препарат ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [13]. Цитиколлин эффективен при лечении когнитивных, чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. При ИИ цитиколлин действен в лечении таких расстройств, как ухудшение памяти, безынициативность, затруднение выполнения повседневных действий в самообслуживании. Лечение цитиколином способствует повышению уровня внимания и сознания, а также уменьшает проявления амнезии [14].

Результаты проведенного исследования показали существенное уменьшение выраженности симптоматики острого ИИ под влиянием терапии рекогнаном. Результаты тестирования по шкале MMSE свидетельствуют, что до начала лечения у обследуемых пациентов имелись тяжелые когнитивные расстройства. В ходе лечения произошли положительные изменения показателей когнитивной деятельности, которые состояли в значительном уменьшении числа пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и столь же значительном увеличении числа пациентов, у которых когнитивная продуктивность либо полностью восстановилась, либо выраженность когнитивных расстройств сохранилась на уровне «умеренные когнитивные нарушения». При оценке исходного состояния больных по шкале NIHSS была выявлена выраженная очаговая неврологическая симптоматика у большинства пациентов. В процессе терапии рекогнаном наблюдался значительный регресс неврологической симптоматики к 15-м суткам лечения.

К настоящему моменту не существует единого мнения, какая система оценки клинической картины инсульта является более точной. В ряде современных исследований для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологических нарушений, а также для

стандартизации статистического анализа применяют несколько взаимодополняющих клинических шкал. Использование системы оценки тяжести инсульта помогает своевременно принять объективные тактику и стратегию лечения. Комплексное использование полуколичественных шкал дает возможность улучшить прогнозирование исхода инсульта и реально оценить эффект проводимой терапии.

Наблюдательная программа по оценке эффективности рекогнана у пациентов с острым ИИ (РЕКОРД) предполагала использование нескольких шкал для оценки функциональных нарушений. По шкале Ренкина у пациентов имелась средняя степень нарушения дееспособности, что указывало на зависимость от постороннего ухода. При повторном обследовании после курса лечения наблюдалось улучшение дееспособности до легкой степени зависимости, которая характеризовалась отсутствием признаков инвалидности — больной в таком состоянии был способен выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой. Это нашло свое подтверждение в оценке активности повседневной жизни в соответствии с индексом Бартел. Динамика показателей свидетельствует о минимальном ограничении или сохранении неврологических функций при повторном исследовании. По индексу мобильности Ривермид в 1-е сутки были получены результаты, свидетельствующие о наличии значительных проблем с передвижением. К концу терапии индекс мобильности повысился, пациенты смогли сами поворачиваться в кровати, удерживать равновесие в положении сидя, ходить по палате и даже подниматься по лестнице без дополнительной поддержки.

Таким образом, проведенное исследование показало положительное влияние терапии рекогнаном в дозе 1000 мг/сут в течение 15 сут на состояние когнитивных функций, регресс неврологической симптоматики и расширение повседневной активности. В ходе исследования препарат продемонстрировал безопасность применения: за весь период наблюдения у больных, получавших рекогнан, не зафиксировано случаев его непереносимости, возникновения побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии, ухудшения лабораторных и электрофизиологических показателей.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рекомендовать нейропротекцию препаратом рекогнан в дозе 1000 мг/сут в течение 15 сут в составе комплексной терапии пациентов с острым ИИ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. и др. *Практическая кардионеврология*. Под ред. Суслиной З.А., Фоякина А.В. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Mashin VV i dr. *Prakticheskaya kardioneurologiya*. Pod red. Suslinoi Z.A., Fonyakina A.V. M.: IMA-PRESS; 2010. (In Russ.)].
2. Белова Л.А., Машин В.В., Сапрыгина Л.В., Кравченко М.А., Гнедовская Е.В., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я., Суслина З.А. Структура цереброваскулярной патологии в открытой популяции работоспособного населения г. Ульяновска. *Annali klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii*. 2014;4(8):4-8. [Belova LA, Mashin VV, Saprygina LV, Kravchenko MA, Gnedovskaya EV, Oshepkova EV, Varakin YuYa, Suslina ZA. Struktura zerebrovaskulyarnoi patologii v otkritoy populyazii pabotosposobnogo naseleniya g. Ulyanovska. *Annali klinicheskoi i eksperimentalnoi nevrologii*. 2014;4(8):4-8. (In Russ.)].
3. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate RII, Zhang JH. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:4863079.
4. Lee BK, Jung YS. Sustained Intracellular Acidosis Triggers the Na⁺/H⁺ Exchanger-1 Activation in Glutamate Excitotoxicity. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017 Jun 14. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.018>
5. Lloyd-Evans E. Acidic Ca²⁺ stores in neurodegeneration. *Messenger (Los Angel)*. 2016;5(1-2):37-55. <https://doi.org/10.1166/msr.2016.1054>.

6. Cisneros-Mejorado A, Gottlieb M, Ruiz A, Chara JC. Blockade and knock-out of CALHM1 channels attenuate ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;271678X17713587. <https://doi.org/10.1177/0271678X17713587>
7. Michael S. Ritsner. Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders. *Springer.* 2010;663. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8553-5>
8. Secades JJ Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(03):1-73.
9. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Эффективность Кортиксина в остром и восстановительном периодах полушарного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;10:38-42. [Belova LA, Mashin VV, Abramova VV, Proshin AN, Ovsyannikova AN. Effectivnost Korteksina v ostrom i vosstanovitelnom periodakh polusharnogo insulta. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;10:38-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611610138-42>
10. Белова Л.А., Машин В.В., Абрамова В.В., Прошин А.Н., Овсянникова А.Н. Динамика когнитивных нарушений у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах на фоне низкодозной нейропротекции препаратом Кортиксин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение Инсульт).* 2016;8(2):40-43. [Belova LA, Mashin VV, Abramova VV, Proshin AN, Ovsyannikova AN. Dinamika kognitivnykh narusheniy u bolnykh s polusharnym ishemicheskim insultom v ostrom i rannem vosstanovitelnom periodakh na fone niskodoznoi neiroprotekcii preparatom Korteksina. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Insult).* 2016;8(2):40-43. (In Russ.)].
11. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
12. Karsy M1, Brock A1, Guan J1, Taussky P1 Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurg Focus.* 2017;42(4):3. <https://doi.org/10.3171/2017.1.FOCUS16522>
13. Yuliani S, Widyarini S, Mustofa, Partadiredja G Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(3):142-148. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_028
14. Secades JJ1, Alvarez-Sabín J2, Castillo J3 Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>