

А.А. Фирсов<sup>1\*</sup>, А.А. Смирнов<sup>2</sup>, Т.А. Усанова<sup>1</sup>, С.В. Фирсова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета повышения квалификации врачей

<sup>3</sup>ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 3», г. Саранск

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

## Резюме

Данная статья в дискуссионной форме предоставляет необходимую терапевтам, а также неврологам информацию о современном взгляде на когнитивные нарушения сосудистого генеза и патогенез инсульта. Также рассмотрены аспекты эпидемиологии, факторы риска, патогенеза и лечения инсульта, в частности применения в терапии инсульта нейропротективного препарата цитиколин (Цераксон). Приведён разбор клинического случая из практики неврологов.

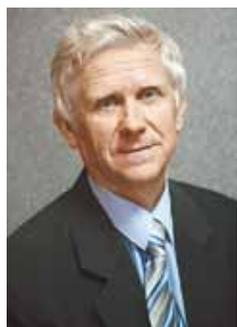
**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные расстройства, инсульт, нейропротекторная терапия, цитиколин.

## Abstract

This discussion article presents necessary information for general practitioners and neurologists concerning vascular brain disorders and post-insult conditions. Also authors discuss aspects of the epidemiology, risk factors, pathogenesis and treatment of stroke, particularly in conservative therapy of stroke, neuroprotective agent of the citicoline (Ceraxon). Case from neurologist practice is shown.

**Key words:** discirculatory encephalopathy, cognitive disorders, stroke, neuroprotective therapy, citicoline.

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия, АД — артериальное давление, ТКУЗДГ — транскраниальная ультразвуковая доплерография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛП — липопротеиды, НПНКМ — начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, ИИ — ишемический инсульт.



**Александр Арсентьевич Смирнов, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета повышения квалификации врачей НижГМА, д.м.н., профессор**

Проблема сосудистой патологии головного мозга является одной из приоритетных в клинической неврологии. Её актуальность определяется значительной распространённостью острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, приводящих к тяжёлой инвалидизации и высокой летальности. Основой сосудистых заболеваний головного мозга в большинстве случаев является патология сердца и сосудов. В старшем возрасте преобладают атеросклероз и артериальная гипертензия, в молодом кроме этого встречаются антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, васкулиты, аномалии экстра- и интракраниальных сосудов, осложнения сахарного диабета, гипотиреоза. Изуче-

ны также редкие формы ангиоэнцефалопатий: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), ретино-кохлеовестибулярная микроангиопатия — аутоиммунная эндотелиопатия мелких сосудов мозга, сетчатки и внутреннего уха.

НПНКМ и ДЭ занимают ведущее место в структуре сосудистых заболеваний головного мозга, их доля составляет около 70%. На фоне хронической цереброваскулярной патологии значительно чаще развиваются инсульты и сосудистая деменция [1].

ДЭ — прогрессирующая дисфункция головного мозга, развивающаяся вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях хронической недостаточности кровоснабжения мозга или в связи с острыми повторными эпизодами церебральной дисциркуляции. Как показали исследования, ДЭ является гетерогенной по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, по данным нейровизуализации. Распространённость ДЭ составляет 70–100 случаев на 1000 населения [2]. В

\*Контакты. E-mail: afirs67@mail.ru. Телефон: (905) 009-12-30

основе клинических проявлений начальной стадии ДЭ лежит феномен «разобщения» — нарушение связей между подкорковыми структурами и лобной корой, что приводит к расстройству регуляции произвольной деятельности. Ключевыми проявлениями, отличающими НПНКМ от начальной стадии ДЭ, следует считать отсутствие объективных нарушений памяти и внимания, хотя эти симптомы фигурируют в критериях постановки диагноза НПНКМ. Первыми признаками церебральной сосудистой дисфункции являются расстройства функции памяти и внимания наряду с эмоциональными и вегетативными нарушениями. Своевременное лечение больных с начальными формами сосудистой патологии направлено на оптимизацию нейропластичности [2]. Нейропластичность — способность нервной системы изменять свои функции и структуры под влиянием повреждающего фактора или тренировки посредством нейрональных перестроек, изменения нейрональных связей и глиальных элементов. Нейропротекторы повышают усвоение глюкозы и кислорода, улучшают окислительный метаболизм, стимулируют продукцию АТФ, уменьшают активность свободно-радикального окисления.



**Анатолий Алексеевич Фирсов, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва, к.м.н.**

За последние годы достигнуты большие успехи в диагностике, профилактике и лечении острых нарушений мозгового кровообращения. Но в то же время инсульт остается одной из наиболее частых причин смертности населения во всём мире, причиняя огромный социально-экономический ущерб. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн человек, что составило 30% всех глобальных случаев смерти. Из этих случаев смерти, 7,3 млн случаев произошло в результате ишемической болезни сердца, а 6,2 млн — от инсульта. Большое количество нарушений мозгового кровообращения регистрируется в странах с низким и средним уровнем дохода: на них приходится более 80% случаев смерти от ССЗ, распределённых почти равномерно между мужчинами и женщинами. В 2030 г. от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, погибнет около 23,6 млн человек. По прогнозам, эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти, потребуют огромных организационных усилий и финансовых затрат на лечение и реабилитацию пациентов [3, 7, 20, 26].

Инсульт характеризуется внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/

или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 ч или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии. Если неврологическая симптоматика регрессирует в течение первых 24 ч, патологическое состояние определяют как транзиторную ишемическую атаку.

В индустриально развитых странах инсульт занимает третье место среди причин смерти после ишемической болезни сердца и злокачественных новообразований. В Европе смертность от инсульта колеблется в пределах от 64 до 274 на 100 000 жителей в год. В мегаполисах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки. По данным регистра инсульта (В.И. Скворцова и соавт., 2009), в РФ заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составляет  $3,48 \pm 0,21$ , смертность от инсульта —  $1,17 \pm 0,06$  на 1000 населения в год [5, 8].

### Основные факторы риска инсульта

1. Немодифицируемые:
  - возраст (старше 50 лет);
  - наследственная предрасположенность;
  - пол.
2. Модифицируемые:
  - артериальная гипертония;
  - курение;
  - употребление алкоголя;
  - дислипидемия;
  - мерцательная аритмия и другие заболевания сердца;
  - факторы образа жизни (избыточный вес, отсутствие физической активности, нарушение питания и факторы стресса);
  - сахарный диабет;
  - предшествующие транзиторные ишемические атаки и инсульт;
  - применение оральных контрацептивов.

В патогенезе ИИ играет роль ряд факторов:

- 1) нарушение нервной регуляции сосудов, приводящее к возникновению стойкого спазма, пареза или паралича внутримозговых артерий и артериол;
- 2) морфологические изменения сосудов, обуславливающие уменьшение проходимости артерий, снабжающих кровью головной мозг: окклюзирующие поражения магистральных и мозговых сосудов, аномалии крупных сосудов мозга, нарушения формы и конфигурации сосудов;
- 3) закупорка сосуда эмболом (из сердца или атероматозных бляшек магистральных сосудов головы);
- 4) недостаточность коллатерального кровообращения;
- 5) расстройства общей гемодинамики;

б) изменение биохимических свойств крови (повышение вязкости, адгезии и агрегации форменных элементов крови и нарушение окислительно-восстановительных процессов, накопление недоокисленных продуктов обмена, нарушение содержания электролитов).

При геморрагическом инсульте запускается целый каскад биохимических реакций, ведущих в первые 2-е суток к развитию вазогенного отека мозга (острый период). На 3-и сутки развивается отсроченный ангиоспазм, который приводит к развитию некротической ангиопатии и кальциевой смерти клетки. Возможен вариант развития геморрагий путём диапедезного кровотечения — вследствие длительного спазма сосуда, замедления в нём кровотока и последующего его стойкого расширения. При этом возникает нарушение функционирования эндотелия, повышается проницаемость стенки сосуда, выпотевание из него плазмы и элементов крови в окружающие ткани. Мелкие кровоизлияния, сливаясь, образуют различные по размеру геморрагические очаги [3, 5, 8, 9].

## А.А. Смирнов

Основные лечебные мероприятия при ДЭ складываются из следующих составляющих: базисная терапия, терапия периода декомпенсации, поддерживающая терапия. Базисная терапия направлена на стабилизацию течения основного сосудистого заболевания. Терапия периода декомпенсации направлена на максимально возможный регресс возникших неврологических, нейропсихологических и психопатологических нарушений. Поддерживающая (превентивная) терапия проводится с целью предупреждения или замедления прогрессирования заболевания.

Особое внимание следует уделить нейропротекторам. Академик Е.И. Гусев и соавт. (2003) выделяют следующие классы нейропротекторов: препараты с полимодальным действием (парацетам, церебролизин, кортексин); с антихолинэстеразным и холинергическим действием (ипидакрин, холина альфосцерат, цитиколин); с антиоксидантным действием (янтарная кислота, идебенон); препараты вазоактивного действия (кавинтон, пентоксифиллин и др.) [4, 23]. Среди обширной группы нейропротекторов, улучшающих когнитивные функции, выделяется препарат Цераксон (цитиколин). Цитиколин является эндогенным нуклеотидом, предшественником холина, который в организме превращается в холин и обеспечивает поддержку, восстановление и синтез *de novo* фосфолипидов клеточных мембран, в том числе мембран нейронов. Цитиколин также модулирует нейромедиаторный обмен, улучшая холинэргическую трансмиссию и тем самым положительно влияя на мнестические функции.

В один из последних обзоров Cochrane включена информация о 14 исследованиях 1051 пациента с

сосудистыми когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией. Авторы обзора указывают, что имеется ряд данных о позитивном влиянии цитиколина на память, поведение и общее функционирование. В этих исследованиях лечение продолжалось от 20-ти дней до 12-ти месяцев. Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных, имеющих когнитивные расстройства [26].

## А.А. Фирсов

В настоящее время существует два важных направления лечения ишемического повреждения мозга. Первое направление подразумевает восстановление проходимости повреждённой артерии с помощью тромболитика — введения рекомбинантного активатора плазминогена в первые 4,5 ч после появления симптомов ИИ. Однако широкому применению тромболитика препятствуют жёсткие временные рамки и высокий риск осложнений. Второе направление представляет собой нейропротективную терапию, которую можно и нужно проводить во всех случаях ишемического повреждения мозга. Более того, нейропротективная терапия позволяет увеличить временное окно для проведения тромболитической терапии [6, 10, 12]. Преимуществом нейропротективной терапии является её относительная «независимость» от временных рамок и доступности методов нейровизуализации, что позволяет начинать лечение при первой же возможности. Действие нейропротективных препаратов нацелено на различные звенья ишемического каскада.

Одним из препаратов, эффективность и безопасность которого была доказана в крупных контролируемых исследованиях, является цитиколин (Цераксон). Цитиколин — природный эндогенный мононуклеотид (цитидин-5-дифосфохолин), участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки. К тому, что уже сказал коллега о механизме действия цитиколина, я добавлю, что препарат оказывает мультимодальное нейропротективное действие: восстанавливает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы клеточной мембраны, снижает активность фосфолипазы А2 и участвует в синтезе фосфатидилхолина, т.е. оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект. Кроме того, цитиколин ингибирует глутаматиндуцированный апоптоз и потенцирует механизмы нейропластичности [11]. Таким образом, цитиколин обеспечивает защиту и восстановление повреждённых клеточных мембран. Безопасность препарата была продемонстрирована в исследованиях на животных [23]. Эффективность цитиколина была доказана экспериментально: в исследовании транзиторной ишемии у крыс отмечалось уменьшение размера инфаркта, а также тенденция к уменьшению выраженности отёка мозга и смертности [22]. Кроме того, в эксперименте цитиколин

оказывал благоприятный эффект при реперфузионном повреждении мозговой ткани, что было показано с помощью уменьшения размера инфаркта у крыс при применении цитиколина в комбинации с тромболитической терапией [13].

Цитиколин является одним из немногих нейропротекторных препаратов с доказанной клинической эффективностью. Уже в первых контролируемых исследованиях на небольших группах пациентов с острым ИИ была продемонстрирована эффективность цитиколина при применении в дозах 750–1000 мг/сут в/в на протяжении 10–14-ти дней [20, 24]. Дальнейшее подтверждение эффективности и безопасности цитиколина при остром ИИ проводилось в 3-х многоцентровых двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [14–16]. Препарат применялся внутрь, начиная с первых суток заболевания, в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6-ти недель. Значимые различия между группами цитиколина и плацебо по восстановлению неврологического дефицита и повседневной активности были выявлены только в первом исследовании. В 2-х других исследованиях отмечалось улучшение исхода заболевания в подгруппах пациентов с умеренным и тяжёлым инсультом. Подтверждение эффективности препарата было получено и при анализе данных нейровизуализации: отмечалось уменьшение размера инфаркта по результатам МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения в группе цитиколина [25].

В 2002 г. было проведено два метаанализа объединённых данных исследований цитиколина [17, 21]. В первый из них были включены данные 1372 пациентов. Цитиколин применялся внутрь, начиная с первых суток заболевания, в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут. Полное восстановление достигалось у 25,2% пациентов в группе цитиколина и у 20,2% пациентов в группе плацебо ( $p = 0,0043$ ), причём наиболее эффективной оказалась терапия цитиколином в дозе 2000 мг (полное восстановление при этом отмечалось у 27,9% пациентов). Смертность в группе цитиколина и плацебо не отличалась, частота нежелательных явлений в обеих группах также была сравнимой. Таким образом, лечение цитиколином, начатое в первые 24 ч от момента развития ИИ и проводившееся на протяжении 6-ти недель, улучшало вероятность полного восстановления через 3 месяца у пациентов с умеренным и тяжёлым неврологическим дефицитом.

## А.А. Смирнов

В настоящее время цитиколин как рецептурный препарат продается более чем в 50-ти странах мира на 6-ти континентах, включая Европу (Испания, Франция, Россия), Америку (Мексика, Бразилия, Аргентина), Африку и Средний Восток (Алжир, Иорда-

ния, Ирак) и Азию (Япония, Китай, Южная Корея). С 2004 г. препарат используется в США. Препарат оказался способным улучшать память, способность к обучению и поведение, благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни. Наилучший эффект цитиколина достигался при назначении дозы 600 мг/сут с продолжительностью курса лечения от 20-ти дней до 2-х месяцев [21].

Кроме эффективности и безопасности препарата, обязательно нужно учитывать такой фактор, как комплаенс. Достаточно обширный клинический опыт применения цитиколина нами и нашими коллегами свидетельствует об отсутствии случаев отказа от лечения в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов, что свидетельствует о высокой степени комплаентности. Формы выпуска Цераксона (цитиколина): ампулы 500 мг (4 мл) № 5, ампулы 1000 мг (4 мл) № 5 для внутривенного и внутримышечного введения, курс 5–10 введений с последующим переходом на пероральный приём. Флаконы с раствором для приёма внутрь 30 мл (1 мл раствора содержит 100 мг цитиколина натрия) с дозировочным шприцом, применяется с небольшим количеством жидкости по 2–3 мл (200–300 мг) 3 раза в сутки в течение 45 дней.

## А.А. Фирсов

В течение многих лет инсульт занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в мире. В настоящее время детально изучены этиологические факторы и патогенез инсульта, стали доступны передовые методы диагностики, позволяющие уже в первые минуты от начала заболевания не только получить подробную информацию о локализации и размерах очага, но и оценить жизнеспособность нейронов в зоне повреждения мозга. Цитиколин — один из наиболее изученных нейропротекторных препаратов, в отношении которого накоплен большой опыт клинического применения у пациентов различного возраста и с различной церебральной патологией. Он обладает благоприятным профилем безопасности, а также доказанной в крупных контролируемых исследованиях клинической эффективностью при лечении пациентов с ИИ. Учитывая безопасность применения цитиколина в первые часы умеренного и тяжёлого геморрагического инсульта, препарат может применяться уже на догоспитальном этапе в отсутствие данных нейровизуализации. Помимо улучшения функционального исхода заболевания, т.е. снижения степени инвалидизации пациентов, применение цитиколина позволяет уменьшить затраты на лечение больных инсультом.

Таким образом, цитиколин (Цераксон) представляет собой препарат, дающий реальную и доступную

возможность повлиять на исход инсульта, причём наиболее эффективным такое вмешательство является у пациентов с умеренным или тяжёлым инсультом. Исходя из данных клинических исследований, наибольшую эффективность препарат демонстрирует при применении в дозе 2000 мг/сут внутрь или при в/в введении. Длительность лечения должна составлять не менее 6-ти недель.

#### Пример из практики

*Больная В., 53 года, бухгалтер. Поступила в неврологическое отделение с жалобами на головные боли, усиливающиеся при умственной нагрузке, повышении АД; утомляемость, немотивированная плаксивость; снижение памяти на текущие события, рассеянность; плохое засыпание. Больна в течение 3-х лет, лечилась амбулаторно с кратковременным эффектом. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, хронический бескаменный холецистит. Менопауза с 45-ти лет. Мать пациентки страдала ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.*

*Объективно: общее состояние удовлетворительное, повышенного питания. Ранние инволютивные изменения кожных покровов, ксантомы. АД 160/90 мм рт. ст., ЧСС 82 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. В неврологическом статусе: слабость конвергенции глазных яблок, асимметрия мимической мускулатуры, снижение роговых рефлексов, выраженная эмоциональная и вегетативная лабильность, снижение объёма запоминания, симптомы Маринеску–Радовичи, Трёмнера с двух сторон, неустойчивость в положении Ромберга, тремор пальцев рук, болезненность шейных вегетативных точек. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, с ног – снижены, симметричны; чувствительных расстройств нет. Тест MMSE – 26 баллов, циферблатный тест – 9 баллов.*

*На глазном дне – ангиопатия сетчатки; на флюорограмме грудной клетки – уплотнение аорты; на ЭКГ – регулярный синусовый ритм, гипертрофия и нарушения реполяризации миокарда левого желудочка. ТКУЗДГ – стенозирование правой общей сонной артерии на 40%, эмболодетекция – единичные микроэмболические сигналы в час. МРТ головного мозга – умеренное расширение конвекситальных борозд в лобных областях. Глюкоза крови – 5,6 ммоль/л. Общий холестерин – 7,0 ммоль/л, бета-ЛП – 6,4 ммоль/л, триглицериды – 2,5 ммоль/л, альфа-ЛП – 0,8 ммоль/л. Диагноз: дисциркуляторная гипертоническая энцефалопатия I стадии с умеренным астеническим синдромом и лёгкими когнитивными нарушениями, прогрессивный тип течения, стадия декомпенсации.*

*Проведённое лечение: периндоприл 4 мг в день, Цераксон 1 г внутривенно капельно № 10, затем 2 мл внутрь 3 раза в день в течение 2-х недель в стационаре, затем амбулаторно в течение 2-х месяцев; мелатонин 3 мг на ночь 2 недели, Адаптол 500 мг 3 раза в день в течение*

# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>

Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР- 000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.  
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.  
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002237-07-220910 для инъекционных форм. ООО "Тайва Фармацевтикалс", РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.lyomed.ru. Дата выпуска рекламы: апрель 2013. Реклама



месяца. Отмечалось улучшение, при выписке жалоб не предъявляла. Значительно улучшилась память, восстановилось активное внимание. АД 130/80 мм рт. ст. Тест MMSE – 30 баллов, циферблатный тест – 10 баллов. УЗДГ-мониторирование не выявило микроэмболических сигналов. Пациентка вернулась к прежней работе.

При назначении медикаментозной терапии больным ДЭ старше 70 лет необходимо учитывать возрастные изменения фармакодинамики и фармакокинетики большинства лекарственных средств, усиливающие побочные действия. К ним относятся нарушения функции всасывания, скорости распределения лекарств, метаболизма и выведения их из организма. С учётом этого начальные дозы лекарственных средств необходимо уменьшать на 50%. Необходимы активные совместные действия кардиологов, неврологов, терапевтов, врачей общей практики для проведения ранних превентивных мероприятий при сосудистых когнитивных нарушениях.



**Список литературы**

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
2. Густов А.В., Кононова С.В., Копишинская С.В. Современная фармакотерапия в неврологии // Справочник. Н. Новгород: изд-во Ремедиум Приволжье, 2012. С. 49, 56–57.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.:Медпресс-информ, 2008.
5. Парфёнов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012.
6. Румянцева С.А., Силина Е.В., Корюкова И.В. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга // Атмосфера: нервные болезни. 2008. № 2. С. 1–6.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // Анналы клинич. и эксперим. неврологии. 2007. Т. 1, № 2. С. 22–28.
8. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
9. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. 2001. № 1. С. 21–33.
10. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А. и др. Современный взгляд на патогенез и интенсивную терапию острой церебральной ишемии // Архивъ внутренней медицины. 2012. № 3(5). С. 29–33.
11. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. 2005. Vol. 30. № 1. P. 15–23.
12. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. 2002. Vol. 80. № 1. P. 12–23.
13. Alonso de Lecinana M., Gutierrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J. Neurol. Sci. 2006. Vol. 247. № 2. P. 121–129.
14. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke. 1999. Vol. 30. P. 1464–1471.
15. Bolland K., Whitehead J., Cobo E., Secades J.J. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline // Pharm Stat. 2009 Apr–Jun. Vol. 8. № 2. P. 136–49.
16. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology. 1997 Sep. Vol. 49. № 3. P. 671–8.
17. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. 2001 Nov 13. Vol. 57. № 9. P. 1595–602.
18. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1999 Dec. Vol. 30. № 12. P. 2592–7.
19. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. Stroke 2002;33;2850-2857.
20. Feigin V., Lawes C.M.M., Bennett D.A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. P. 355–369.
21. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD000269.
22. Goas J.Y., Bastard, J., Missoune A. Bilan a 90 jours du traitement des accidents vasculaires par la CDP-choline. Symposium International: Paris, 1980.
23. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. European Stroke Organization, 2008.
24. Hachinski V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach. Stroke 2007. Vol. 38. P. 1396.
25. Leary M.C., Saver J.L. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate // Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 16. P. 280–85
26. Saver J.L., Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. Stroke 2002. Vol. 33. P. 353.
27. Schabitz W. R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia // J. Neurol. Sci. 1996. Vol. 138. P. 21–25.
28. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006 Sep; 28 Suppl B:1–56.
29. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. Stroke. 1988 Feb. Vol. 19. № 2. P. 211–6.
30. Warach S., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators // Ann Neurol. 2000 Nov. Vol. 48. № 5. P. 713–22.
31. Warlow C. et al. Stroke: practical management – 3rd ed., 2008.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании Takeda.