

Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта

Е.А.Кольцова[✉], Е.А.Петрова, Л.В.Стаховская

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]koltsovaevgenia@rambler.ru

Обзор посвящен применению препарата цитиколин в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с острым ишемическим инсультом. Приведены результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований влияния цитиколина на ишемию и гипоксию мозга. Освещены основные фармакологические свойства цитиколина, обладающего комплексным нейропротекторным действием. Приводятся данные о новейших многоцентровых плацебо-контролируемых испытаниях препарата при остром инсульте. Обсуждаются базисные принципы успешной нейрореабилитации при инсульте – раннее начало, непрерывность, преемственность, мультидисциплинарный организационный подход, комбинирование реабилитационных мероприятий и медикаментозной поддержки нейропластичности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротекция, репаративная терапия, цитиколин, реабилитация.

Для цитирования: Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Стаховская Л.В. Использование цитиколина у пациентов с нарушением двигательных функций после инсульта. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.41-44

Review

The use of citicoline in patients with impaired motor function after a stroke

Е.А.Koltsova[✉], Е.А.Petrova, L.V.Stakhovskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]koltsovaevgenia@rambler.ru

Abstract

The review is devoted to the use of the drug citicoline in a complex of therapeutic and rehabilitation measures in patients with acute ischemic stroke. The results of numerous experimental and clinical studies of the effect of citicoline on ischemia and brain hypoxia are also presented. The main pharmacological properties of citicoline, which has a complex neuroprotective effect, are described, just as the data on the newest multicenter placebo-controlled trials of the drug in acute stroke, that is also presented. The basic principles of successful neurorehabilitation after a stroke – early onset, continuity, continuity, multidisciplinary organizational approach, combination of rehabilitation measures and drug support of neuroplasticity are discussed as well.

Key words: ischemic stroke, neuroprotection, reparative therapy, citicoline, rehabilitation.

For citation: Koltsova E.A., Petrova E.A., Stakhovskaya L.V. The use of citicoline in patients with impaired motor function after a stroke. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 41–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.41-44

Совершенствование оказания помощи в период постинсультной реабилитации является одной из наиболее актуальных научно-практических задач современной медицины. Следствием инсульта являются стойкая инвалидизация больных, значительное снижение социального и бытового функционирования.

С точки зрения общей патофизиологии изменения в нервной системе при инсульте включают в себя два рода явлений: повреждение морфологических структур с нарушением функциональных связей, возникновение новых, патологических по характеру и результатам деятельности интеграций – патологических систем.

Стратегией восстановительной терапии является ликвидация или уменьшение активности патологических систем, которые служат патофизиологическим базисом формирования стойких неврологических синдромов [1]. Цель эта, по данным Г.Н.Крыжановского [2], может быть достигнута подавлением патологических детерминант, дестабилизацией патологической системы и активацией антисистем. Механизмом восстановления нарушенных функций является «растормаживание» функционально неактивных нервных элементов, в том числе – исчезновение отека, улучшение метаболизма нейронов и восстановление деятельности синапсов на фоне нормализации кровотока. Другим механизмом восстановления является компенсация, которая обеспечивается пластичностью ткани мозга с формированием ранее неактивных путей и образованием новых синаптических связей [3].

Согласно эпидемиологическим данным, частота развития двигательных нарушений после инсульта варьирует от 30 до 80% [1]. Одна из ведущих проблем, приводящих к инвалидизации вследствие очагового повреждения центральной нервной системы, – это формирование спастического пареза. Спастический парез сочетает в себе невозможность совершения полноценного активного движения с укорочением мягких тканей и мышечной гиперактивностью. При инсульте нарушения, сопровождающие центральные парезы (спастичность, контрактуры, болевой синдром), формируются, как правило, к 3–4-й неделе заболевания [1], что и определяет необходимость раннего применения методов, препятствующих их развитию, т.е. реабилитационное лечение следует начинать до образования устойчивых патологических состояний и систем.

Достижения современной неврологии в области диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения, реализованные в медицинской практике в виде системы быстрой поэтапной помощи больным с инсультом, позволяют существенно улучшить исходы заболевания. Мировой опыт показывает, что наиболее эффективной организацией помощи пациентам с инсультом является комбинирование блока интенсивной терапии, блока реабилитации и медикаментозной поддержки нейропластичности [1].

Система оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим инсульт, должна обязательно включать 3 этапа медицинской реабилитации, начиная с отделений реани-

мации, неврологических отделений, реабилитационных коек стационаров и продолжая весь комплекс терапевтических мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе на основе мульти- и междисциплинарного подходов на протяжении длительного периода времени.

Базисными принципами успешной нейрореабилитации являются: раннее начало, непрерывность, преемственность на всех этапах ее проведения и мультидисциплинарный организационный подход.

Острая фаза заболевания определяет необходимость продолжения медикаментозной терапии с соблюдением этапности и преемственности из блока интенсивной терапии. Уже в блоке интенсивной терапии могут быть начаты: лечение положением, дыхательная гимнастика, оценка и коррекция расстройств глотания, пассивная и пассивно-активная гимнастика, а также начальные этапы вертикализации больных. В полном объеме ранняя реабилитация проводится в условиях специализированных палат, куда больные переводятся из блока интенсивной терапии.

Основой ранней двигательной реабилитации является онтогенетическая кинезотерапия, которая решает задачи моделирования физиологического иерархического контроля двигательных функций со стороны нервной системы. Она основана на воспроизведении в своих методах последовательности формирования движений ребенка, а в обучении бытовым навыкам – использование физиологических синергий. Все это позволяет больному как бы заново пройти онтогенетический процесс становления моторики.

Для восстановления и тренировки сложных двигательных актов (ходьба, равновесие) и тонкой моторики руки применяются методы функционального биоуправления [4] и роботизированной механотерапии, построенные на принципе биологической обратной связи.

Следует отметить, что на протяжении всего лечения методами кинезотерапии и лечебной физкультурой необходимо вести контроль за изменением функционального состояния больного и за его реакцией на предлагаемые физические нагрузки.

В реабилитационные стратегии, используемые специалистами, вовлеченными в процесс медицинской реабилитации пациентов с центральными парезами, должны быть включены лекарственные средства и реабилитационные методики, отличающиеся среди большого количества имеющихся в настоящее время способов лечения с высокой степенью доказанной эффективности и безопасности.

В многоцентровом исследовании AVERT (A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke, 2006) с применением методов доказательной медицины было установлено, что проведение самой ранней реабилитации (в первые 14 дней с момента инсульта) способствует снижению уровня инвалидизации, снижению смертности в первые 3 мес с момента инсульта, уменьшению зависимости от окружающих, уменьшению частоты и выраженности осложнений и побочных явлений, улучшению качества жизни больных к концу 1-го года с момента инсульта.

Огромное значение для ускорения восстановления нарушенных функций имеет регенераторно-репаративная терапия с использованием препаратов, обладающих нейротрофическими и модуляторными свойствами, улучшающих пластичность нервной ткани, образование новых ассоциативных связей, нормализующих метаболические процессы в периферической и центральной нервной системе.

Патогенетическим воздействием на ключевые звенья процессов восстановления нервных клеток обладает препарат цитиколин, эффективность которого доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями и публикациями [5–10]. Благодаря своим фармакологическим свойствам и клиническим возможностям цитиколин является уникальным препаратом нейропро-

тектором, применяющимся при лечении заболеваний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера [9, 10].

Цитиколин служит донором холина для синтеза ацетилхолина. Препарат является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Мембраностабилизирующее действие препарата – одно из основных в условиях церебральной ишемии. Цитиколин также угнетает синтез фосфолипазы А₂, уменьшая накопление свободных жирных кислот, восстанавливает функционирование Na⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы, усиливает активность антиоксидантных систем, препятствует процессам окислительного стресса и апоптоза, позитивно влияет на холинергическую передачу, модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию. Помимо этого, цитиколин обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейро- и ангиогенеза [11–15].

Фармакологические свойства цитиколина исследуются на протяжении более чем 40 лет. После введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре большого мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [11, 12]. Препарат практически нетоксичен, тератогенных свойств не выявлено.

В исследованиях на моделях ишемии установлено, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата в мозге как у контрольных животных, так и у животных с ишемией, причем увеличение уровня аденозинтрифосфата коррелирует с положительным влиянием препарата на транспорт глутамата, оказывая, таким образом, антиэксцитотоксическое действие [11, 16, 17].

В ряде работ продемонстрировано, что цитиколин подавляет процессы апоптоза, снижает экспрессию прокаспаз и действуя на другие механизмы антиапоптозной защиты [18, 19]. Показано, что цитиколин достоверно увеличивает концентрацию дофамина в полосатом теле, оказывает нейротропное действие на черную субстанцию [19, 20].

Двигательные нарушения являются ключевым проявлением нарушения мозгового кровообращения. В многочисленных исследованиях показано ускорение восстановления двигательных функций при применении цитиколина. Выявлено влияние цитиколина на нейропластичность после экспериментального инсульта, которое способствовало восстановлению двигательных и когнитивных навыков у животных [16, 17].

В ходе 1-го двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования в 1988 г. было продемонстрировано, что цитиколин эффективен для лечения острого инсульта и дает меньше осложнений, чем плацебо [21]. Сходные результаты были также получены позднее в других исследовательских центрах [5, 6, 9, 10, 22].

Крупное исследование, включавшее 899 пациентов, по изучению эффективности перорального приема цитиколина при ишемическом инсульте было проведено в США (ЕССО, 2000) [23]. Пациенты принимали цитиколин в дозе 2 г/сут в течение 6 нед. В группе цитиколина, по сравнению с группой плацебо, были отмечены тенденция к хорошему восстановлению двигательных неврологических функций, а также уменьшение объема поражения, достоверно коррелировавшее с клиническим улучшением [23].

В ходе многочисленных исследований доказано, что при применении цитиколина в остром периоде ишемического инсульта наблюдается уменьшение объема инфаркта мозга, улучшается динамика восстановления двигательных функций, функции ходьбы и самообслуживания. Есть данные о положительном влиянии комбинирован-

ной терапии с другими нейрометаболическими препаратами.

В исследовании по оценке эффективности комплексной терапии препаратами Цераксон® (цитиколин) и Актовегин® с участием 104 пациентов в возрасте 55–80 лет в остром периоде ишемического инсульта пациенты были разделены на 4 группы: пациенты 1-й группы (n=25) получали стандартную базисную терапию; 2-й (n=25) – в течение 10 дней дополнительно получали цитиколин (1000 мг/сут, внутривенно капельно на 200 мл физраствора); 3-й (n=26) – в течение 10 дней дополнительно получали Актовегин® (250 мл 20% раствора внутривенно капельно на физрастворе); 4-й (n=28) – комбинированную терапию цитиколином и Актовегином в течение 10 дней. Динамика состояния проведена на 2, 7, 10 и 30-е сутки инсульта, оценены параметры компьютерной томографии головного мозга (на 5-е сутки), неврологический статус, показатели шкалы инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health – NIH), шкалы Рэнкина, индекса Бартел. Наиболее выраженный эффект от проводимой терапии был получен в 4-й группе больных, получавших комбинированную терапию цитиколином и Актовегином, по сравнению с контрольной группой: на 5-е сутки обнаружена тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике, на 10-е сутки отмечено достоверное ускорение регресса неврологической симптоматики по шкале NIH, к 30-м суткам – достоверно более значимое функциональное восстановление по шкале Рэнкина и индексу Бартел. Выяснено, что в 3-й группе больных, получавших цитиколин, динамика показателей была схожей с таковой в 4-й группе (восстановление по шкале Рэнкина и индексу Бартел). Таким образом, сочетанное применение цитиколина и Актовегина наиболее оптимально, так как приводит к более полному регрессу неврологического дефицита и большей функциональной независимости больного к концу острого периода инсульта.

В обзорных статьях приведены данные оптимального режима дозирования по результатам клинических исследований препарата. Так цитиколин, вводимый в дозе 1000 мг/сут на протяжении 8 нед, ускорял регресс гемиплегии, внутривенное введение препарата в дозе 750 мг/сут 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 отмечены более быстрое восстановление сознания, значительное улучшение общего состояния и функционального статуса. Отмечается, что относительно высокий функциональный статус достигался у 61,3%, принимавших цитиколин в дозе 500 мг/сут, 39,4%, принимавших цитиколин в дозе 1000 мг/сут, и 52,3%, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Степень улучшения в группах, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг/сут, была примерно одинакова.

В исследовании ICTUS (международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом умеренной или тяжелой степени, 2012), в котором 2298 пациентов с инсультом методом рандомизации получали цитиколин или плацебо в течение 24 ч после появления симптомов (1000 мг каждые 12 ч внутривенно в течение первых 3 дней, затем перорально по 1 таблетке 500 мг каждые 12 ч) на протяжении 6 нед. Результаты исследования подтвердили безопасность применения цитиколина при ишемическом инсульте [24].

Другое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 394 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии с оценкой по шкале NIHSS 5 баллов и выше. Цитиколин назначался в первые 24 ч после появления симптомов в дозе 500 мг/сут.

В среднем первый прием цитиколина проводился через 12 ч после появления симптомов. Длительное наблюдение показало, что на фоне приема цитиколина большее число пациентов с умеренным и тяжелым инсультом (оценка по шкале NIHSS 8 баллов и выше) к концу 12-й недели достигла практически полного восстановления и имела индекс Бартел не менее 95 (33% vs 21% на фоне приема плацебо). В то же время у пациентов с легким инсультом достоверных различий с плацебо не отмечено ввиду хорошего спонтанного восстановления.

По данным метаанализа 4 исследований в США, проведенного по методике Кокрейновской библиотеки (Cochrane Library) и включавшего 1652 пациентов, показано, что цитиколин превосходил плацебо в достижении практически полного восстановления повседневной активности (индекс Бартел ≥ 95) и степени функционального восстановления (показатель модифицированной шкалы Рэнкина не более 1 балла); $p=0,01$. При этом отмечено, что препарат более эффективен у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями (оценка по шкале NIHSS ≥ 8). Полное восстановление через 3 мес отмечено у 25,2% пациентов, принимавших цитиколин, и лишь у 20,2% пациентов, принимавших плацебо, при этом наиболее эффективной оказалась доза цитиколина 2000 мг. На этой дозе полное восстановление к концу 3-го месяца отмечено у 27,9% пациентов. По данным метаанализа 8 плацебо-контролируемых исследований цитиколина в дозе от 500 до 2000 мг/сут внутрь или внутривенно, несмотря на гетерогенность исследований, показано, что цитиколин приводит к снижению частоты неблагоприятного исхода: смертности и стойкой инвалидизации (с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина 3 балла и более) на 10–12%. Это лучший на сегодняшний день результат, полученный при клиническом испытании средства с нейропротекторным действием при ишемическом инсульте. Таким образом, цитиколин на данный момент является единственным препаратом с нейропротекторными свойствами, эффективность которого была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях. Более того, ее удалось показать при сравнительно позднем начале лечения [25–30].

Проведено также плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности цитиколина у 38 пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Лечение началось в первые 6 ч после появления симптомов и включало внутривенное введение 1 г цитиколина каждые 12 ч в течение 2 нед. Нежелательные явления отмечались с одинаковой частотой как на фоне введения цитиколина, так и на фоне введения плацебо. К концу исследования 5 пациентов, которым вводился цитиколин, и лишь 1 пациент, которому вводилось плацебо, могли считаться функционально независимыми (оценка по модифицированной шкале Рэнкина менее 3). Таким образом, цитиколин может считаться безопасным при внутримозговом кровоизлиянии [25–30].

Цитиколин является единственным нейропротектором, включенным в Европейские рекомендации 2008 г. по лечению инсульта [30].

Таким образом, цитиколин – препарат, в основе которого лежит естественный предшественник основного структурного компонента клеточных мембран, является безопасным нейропротектором, эффективность которого доказана при целом ряде неврологических заболеваний. Метаанализ проведенных экспериментальных и клинических исследований действия цитиколина показал его эффективность при остром мозговом инсульте.

Основываясь на результатах проведенных исследований, можно рекомендовать применение цитиколина при ишемическом инсульте, начиная с первых минут заболевания. Учитывая безопасность препарата при геморрагическом инсульте, он может быть введен до проведе-

ния нейровизуализации – во время транспортировки пациента в машине скорой помощи. Оптимальная доза препарата на этом этапе лечения – 2000 мг, оптимальный путь введения – внутривенная инфузия. В последующем инфузии целесообразно продолжить как минимум в течение 7–14 дней (в зависимости от тяжести состояния больного). Затем можно переходить или на внутримышечное введение препарата, или на его прием внутрь (доза может колебаться от 500 до 1000 мг/сут). Учитывая способность цитиколина ускорять восстановление нейропсихологических и двигательных функций, его введение может продолжаться до 6 мес и более. И на раннем, и на более позднем этапах лечения инсульта цитиколин целесообразно комбинировать с препаратами, имеющими иной механизм действия. В частности, в первые часы ишемического инсульта цитиколин можно комбинировать с тромболизом и другими нейропротекторными средствами (например, с Актовегином) [30].

Опыт работы доказал, что успех восстановительного лечения больных с инсультом зависит от правильной организации реабилитационного процесса, сочетания методов физического и медикаментозного воздействия, основанных на принципах доказательной медицины.

Литература/References

1. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. / Stakhovskaya L.V., Kotov S.V. Insult. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: MIA, 2014. [in Russian]
2. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. / Kryzhanovskii G.N. Obshchaya patofiziologiya nervnoi sistemy. M.: Meditsina, 1997. [in Russian]
3. Анохин П.К. Общие принципы компенсации нарушенных функций и их физиологическое обоснование. М.: Медицина, 1977. / Anokhin P.K. Obshchie printsipy kompensatsii narushennykh funktsii i ikh fiziologicheskoe obosnovanie. M.: Meditsina, 1977. [in Russian]
4. Lo AC, Guarino PD, Richards LG et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N Engl J Med* 2010; 362: 1772–83.
5. Álvarez-Sabín J, Román GC. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci* 2013; 3: 1395–414.
6. Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. The global burden of disease study 2010. *Lancet* 2013; 380: 2053–260.
7. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: Neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 434–51.
8. Zapadnyuk BV, Korchak OO. Features drug correction of vascular cognitive disorders in patients with discirculatory encephalopathy and metabolic. *Pro Neuro* 2010; 4: 77.
9. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002; 70: 133–9.
10. Bustamante A, Giralt D, Rosell A et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: A meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem* 2012; 123: 217–25.
11. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 336–45.
12. Saver JL. Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Pharmacotherapy* 2010; 30: S62.
13. Xu F, Hongbin H, Yan J et al. Greatly improved neuroprotective efficiency of citicoline by stereotactic delivery in treatment of ischemic injury. *Drug Deli* 2011; 18: 461–7.
14. Hurtado O, Cárdenas A, Lizasoain I et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 105–11.
15. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci* 2007; 257: 264–9.
16. Gutiérrez-Fernández M, Rodríguez-Frutos B, Fuentes B et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int* 2012; 60: 310–7.
17. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. *Stroke* 2012; 43: 1931–40.
18. Krupinski J, Abudawood M, Matou-Nasri S et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1. *Vasc Cell* 2012; 4. DOI: 10.1186/2045-824X-4-20
19. Krupinski J, Slevin M, Badimon L. Citicoline inhibits MAP kinase signalling pathways after focal cerebral ischaemia. *Neurochem Res* 2005; 30: 1067–73.
20. Wang LE, Fink GR, Diekhoff S et al. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann Neurol* 2011; 69: 375–88.
21. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline. *Stroke* 1988; 19: 211–6.
22. Ключников С.А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты Цераксона (цитиколина): обзор экспериментальных и клинических исследований. *Нервные болезни*. 2012; 3: 13–20. / Kliushnikov S.A. Neuroprotektivnyye i neuroreparativnyye efekty Tseraksona (tsitikolina): obzor eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy. *Nervnye bolezni*. 2012; 3: 13–20. [in Russian]
23. Warach SJ. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: Effects on infarct volumes measured by MRI. *Stroke* 2000; 31: 283.
24. Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Castillo J et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: An international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012; 380: 349–57.
25. Ваизова О.Е. и др. Клинический опыт применения цитиколина при ишемическом инсульте. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2012; 3: 7. / Vaizova O.E. i dr. Klinicheskii opyt primeneniya tsitikolina pri ishemicheskom insul'te. *Ekspерim. i klin. farmakologiya*. 2012; 3: 7. [in Russian]
26. Гаврилова С.И. и др. Лечение мягкого когнитивного снижения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2011; 12: 16. / Gavrilova S.I. i dr. Lechenie miagkogo kognitivnogo snizheniya. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2011; 12: 16. [in Russian]
27. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Щукин И.А. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте. *Клиницист*. 2013; 7 (1): 21. / Martynov M.Iu., Iasamanova A.N., Shchukin I.A. Tsitoprotektivnaya i neirotroficheskaya terapiya pri tserebral'nom insul'te. *Klinitsist*. 2013; 7 (1): 21. [in Russian]
28. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007; 1 (1): 17–22. / Piradov M.A. Intensivnaya terapiya insul'ta: vzglad na problemu. *Annaly klin. i eksperim. neurologii*. 2007; 1 (1): 17–22. [in Russian]
29. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и Актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 9 (2): 13–7. / Shamalov N.A., Stakhovskaya L.V., Shetova I.M. i dr. Issledovanie bezopasnosti i effektivnosti kombinirovannoi terapii tsitikolinom i Aktoveginom bol'nykh v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 9 (2): 13–7. [in Russian]
30. Рус. мед. журн.: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_Lechenii_insulyta/#ixzz4lo1fnXW / Rus. med. zhurn.: http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_citikolina_v_Lechenii_insulyta/#ixzz4lo1fnXW [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кольцова Евгения Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: koltsovaeugenia@rambler.ru

Петрова Елизавета Алексеевна – д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: 6332011@mail.ru

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клин. неврологии и нейрохирургии, дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: lstakh@mail.ru