

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.214.2.03:616.831-005.4-036.11

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТИКОЛИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Н.А. Заутнер, О.Е. Ваизова, В. М. Алифирова

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

*Приведены результаты наблюдения 150 больных ишемическим инсультом (средний возраст — 58,7 года). Методом рандомизации (с использованием конвертов) 76 пациентов в дополнение к стандартной терапии получили лечение цитиколином, 74 пациента составили группу сравнения. В группе пациентов, получавших цитиколин, установлено улучшение восстановления неврологических функций. Эффективность цитиколина была выше у больных с одним или двумя факторами риска инсульта. У пациентов, имеющих 3 фактора риска, не выявлено преимуществ от применения цитиколина.*

Ключевые слова: ишемический инсульт; цитиколин; шкала инсульта NIH; факторы риска инсульта.

## THE CLINICAL EXPERIENCE OF CITIKOLINE USING IN TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE

N.A. Zautner, O.E. Vaizova, V.M. Alifirova

Siberian State medical university of Ministry of health of Russia, Tomsk

*This article presents the results of follow-up of 150 patients in recovery period after ischemic stroke (the mean age — 58,7 years). According to randomization 76 patients additionally to the basic therapy received citicoline treatment and 74 patients consisted the control group. In citicoline group the neurological deficit after ischemic stroke was significantly less than in control group. Efficacy of citicoline was higher in patients with one or two stroke risk factors. There was no benefit from additional citicoline treatment in patients with three risk factors.*

Key words: ischemic stroke, citicoline, NIH stroke scale, stroke risk factors.

Среди актуальных и приоритетных проблем современной неврологии инсульта прочно удерживают лидирующее положение в связи с их значительной распространенностью, высокой смертностью и степенью инвалидизации населения в экономически развитых странах, а также из-за значительных финансовых затрат на лечение и реабилитацию [1, 2]. В России ежегодно инсульт развивается примерно у 450 тыс. человек, из них более 100 тыс. человек переносят повторный инсульт [3—5]. Интенсивная терапия инсульта включает 3 основных группы мероприятий: общие, направленные на поддержание витальных функций; специфические, направленные на улучшение перфузии мозговой ткани и нейропротекцию; превентивные мероприятия, направленные на вторичную профилактику сердечно-сосудистых нарушений (назначение статинов, антикоагулянтов, антигипертензивных средств, хирургия сонных артерий) [6, 7]. При этом значительную роль в скорости и полноте восстановления высших функций головного мозга при ишемическом инсульте играют нейропротекторные

средства [8—10]. Под нейропротекторным действием подразумевают неспецифическое предотвращение лекарственными средствами гибели нейронов и восстановление их функций. Одним из нейропротекторов, активно изучаемым в последние годы, является цитиколин. Цитиколин сочетает в своем механизме действия нейрометаболические, нейромедиаторные и антиагрегантные эффекты [11—14]. Основным механизмом нейропротекторного действия цитиколина является восстановление структурной целостности цитоплазматических мембран нейронов за счет ингибирования фосфолипазы А<sub>2</sub> и повышения синтеза глутатиона. Цитиколин представляет собой мононуклеотид, аналог природного соединения, участвует в реакциях синтеза мембранных фосфолипидов [11, 13]. При экспериментальной транзиторной ишемии мозга с последующей реперфузией цитиколин в дозе 500 мг/кг восстанавливал нарушенную фосфолипидную структуру мембран нейронов в течение первого дня реперфузии, повышал уровень восстановленного глутатиона через 3 дня [11]. Проведенные клинические исследования цитиколина показали, что лечение пациентов с умеренно тяжелым мозговым инсультом более эффективно при назначении цитиколина в дозе 1,5—2 г/сут [13, 15, 16].

Целесообразность применения нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга, в том числе ишемического генеза, является предметом активных дискуссий. Существуют данные о большей эффективности нейропротекторов при нарушениях мозгового кровообращения легкой степени тяжести. Однако не изучена эффективность

Сведения об авторах:

Заутнер Наталья Александровна — аспирант кафедры фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: diana\_zautner@mail.ru

Ваизова Ольга Евгеньевна — д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: vaizova@mail.ru

Алифирова Валентина Михайловна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, e-mail: v\_alifirova@mail.ru

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Критерии	1-я группа (n = 76)	2-я группа (n = 74)
Средний возраст, годы	55,4 ± 11,1	61,9 ± 7,4
Мужчины/женщины	34/42	37/39
<i>Локализация очага инсульта</i>		
Передняя мозговая артерия	0	1
Средняя мозговая артерия	65	65
Артерии вертебробазилярного бассейна	4	5
<i>Факторы риска</i>		
Артериальная гипертензия	64	66
Церебральный атеросклероз	38	33
Мерцательная аритмия	27	36
Сахарный диабет	17	20
<i>Количество факторов риска</i>		
1	24	18
2	39	34
3	13	22

данных лекарственных средств при разных патогенетических механизмах возникновения ишемического инсульта. Одним из наиболее частых этиологических факторов возникновения ишемического инсульта является артериальная гипертензия (АГ). Необходимость лечения АГ с точки зрения профилактики инсульта является очевидной. В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что снижение диастолического артериального давления (АД) на 5 мм рт. ст. со снижением систолического АД на 9 мм рт. ст. приводит к снижению риска инсульта на 33%, а снижение уровня диастолического АД на 10 мм рт. ст. и систолического АД на 18–19 мм рт. ст. снижает риск инсульта более чем на 50% [17, 18].

Целью данного исследования являлось изучение влияния цитиколина на динамику восстановления неврологического статуса у больных с ишемическим инсультом разной степени тяжести и в зависимости от факторов риска, приведших к развитию инсульта.

**Пациенты и методы исследования**

В исследование были включены 150 пациентов в возрасте от 28 до 70 лет с ишемическим инсультом, средний возраст 58,6 года. Исследование проводилось в период 2009—2012 гг. Клинической базой исследования являлся Региональный сосудистый центр для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Томской областной клинической больницы. Обязательным критерием включения пациента в исследование являлось добровольное информированное согласие пациента или его родственников. Все больные были рандомизированы методом конвертов на 2 группы. В 1-ю группу вошли 76 (34 (45%) мужчины и 42 (55%) женщины) пациентов. Вторую группу составили 74 (37 (47%) мужчин и 39 (53%) женщин) пациента. Средний возраст обследованных лиц в 1-й и 2-й группах был сопоставим. Группы были однородны по локализации очага поражения и фоновой патологии (табл. 1).

Пациенты 1-й группы (76 человек) получали внутривенно цитиколин в дозе 1—2 г/сут на протяжении 7—10 сут совместно с базисной терапией. Пациенты 2-й группы (74 человека) получали внутривенно только базисную терапию. Согласно существующим стандартам, все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 250 мг/сут в первые 24 ч, затем 125 мг/сут во все последующие дни.

В исследование не включали пациентов старше 70 лет, лиц, имеющих хронические заболевания печени, онкологические заболевания, острые воспалительные процессы любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эпилепсию.

Неврологический статус оценивали по шкале тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартела при поступлении (1-е сутки),

на 3-и, 10-е сутки и после курса лечения (18–21-е сутки). Больных каждой группы делили по тяжести состояния на момент поступления на подгруппы с легким инсультом (по шкале NIHSS меньше 7 баллов) и тяжелым инсультом (по шкале NIHSS 7 баллов или более). Диагноз АГ устанавливался кардиологом в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (4-го переиздания) [19].

Для характеристики эффективности лечения в каждой подгруппе определяли абсолютное количество пациентов, достигших существенного восстановления неврологического статуса (2 балла и менее по шкале NIHSS). При тяжелом инсульте лечение также считали эффективным, если к моменту выписки пациентов из стационара происходила редукция неврологического дефицита на 6 баллов и более по шкале NIHSS. Результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (25%; 75%)]. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. При сравнении групп использовали *U*-тест Манна–Уитни. Для сравнения динамики показателей неврологического статуса внутри групп и подгрупп использовали *z*-критерий. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В обеих группах очаг ишемического инсульта в большинстве случаев (92—94%) был локализован в бассейне средних мозговых артерий, другие ло-

Динамика восстановления неврологического статуса у больных с ишемическим инсультом в зависимости от степени его тяжести

Неврологическая шкала	Срок наблюдения, сут	1-я группа (n = 68)		2-я группа (n = 71)			
		легкое течение, n = 31	тяжелое течение n = 45	легкое течение, n = 35		тяжелое течение, n = 41	
		балл по шкале, Ме [25%; 75%]	балл по шкале, Ме [25%; 75%]	балл по шкале, Ме [25%; 75%]	значения критерия Манна–Уитни и достоверность различий между 1-й и 2-й группами (U; p)	балл по шкале, Ме [25%; 75%]	значения критерия Манна–Уитни и достоверность различий между 1-й и 2-й группами (U; p)
NIHSS	1	4 [3; 6]	18 [10; 23]	5 [3; 6]	300; <b>0,163</b>	13 [9; 19]	1065; 0,548
	3	4 [3; 5]	10 [9; 15]	5 [3; 6]	263; <b>0,040</b>	12 [8; 17]	922; 0,199
	10	3 [2; 3]	9 [6; 13]	4 [3; 5]	256; <b>0,034</b>	12 [8; 16]	817; <b>0,037</b>
	18—21	1 [0; 2]	4 [0; 8]	3 [1; 4]	238; <b>0,014</b>	6 [3; 8]	854; <b>0,071</b>
Рэнкина	1	2,5 [2; 3,5]	5 [4; 5]	3 [3; 3]	304; 0,186	4 [4; 5]	1087; 0,146
	3	2,0 [2; 2]	4 [4; 5]	3 [2; 3]	228; <b>0,010</b>	4 [3; 4]	881; <b>0,012</b>
	10	1,0 [1; 2]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	142; <b>0,001</b>	3 [3; 4]	585; <b>0,001</b>
	18—21	1,0 [1; 1]	1 [1; 3]	2 [1; 3]	109; <b>0,001</b>	3 [2; 3]	816; <b>0,003</b>
Индекс Бартела	1	22,5 [13; 53]	0 [0; 0]	25 [25; 30]	285; 0,627	10 [0; 20]	926; <b>0,011</b>
	18—21	55,0 [55; 55]	55 [35; 55]	40 [35; 50]	75; <b>0,001</b>	35 [15; 40]	686; <b>0,001</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые значения *p*.

кализации очага инсульта встречались существенно реже. АГ была выявлена у 84% пациентов 1-й и 87% пациентов 2-й группы. Имели 1 фактор риска 32% пациентов 1-й группы и 24% пациентов 2-й группы, 2 фактора риска 51 и 46% и 3 фактора риска 17 и 29% пациентов соответственно.

Сравнение тяжести состояния пациентов на момент поступления по суммарному баллу шкал NIHSS, Рэнкина не выявило достоверных различий между 1-й и 2-й группами в подгруппах с легким и тяжелым течением инсульта (табл. 2), а также в подгруппах пациентов, имевших различное количество

факторов риска (табл. 3). Однако степень инвалидизации пациентов при поступлении согласно индексу Бартела была достоверно выше в подгруппах с тяжелым инсультом (см. табл. 2) и двумя—тремя факторами риска (см. табл. 3) в группе пациентов, получавшей нейропротекторную терапию цитиколином.

Предварительный анализ, проведенный без деления пациентов по степени тяжести инсульта и количеству факторов риска, продемонстрировал преимущества комбинированной терапии с применением нейропротектора цитиколина к 18–21-му

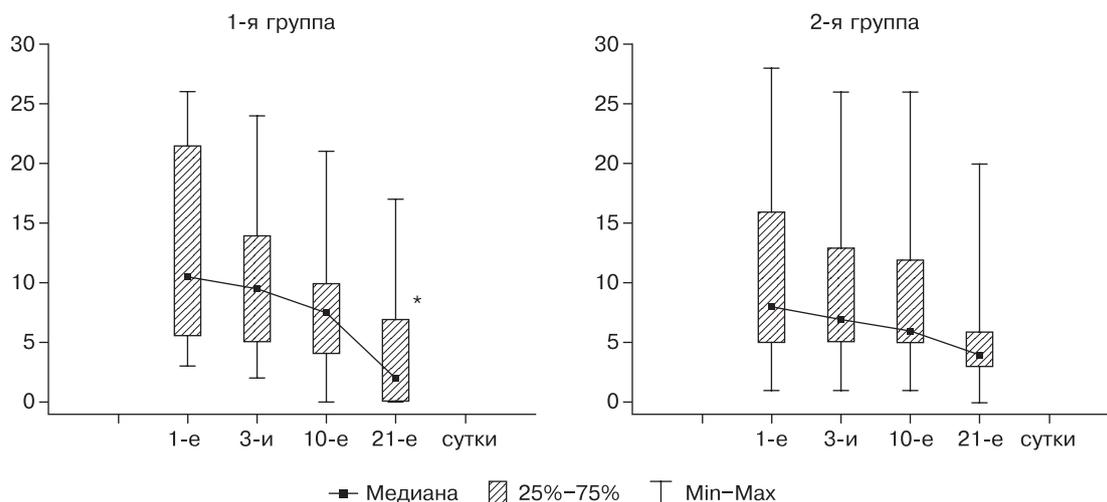


Рисунок. Динамика восстановления неврологического статуса (по оси абсцисс — дни от момента начала инсульта, по оси ординат — баллы по шкале NIHSS) у больных ишемическим инсультом при применении цитиколина (1-я группа) и без применения цитиколина (2-я группа). \* — уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим значением в группе пациентов, не получавших цитиколин, по критерию Вилкоксона.

Таблица 3

## Динамика восстановления неврологического статуса у больных с ишемическим инсультом в зависимости от числа факторов риска

Показатель	Срок наблюдения, сут	1 группа (n = 76)			2-я группа (n = 74)		
		1 фактор риска, n = 24	2 фактора риска, n = 39	3 фактора риска, n = 13	1 фактор риска, n = 18	2 фактора риска, n = 34	3 фактора риска, n = 22
Балл по шкале NIHSS, Me [25%; 75%]	1	19 [5; 25]	10 [7; 18]	13 [10; 18]	8 [5; 19]	9 [6; 16]	7 [6; 13]
	3	10 [4; 15]	9 [7; 12]	10 [5; 13]	6 [5; 17]	9 [1; 14]	6 [6; 13]
	10	9 [4; 14]	6 [5; 10]	9 [4; 10]	6 [4; 15]	8 [4; 14]	6 [5; 12]
	18—21	1 [0; 5]*,#	2 [0; 7]*	6 [2; 8]	4 [2; 6]	5 [3; 7]	3 [1; 5]+
Балл по шкале Рэнкина, Me [25%; 75%]	1	5 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 4]
	3	4 [2; 5]	4 [2; 5]	4 [3; 5]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]
	10	2 [1; 2]	2 [2; 3]*	2 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 3]	3 [2; 3]
	18—21	1 [1; 2]*,#	1 [1; 2]*	2 [1; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	2 [1; 3]
Индекс Бартела, Me [25%; 75%]	1	0 [0; 20]	0 [0; 20]*	0 [0; 20]*	20 [0; 25]	18 [5; 25]	25 [10; 30]
	18—21	55 [55; 55]*,#	55 [45; 55*]	35 [35; 55]	38 [30; 45]	35 [2; 50]	40 [35; 55]+

Примечание. \* — уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$  при сравнении подгрупп, имеющих одинаковое количество факторов риска, между группами пациентов, получавших и не получавших цитиколин, # — уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$  при сравнении подгрупп с одним и тремя факторами риска внутри групп пациентов, получавших и не получавших цитиколин, + — уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$  при сравнении подгрупп с двумя и тремя факторами риска внутри групп пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) цитиколин. При сравнении групп использован критерий Манна-Уитни.

дно от момента инсульта (см. рисунок). При этом у пациентов с легким течением инсульта позитивное влияние цитиколина становилось очевидным начиная с 3-х суток от момента сосудистой катастрофы. В этой подгруппе различия по шкалам NIHSS и Рэнкина между пациентами, получавшими и не получавшими цитиколин, были достоверными, начиная с 3-х суток лечения. К моменту выписки достоверно меньшей была и степень инвалидизации по шкале Бартела (см. табл. 2). У пациентов с тяжелым течением инсульта преимущества цитиколина проявлялись только к 10-м суткам лечения. Начиная с этого срока, балл по шкале NIHSS был достоверно меньшим у пациентов, получавших цитиколин. Однако степень инвалидизации по шкале Рэнкина к 3-м суткам была выше в 1-й группе пациентов. Это объясняется более тяжелым исходным состоянием пациентов в этой подгруппе. Начиная с 10-х суток терапии, преимущества цитиколина по влиянию на степень инвалидизации становились явными. К моменту выписки индекс Бартела также был выше у пациентов, получавших цитиколин (см. табл. 2).

На следующем этапе было проведено сравнение эффективности комплексной терапии с применением цитиколина у пациентов с различным количеством патогенетических факторов риска, вызвавших инсульт (см. табл. 3). В первые сутки от момента инсульта в 1-й группе у пациентов с одним фактором риска средний балл составил 19 [5; 25] и был выше, чем у пациентов с двумя факторами риска — 8 баллов [5; 19]. Это свидетельствует о более тяжелом исходном состоянии больных, включенных в 1-ю группу. Несмотря на этот факт, динамика восстановления неврологического статуса у этой группы больных была более выраженной. В подгруппе пациентов с одним фактором риска при включении цитиколина в схему лечения уже к 3-м

суткам был достигнут значительный регресс неврологического дефицита. Суммарный балл по шкале NIHSS составил 10 [4; 15] по сравнению с 6 [5; 17] у пациентов, имевших 1 фактор риска, но не получавших цитиколин. К 18–21-м суткам пациенты 1-й группы с одним фактором риска имели средний балл по шкале NIHSS 1 [0; 5], а во 2-й группе пациенты с одним фактором риска инсульта — 4 [2; 6] балла по шкале NIHSS. В подгруппах с двумя и тремя факторами риска также происходил значительный регресс неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов, получавших цитиколин (на 6 баллов и более), по сравнению с подгруппами пациентов без его применения (см. табл. 3).

Степень инвалидизации пациентов 1-й группы по шкале Рэнкина при поступлении в стационар также оказалась выше в результате более тяжелого исходного состояния. Сравнение эффективности вне зависимости от количества факторов риска выявило преимущества комбинированной терапии с применением цитиколина уже к 10-м суткам лечения. К 18–21-м суткам пациенты с одним и двумя факторами риска, получавшие цитиколин, вообще не имели признаков инвалидизации (1-я степень). При сочетании трех факторов риска при лечении цитиколином на 18–21-е сутки средний балл по шкале Рэнкина составил 2 [1; 3]. Пациенты, которые не получали цитиколин, к 10-м суткам имели 3-ю степень инвалидизации независимо от количества факторов риска, а больные с одним и сочетанием трех факторов риска достигли 2-й степени инвалидизации (легкая потеря трудоспособности) (см. табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования дают основание сделать вывод, что применение цитиколина при ишемическом инсульте ускоряет восстановление неврологических функций,

уменьшает неврологический дефицит и степень инвалидизации пациентов как при легком, так и при тяжелом течении заболевания. При наличии одного или двух факторов риска инсульта возрастает эффективность цитиколина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2003; (Прил. 8): 24—9.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология. 2000; 6: 4—7.
3. Покровский А.В., Кияшко В.А. Ишемический инсульт можно предупредить. Русский медицинский журнал. 2003; 11(12): 691—5.
4. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы. Неврологический журнал. 2001; 6(3): 4—9.
5. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения. Consilium Medicum 2000; 12: 518—21.
6. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Возможности вторичной профилактики инсульта: значение антигипертензивной и антиагрегантной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт: Приложение к журналу 2002; 5: 43—49.
7. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke. 2007; 38: 1655—711.
8. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1999; 30(13): 2592—7.
9. Guidelines for management of ischemic stroke and transient attack. Cerebrovas Dis. 2008; 25(3): 457—507.
10. Oshitari T., Yoshida-Hata N., Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. Brain Res. 2010; 1346(30): 43—51.
11. Adibhalta R.M., Hatcher J.f., Dempsey R.J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. Stroke. 2001; 32(12): 2376—81.
12. Alvares-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke. 2011; 42: 40—3.
13. Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002; 33(14): 2850—7.
14. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта. Русский медицинский журнал. 2010; 8: 441—5.
15. Парфенов В.А. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 3—4: 69—75.
16. Парфенов В.А. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 71—6.
17. Adams H.P., Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. Lancet Neurol. 2009; 8: 938—48.
18. Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. Lancet Neurol. 2009; 8: 938—48.

19. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5—26.

## REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. et al. Epidemiology of stroke in Russia. Zhurnal nevrologii psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2003; (Pril. 8): 24—9 (in Russian).
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular diseases in the Russian Federation in the second half of the twentieth century: trends, possible causes, and prospects. Kardiologiya. 2000; 6: 4—7 (in Russian).
3. Pokrovskiy A.V., Kiyashko V.A. Ischemic stroke can be prevented. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2003; 11: 12: 691—5 (in Russian).
4. Skvortsova V.I. Ischemic stroke: pathogenesis of ischemia, therapeutic approaches. Nevrologicheskiy zhurnal 2001; 6(3): 4—9 (in Russian).
5. Yakhno N.N., Parfenov V.A. Ischemic cerebrovascular disorders. Consilium Medicum. 2000; 12: 518—21 (in Russian).
6. Gusev E.I., Gekht A.B. Opportunities for secondary prevention of stroke: importance of antihypertensive and antiplatelet therapy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't: Pril. k zhurnalu. 2002; 5: 43—9 (in Russian).
7. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke. 2007; 38: 1655—711.
8. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 1999; 30(13): 2592—7.
9. Guidelines for management of ischemic stroke and transient attack. Cerebrovas 2008; 25(3): 457—507.
10. Oshitari T., Yoshida-Hata N., Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose. Brain Res. 2010; 1346(30): 43—51.
11. Adibhalta R.M., Hatcher J.f., Dempsey R.J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. Stroke. 2001; 32(12): 2376—81.
12. Alvares-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke. 2011; 42: 40—3.
13. Davalos A., Castillo J., Alvares-sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke. 2002; 33(14): 2850—7.
14. Sergeev D.V., Piradov M.A. Neuroprotection — strategic line in the treatment of ischemic stroke. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 8: 441—5 (in Russian).
15. Parfenov V.A. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive impairment. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2009; 3-4: 69—75 (in Russian).
16. Parfenov V.A. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2012; 4: 71—6 (in Russian).
17. Adams H.P., Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. Lancet Neurol. 2009; 8: 938—48.
18. Tikhonoff V., Zhang H., Richart T. et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. Lancet Neurol. 2009; 8: 938—48.
19. Diagnosis and treatment of hypertension (Guidelines of Russian medical society of hypertension and All-Russian society of cardiology). Sistemnye gipertenzii. 2010; 3: 5—26 (in Russian).