

Ишемический инсульт и сосудистая деменция: место цитиколина

Н.В.Стуров, Г.Н.Кобыляну
Российский университет дружбы народов,
Москва

Сосудистая патология головного мозга в России приобрела характер неинфекционной эпидемии. В связи с этим необходимо внедрять в клиническую практику новые средства с высокой эффективностью. В статье представлена информация о новом нейропротекторе цитиколине (Цераксон) и приведен обзор исследований по эффективности препарата при ишемическом инсульте и сосудистой деменции.

Ключевые слова: цитиколин, ишемический инсульт, сосудистая деменция.

Ischemic stroke and vascular dementia: citicoline benefits

N.V.Sturov, G.N.Kobylyanu
Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

Vascular pathology of the brain has become a non-infectious epidemic in Russia. In this regard, new drugs with proven effectiveness should be introduced into clinical practice. This article contains information on new neuroprotective drug called citicoline, and an overview of research on the effectiveness of this drug in ischemic stroke and vascular dementia.

Key words: citicoline, ischemic stroke, vascular dementia.

Эпидемиология инсульта

Мозговой инсульт выступает по частоте третьей причиной смертности населения в развитых странах, а также является причиной наиболее тяжелых форм инвалидизации [1]. От 67 до 81% инсультов имеют ишемическую природу и являются результатом развития атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [2]. Более четверти перенесших инсульт лиц умирают в течение 1-го месяца, 40% – в течение 1-го года, около половины пациентов становятся инвалидами, у трети развивается деменция.

В РФ проблема профилактики инсультов, их лечения и особенно реабилитации пациентов, которая обычно целиком ложится на плечи родственников, стоит особенно остро. Согласно исследованию Е.И.Гусева и соавт. [3], первичная заболеваемость инсультом составляет 1,22–3,83, а частота повторных инсультов – 0,34–1,50 на 1000 населения в год. По-

добные эпидемиологические показатели в странах Западной Европы и в Японии регистрировались 20–30 лет назад. В нашей стране также актуальна проблема «омоложения» инсульта.

В целом, среди мужчин 35–74 лет РФ занимает первое место в мире по частоте сердечно-сосудистой патологии (в том числе инсульта): заболеваемость составляет более 400 человек на 100 тыс населения (для сравнения, в Европе этот показатель равен 50 на 100 тыс населения), а смертность – около 1200 на 100 тыс [4].

Таким образом, статистические данные говорят о необходимости использования новых подходов и препаратов в лечении инсульта и его последствий. Особое внимание уделяется средствам с нейропротекторными свойствами.

Характеристика цитиколина

По химической структуре цитиколин (Цераксон) представляет собой соединение двух веществ – цитидина и холина – с помощью дифосфатного мостика, который легко разрушается при гидролизе (рис. 1). Препарат был впервые предложен в Японии в качестве средства лечения инсульта и в настоящее время широко представлен во всем мире, в том числе в странах Западной Европы и США.

С точки зрения биохимических процессов в нервной ткани цитиколин является эндогенным соединением, которое образуется на промежуточном этапе синтеза фосфатидилхолина – одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны [5, 6]. Биодоступность препарата при пероральном введении достигает 100%. Цитидин и холин проходят гематоэнцефалический барьер, после чего из них в мозге вновь синтезируется цитиколин, который вступает в репаративные процессы в нервной ткани. Выводится препарат с выдыхаемым воздухом и мочой [7].

Говоря о механизме действия цитиколина, в первую очередь следует обратить внимание на мембранотропное действие, т.е. способность ускорять восстановление мембран нейронов за счет усиления синтеза фосфатидилхолина. Цитиколин тормозит повреждение мембран нейронов и сохраняет фосфолипиды и сфингомиелин, которым богата миелиновая оболочка аксонов, благодаря способности угнетать активность фосфолипазы А2. Данный фермент активируется в условиях ишемии.

Помимо сохранения структурной целостности, цитиколин способствует поддержанию функциональной активности мембран нейронов. Установлено, что препарат восстанавливает и поддерживает нормальную работу Na^+/K^+ помпы, а также способствует поддержанию функции клеточных органелл (в том числе митохондрий). В итоге сохраняется передача нервных импульсов, нормальная проницаемость клетки и уменьшается выраженность отека мозговой ткани, что снижает риск ее вторичного повреждения [6].

Препарат нормализует холинергическую передачу за счет усиления синтеза ацетилхолина [8], а также способствует увеличению концентрации других нейротрансмиттеров [9].

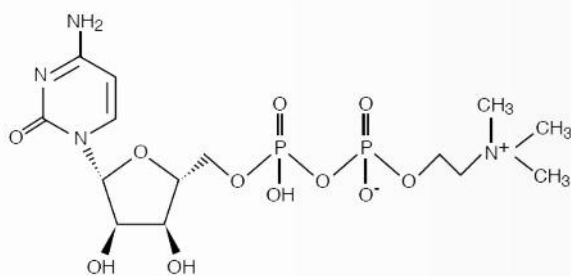
В условиях острой ишемии цитиколин снижает концентрацию свободного глутамата, оказывающего повреждающее действие на нервную ткань [10].

Сведения об авторах:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

Кобыляну Георгий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

Рис. 1. Химическая структура цитиколина



Через систему глутатиона цитиколлин активирует антиоксидантную систему, в результате чего снижается уровень свободных радикалов, повреждающих нервную ткань. Высокий уровень свободных радикалов наблюдается как при острой, так и при хронической ишемии ткани головного мозга.

Показано, что при острой ишемии головного мозга цитиколлин способен увеличивать число циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), что ассоциировано с хорошим функциональным исходом, уменьшением роста зоны инфаркта и улучшением неврологической симптоматики [11].

Вышеописанные механизмы действия цитиколина при острой ишемии нервной ткани позволяют уменьшить объем структурного повреждения и ускорить ее функциональное восстановление. Аналогичные эффекты наблюдаются и при хронической ишемии, что определяет эффективность препарата при деменции. Имеются сведения, что на фоне использования цитиколина снижается отложение нейротоксичного бета-амилоида, играющего ведущую роль в развитии болезни Альцгеймера [12].

Основные фармакологические эффекты цитиколина суммированы в табл. 1.

Использование цитиколина при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте цитиколлин оказывает выраженное воздействие на процесс восстановления нервной ткани. Исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (n=214) показали, что при применении плацебо рост объема ишемического повреждения при инсульте в течение 12 нед составлял 82%, на фоне цитиколина в дозе 500 мг/сут – 34%, а в дозе 2000 мг/сут – 2% (p=0,015) [13]. Более подробно этот вопрос был изучен в плацебо-контролируемом исследовании Citicoline 010 (n=81) [14], в котором пациенты получали цитиколлин (500 мг/сут) начиная с первого дня от развития инсульта в течение 6 нед, затем динамика изучалась в течение еще 6 нед. Было показано достоверное снижение объема ишемического повреждения нервной ткани к 12 нед у пациентов, получавших цитиколлин (табл. 2).

К настоящему времени проведен целый ряд клинических исследований, продемонстрировавших эффективность цитиколина при ишемическом инсульте при добавлении препарата к стандартной схеме лечения. В этих работах цитиколлин использовался как внутривенно, так и перорально (если позволяло состояние пациента), начало терапии цитиколином от момента появления клинических симптомов ишемического инсульта составляла от 24 ч до 14 нед, а продолжительность приема – от 10 дней до 6 нед и более. Можно сделать заключение, что цитиколлин эффективен при подключении его на любых сроках, однако раннее назначение препарата наиболее целесообразно.

ferrer

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



Инновационный нейротектор с доказанной эффективностью

- ☐ Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- ☐ Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- ☐ Улучшает когнитивную функцию³

Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколлин. 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 инсульта, 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 инсульта 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 по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому 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 пероральной

раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентэ":

РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,

Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625,

www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company

Таблица 1. Фармакологические эффекты цитиколина		
Механизм действия	Эффект	Клиническая значимость
Нейропротекторные и нейрорепаративные эффекты		
Усиление синтеза фосфатидилхолина	Восстановление клеточных мембран нейронов (нейрорепарация)	Восстановление структурной целостности нервной ткани
Угнетение активности фосфолипазы A2	Торможение повреждения нейронов	Уменьшение объема поврежденной нервной ткани
	Сохранение фосфолипидов и сфингомиелина миелиновой оболочки	Сохранение передачи импульсов по миелиновым волокнам
Нормализация работы ионных каналов мембран нейронов	Поддержание нормальной проницаемости мембран нейронов	Предупреждение реперфузионного повреждения нервных клеток, нормализация проведения нервных импульсов
Воздействие на когнитивную функцию		
Усиление синтеза ацетилхолина	Нормализация холинергической передачи	Улучшение когнитивных функций, профилактика/лечение деменции
Снижение концентрации свободного глутамата	Уменьшение повреждающего действия нейротоксичного глутамата на холинергическую передачу	
Снижение концентрации β -амилоида	Торможение дегенеративных процессов, ведущих к общему угнетению функции нервной ткани	

Таблица 2. Объем ишемического повреждения в исследовании [14]			
Неделя наблюдения	Плацебо	Цитиколин	Достоверность
К 1-й неделе	+ 25,7 мл	+28,4 мл	Различия недостоверны
К 12-й неделе	- 6,9 мл	-17,2 мл	Различия достоверны ($p < 0,01$)

По результатам метаанализа, включившего 10 клинических исследований по лечению ишемического и геморрагического инсультов с участием 2279 пациентов, применение цитиколина по сравнению с плацебо было ассоциировано с существенным снижением частоты развития летального исхода, степени утраты моторных функций и потери трудоспособности в течение длительного периода последующих наблюдений. Этот же метаанализ показал плацебо-подобный спектр побочных реакций на фоне использования цитиколина [15].

Согласно многоцентровому двойному слепому, плацебо-контролируемому исследованию Y. Tazaki и соавт. [16], при использовании цитиколина внутривенно в дозе 1000 мг/сут в течение 2 нед, начиная с первого дня от развития ишемического инсульта, общее улучшение наблюдается у 54% пациентов, а на фоне плацебо – только у 29%. Метаанализ исследований по назначению цитиколина в ранний период после ишемического инсульта показал, что введение этого препарата в первые 24 ч от развития симптомов острой ишемии головного мозга позволяет сократить период восстановления до 3 мес [17].

При ишемическом инсульте показана эффективность и перорального цитиколина (500–2000 мг/сут) при использовании в течение 6 нед от начала заболевания [18].

Безопасность и эффективность цитиколина при ишемическом инсульте показана в недавнем исследовании с участием более чем 4000 пациентов [19]. Препарат назначался перорально (500–4000 мг/сут) в основном в течение первых 24 ч от момента появления симптомов инсульта, курсом не менее 6 нед. Через 6 нед лечения наблюдалось улучшение по всем показателям исходов, таким как оценка по сокращенному варианту шкалы NIH, индексу Бартеля и модифицированной шкале Рэнкина ($p < 0,05$). Побочные эффекты были зарегистрированы у 31 пациента (0,73%) и представляли собой, в основном, головную боль и желудочно-кишечные расстройства.

В недавно представленном исследовании было сообщено об опыте применении Цераксона у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

(ОНМК) в условиях скорой медицинской помощи [20]. Исследование продемонстрировало целесообразность наиболее раннего применения нейропротекторов, подтвердило безопасность цитиколина (препарат не снижал артериальное давление, не влиял на частоту сердечных сокращений), хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов как при ишемическом, так и геморрагическом инсультах. Отмечена тенденция к субъективному и объективному улучшению течения инсульта и исходу заболевания (уменьшение жалоб, общемозговых и очаговых симптомов заболевания) при однократном внутривенном введении 1000 мг в 20 мл физиологического раствора в сочетании с базовой терапией на догоспитальном этапе.

Кроме того, в связи с все более широким применением в лечении инсульта метода тромболиза проведены исследования по оценке эффективности и сочетаемости препаратов, вводимых совместно с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA). На модели эмболического инсульта у животных было проведено сравнительное исследование монотерапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) и цитиколином, а также их комбинацией (введение цитиколина до или после проведения тромболиза в дозах, эквивалентных таковым при монотерапии). Показано, что применение тромболитической терапии в сочетании с последующим введением цитиколина значительно снижает смертность животных по сравнению с монотерапией rtPA. Исследователи предположили, что введение тромболитика следует комбинировать с максимально ранним введением нейропротективных препаратов для уменьшения выраженности реперфузионного повреждения [21].

В Европе с 2006 г. проводилось исследование ICTUS, включившее более чем 2600 пациентов с острым ишемическим инсультом. Курс цитиколина начинался с первых часов заболевания. В течение первых 3 дней препарат или плацебо вводилось парентерально в дозе 2000 мг с переходом на пероральный прием на протяжении 6 нед. В данном исследовании проводилась оценка влияния цитиколина на

исход и инвалидизацию. Результаты данного испытания будут озвучены в мае 2012 г. на ESC.

Цитиколин при геморрагическом инсульте

На сегодняшний день установлено, что препарат при данном заболевании безопасен и обладает клинической эффективностью при добавлении к стандартному лечению, что позволяет применять Цераксон еще на догоспитальном этапе лечения инсульта.

Так, в плацебо-контролируемом исследовании с участием 38 пациентов с геморрагическим инсультом цитиколин назначался в дозе 1000 мг каждые 12 ч в течение 2 нед внутривенно или внутрь, в результате исследования были выявлены положительные тенденции в динамике неврологического статуса [22]. В экспериментальных моделях внутримозгового кровоизлияния применение цитиколина хотя и не влияло на объем самой гематомы, но приводило к уменьшению окружающей ее зоны ишемического повреждения и улучшению функционального восстановления [23]. Несомненно, вопрос об использовании цитиколина при геморрагическом инсульте требует изучения в значительно более крупных клинических исследованиях.

Цитиколин при деменции

Хроническая ишемия головного мозга и инсульт способствуют развитию деменции. Многочисленные клиничко-патологоанатомические исследования показали, что у большинства пациентов причиной деменции является сочетание цереброваскулярной болезни и болезни Альцгеймера [24], однако при наличии сердечно-сосудистой патологии сосудистый компонент у большинства считается ведущим. Даже у относительно стабильных пациентов, но не получающих адекватной антигипертензивной терапии, наблюдаются множественные «немые» лакунарные инсульты и характерные изменения в белом веществе головного мозга, которые становятся морфологической основой приобретенного слабоумия. В итоге адекватная терапия сердечно-сосудистой патологии и церебропротекция выходят на первый план при лечении деменций.

В основе церебропротективных свойств цитиколина лежит способность воздействовать на механизмы пластичности нервной ткани и нейрорепарации. Важное место при реализации процессов нейропластичности отводится способности препарата сохранять целостность и функциональную активность мембран нейронов.

Существенное значение имеет способность цитиколина нормализовывать холинергическую передачу, работу других нейротрансмиттерных систем в мозге, а также снижать концентрацию нейротоксичного глутамата. Аналогичные механизмы лежат в основе действия многих других средств для лечения старческих деменций. О воздействии препарата на бета-амилоид сказано выше.

Имеются сведения о способности препарата повышать ветвистость дендритов нервных клеток [25], что способствует образованию новых связей между нейронами.

Эффективность цитиколина при постинсультной деменции показана в Кокрейновском обзоре 14 исследований с участием пожилых лиц с разнообразными нарушениями – от нарушений памяти до умеренных сосудистых когнитивных нарушений, сосудистой или сенильной деменции [26]. Продолжительность исследований составляла от 20 дней до 12 мес. На фоне цитиколина было отмечено значитель-

ное улучшение когнитивных функций в целом по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Влияние препарата на когнитивные функции было отчетливо заметно на поведенческом уровне и в улучшении памяти, что легко оценить клинически, даже без специальных методик.

Для профилактики деменции и улучшения неврологической симптоматики при инсульте препарат следует назначать, начиная с первых 24 ч от момента появления симптомов инсульта с последующим непрерывным его приемом в течение 6 мес по следующей схеме:

- в течение первых 6 нед после ишемического инсульта – 2 г/сут;
- в период 6 нед – 6 мес – 1 г/сут.

У пациентов, получавших препарат по такой схеме, наблюдались наибольшие улучшения в сфере внимания, исполнительской функции ($p = 0,019$) и ориентации во времени ($p = 0,042$) [27]. При продолжении приема препарата в течение 12 мес пациентами, перенесшими инсульт, наблюдалась хорошая переносимость, безопасность и дальнейшее улучшение в отношении постинсультных когнитивных нарушений.

Заключение

Представленный обзор показывает, что цитиколин (Цераксон), в отличие от большинства средств, используемых в нашей стране в качестве нейропротекторов, один из немногих обладает столь обширной доказательной базой. В результате проведенных исследований препарат показал высокую эффективность при ишемических и геморрагических инсультах, а также сосудистой деменции. Нейропротекторные свойства препарата хорошо изучены как на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Цитиколин следует использовать в неотложной неврологии (ишемический инсульт) и при постинсультной реабилитации (уменьшение восстановительного периода, степени инвалидизации). Препарат уменьшает степень когнитивных расстройств как в постинсультном периоде, так и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Литература

1. Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна. *Consilium Medicum*. 2011; 13: 10: 119–122.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992 Feb 8; 339 (8789): 342–4.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и соавт. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003; 5: 5.
4. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6; 115 (5): e69–171.
5. Secades J., Lorenzo J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006; 27: Suppl. B: 1–56.
6. Стуров Н.В., Манякин И.С. Использование цитиколина в лечении инсульта. *Трудный пациент*. 2011; 9: 6: 29–32.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005; 30: 15–23.
8. Agut J., Coviella I.L., Wurtman R.J. Cytidine(5') diphosphocholine enhances the ability of haloperidol to increase dopamine metabolites in the striatum of the rat and to diminish stereotyped behavior induced by apomorphine. *Neuropharmacology*. 1984; 23: 1403–1406.
9. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicoline (CDPcholine): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res*. 1995; 17: 281–284.
10. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта. *Врач*. 2007; 12: 25–28.

11. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M. et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurol Res.* 2011 Jul; 33 (6): 572–7.

12. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R. et al. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999; 21: 535–540.

13. Warach S.M., Harnett K. Predictive validity of MRI as a surrogate endpoint in stroke trials: change in lesion volume predicts clinical outcome [abstract]. *Stroke.* 2002; 33: 356.

14. 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; 48 (5): 713–22.

15. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis.* 2008 Fall; 5 (4): 167–77.

16. 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; 19: 211–216.

17. 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.

18. 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; 49: 671–678.

19. Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009; 31: 171–176.

20. Невзоров Н.М. Цераксон. Применение, эффективность и безопасность у больных ОНМК в условиях скорой помощи // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2010; 5: 14–19.

21. Alonso de Leciana M., Gutiérrez 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 Sep 25; 247 (2): 121–9.

22. Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21: 380–385.

23. Clark W., Gunion-Rinker L., Lessov N. et al. Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke.* 1998 Oct; 29 (10): 2136–40.

24. Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5: 649–658.

25. Hurtado O., Cárdenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis.* 2007; 26: 105–111.

26. Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment. *Clin Interv Aging.* 2006; 1: 247–251.

27. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29: Suppl 2: 268.