

И.Б.СОРОКИНА, к.м.н., с.н.с., ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И.Пирогова, ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова, Москва

Возможности применения цитиколина при заболеваниях нервной системы

В статье рассматриваются механизмы развития наиболее распространенных заболеваний нервной системы, включая инсульт, травматическое повреждение, болезнь Альцгеймера и другие виды когнитивных нарушений, болезнь Паркинсона и пр. Наиболее перспективно применение препаратов, обладающих непосредственным или опосредованным влиянием на ведущие механизмы развития наиболее распространенных, тяжелых и инвалидизирующих заболеваний нервной системы: нарушение синтеза фосфолипидов клеточных мембран, развитие окислительного стресса с накоплением свободных радикалов, избыточная активация NMDA-рецепторов с последующим патологическим каскадом реакций и нарушением нейромедиаторного баланса. Представлен обзор эффективности и безопасности применения цитиколина в лечении, а также механизма действия препарата при основных заболеваниях нервной системы.

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, нарушение когнитивных функций, нейропротекторы, механизм действия, эффективность, переносимость

Актуальная проблема неврологии — своевременное оказание адекватной медикаментозной помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения. К сожалению, наиболее успешный способ восстановления кровотока путем тромболизиса имеет ограниченные показания и связан с временными рамками развития локальной ишемии мозга.

Другое направление патогенетического лечения инсульта — назначение нейропротекторов, позволяющее предотвратить ишемию на клеточном и молекулярном уровнях. Применение нейропротекторов направлено на прерывание основных этапов ишемического каскада, что приводит к повышению выживаемости сохранившихся клеток в зоне пenumбры. Раннее назначение нейропротекторов позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга и защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения [2].

Необходимо назначать нейропротекторы в первые 3—6 часов после развития инсульта и продолжать лечение не менее 7 дней [6].

При ишемии мозга установлено снижение содержания фосфолипидов вследствие ослабления их биосинтеза и усиления деградации фосфатидилхолина за счет активации фосфолипазы A2 [8, 9]. В настоящее время усиленный катаболизм фосфолипидов рассматривается как один из ведущих нейрохимических механизмов при цереброваскулярной патологии [13, 30]. К сожалению, пока ни одно из лекарственных средств не влияет непосредственно на этот процесс.

Еще одной актуальной проблемой в неврологии остается лечение когнитивных нарушений, как умеренных, так и достигших степени деменции (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и др.).

Ведущим механизмом возрастных нарушений когнитивных функций принято считать снижение интенсивности синтеза и высвобождения ацетилхолина и связывания этого фермента с холинергическими рецепторами. При физиологическом старении мозга также снижается и уровень фосфолипидов, что приводит к ухудшению функции мембран нервных клеток. Память и реализация высших психических функций напрямую зависят от нейрональной передачи импульсов, которая ухудшается при повреждении мембран.

Использование предшественника ацетилхолина (холина) в

серии экспериментов на животных выявило его стимулирующее влияние на поведенческие реакции, процессы обучения и запоминания [27].

Распространенным заболеванием нервной системы является травматическое повреждение головного мозга, приводящее к гибели клеток вследствие отека, нарушения целостности ГЭБ, ишемии и сотрясения.

Выделяют три основных патологических процесса при травме головного мозга:

1. Разрушение фосфолипидов в клеточной мембране, приводящее к снижению содержания фосфатидилхолина.
2. Выделение из поврежденных мембран свободных жирных кислот, что вызывает отек из-за накопления метаболитов арахидоновой кислоты.
3. Снижение выделения ацетилхолина, вызывающее ослабление холинергической передачи мозга.

Таким образом, основными патогенетическими звеньями ведущих по частоте возникновения, летальности и инвалиди-

■ Раннее применение нейропротекторов — важное направление патогенетической терапии инсульта — позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга и защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения.

зации неврологических заболеваний являются нарушение синтеза фосфолипидов клеточных мембран, развитие окислительного стресса с накоплением свободных радикалов, избыточная активация NMDA-рецепторов с последующим патологическим каскадом реакций и нарушением нейромедиаторного баланса.

В связи с этим применение препаратов, обладающих непосредственным или опосредованным влиянием на ведущие механизмы поражения, является наиболее перспективным для достижения положительного эффекта от лечения.

Цитиколин является сложной органической молекулой, представляющей собой промежуточное звено биосинтеза фосфолипидов клеточной мембраны. Эндогенный синтез цитиколина — это ограниченный по скорости этап синтеза фосфатидилхолина (основного мембранного липида) из холина. Экзогенный холин экономит системные запасы холина и тормозит распад мембранных фосфолипидов.

Фармакологическое действие цитиколина не ограничивается рамками фосфолипидного обмена. Являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, цитиколин обладает антиоксидантными, мембраностабилизирующими свойствами, нормализуя энергетику митохондрий и восстанавливая функционирование Na⁺, K⁺-АТФазы.

На основании многочисленных экспериментальных исследований было установлено, что нейропротективный эффект цитиколина обусловлен поддержанием уровня кардиолипина (ключевой компонент внутреннего слоя мембраны митохондрий) и сфингомиелина; поддержанием содержания арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и фосфатидилэтанолamine; частичным восстановлением уровня фосфатидилхолина; стимуляцией синтеза глутатиона и активности глутатионредуктазы; торможением перексидного окисления липидов. Терапия цитиколином значительно снижала высокую активность, возникающую при ишемии мозга, фосфолипазы А2 как в мембранных, так и митохондриальных фракциях. Доклинические исследования продемонстрировали, что цитиколин подавляет экспрессию белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии.

Цитиколин также служит источником холина, участвующего в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирующего активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина.

В настоящее время большой интерес вызывают дофаминергические свойства цитиколина, обусловленные стимуляцией тирозингидроксилазы — ключевого фермента биосинтеза дофамина [21, 28]. Существенное повышение концентрации дофамина в стриатуме позволило предположить эффективность цитиколина в лечении болезни Паркинсона. В то же время многие авторы рассматривают дефицит дофа-

мина как ведущий нейромедиаторный механизм старения мозга [1, 3, 4, 5].

Цитиколин также стимулирует обратный захват глутамата, т.е. обладает разносторонним действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Выявленные эффекты цитиколина в отношении глутаматной эксайтотоксичности приводят к уменьшению размеров очага ишемии в мозге и повышению уровня АТФ в коре и стриатуме [20].

Таким образом, эффекты цитиколина, выявленные в экспериментальных исследованиях, непосредственно связаны с воздействием на основные этапы ишемического каскада. В одной из последних работ Alonso de Lecinan (2006) с использованием модели эмболического инсульта у животных было проведено сравнительное исследование монотерапии тромболитиком rtPA, цитиколином и их комбинациями (введение

цитиколина до или после проведения тромболитика в дозах, эквивалентных таковым при монотерапии). Оказалось, что тромболитическая терапия в сочетании с последующим введением цитиколина значительно снижает смертность животных по сравнению с монотерапией rtPA. Исследователи предположили, что для уменьшения выраженности реперфузионного повреждения введение тромболитика следует комбинировать с максимально ранним использованием нейропротективных препаратов [12].

Изучается влияние цитиколина на отложение β-амилоида — нейротоксического белка, играющего важную роль в развитии болезни Альцгеймера. Известно, что степень когнитивных расстройств прямо пропорциональна накоплению β-амилоида. В экспериментах цитиколин влиял на дегенерацию нейронов в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией β-амилоидного белка. Холин в сочетании с цитидином стимулировали секрецию нормального нейротрофного амилоидного белка-предшественника мозговыми клетками крыс.

В одном из экспериментов цитиколин вводили старым крысам с ослабленными когнитивными и двигательными функциями. При помощи тестов на поведение активного и пассивного уклонения было показано, что цитиколин улучшает способность к запоминанию и обучению. Кроме того, цитиколин улучшал когнитивные функции у крыс, которым вводили скополамин, что подтверждает холинергическое действие препарата.

В целом на основании результатов многочисленных доклинических исследований можно сделать вывод о том, что нейропротекторный эффект цитиколина определяется сочетанием его нейромедиаторных и нейрометаболических свойств.

В настоящее время на основании анализа многочисленных клинических испытаний (многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых) подтверждена эффективность применения цитиколина в лечении различных неврологических заболеваний. Эффектив-

■ Снижение интенсивности синтеза и высвобождения ацетилхолина и связывания этого фермента с холинергическими рецепторами считается ведущим механизмом возрастных нарушений когнитивных функций.

ность и безопасность препарата изучались более чем у 11 000 человек.

Самый большой опыт применения цитиколина накоплен при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения.

С 1980 по 2007 г. в Европе, Японии и в США было проведено 14 клинических исследований применения цитиколина при инсульте.

Кохрановской группой по обзору данных об инсульте выполнен формальный перекрестный анализ результатов контролируемых клинических исследований для оценки пользы и рисков, связанных с применением предшественников холина при инсульте у людей. Согласно обобщенным данным всех исследований, использование предшественников холина сопровождалось абсолютным уменьшением на 10–12% суммарного показателя летальности и частоты инвалидизации при долгосрочном наблюдении. Пероральное применение цитиколина в первые 24 часа после развития инсульта средней тяжести или тяжелого инсульта увеличивает вероятность полного восстановления больных через 3 месяца.

При объединении результатов исследований, оценивающих изменение размеров очага поражения на фоне приема цитиколина, у 62,1% больных, получавших цитиколлин, и у 53,2% больных, получавших плацебо, наблюдалось уменьшение объема очага инсульта [28].

Получены доказательства, что ЦДФ-холин оказывает положительное влияние короткой или средней продолжительности при когнитивных расстройствах у пожилых больных, связанных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Анализ результатов исследований показал, что ЦДФ-холин обеспечивает умеренное, но стабильное улучшение памяти и поведения у этих больных. Однако эти данные ограничены относительно коротким сроком наблюдения в контролируемых клинических исследованиях, большинство которых продолжалось не больше 3 месяцев (Кохрановская база данных систематических обзоров, 2005).

В целом анализ данных подтвердил первичную эффективность применения цитиколина у пациентов с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения. Следует отметить, что цитиколлин способен потенцировать эффекты других лекарственных средств, применяемых при цереброваскулярной патологии, — тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофинов [13, 28]. Некоторые авторы полагают, что цитиколлин может быть препаратом первого выбора для проведения нейропротективной терапии при инсульте [16, 28]. Однако, учитывая сложную и многогранную природу инсульта, наиболее целесообразным остается комплексный подход, представляющий собой комбинацию лекарственных

средств, воздействующих на все основные звенья патогенеза инсульта [7].

В 1989 г. проведено первое исследование эффективности цитиколина при когнитивных расстройствах у пожилых людей [11]. Исследовались результаты применения цитиколина в течение 6 недель в дозе 1 000 мг у 84 пожилых пациентов с легкой и выраженной деменцией. Достоверное улучшение по когнитивным тестам было обнаружено только в отношении эффективности обучения, которое исследователи объяснили дофаминергическим эффектом препарата. Позднее проводилось исследование влияния цитиколина на объем вербальной памяти у пациентов с деменцией. Первые 3 месяца пациенты принимали препарат перорально в дозе 1 000 мг/сут, затем — 2 000 мг/сут на протяжении 3 последующих месяцев. Наиболее значимое увеличение темпов нарастания вербальной памяти было отмечено при приеме 2 000 мг цитиколина в сутки [30].

В 1994 г. изучалась эффективность перорального приема цитиколина в дозе 1 000 мг/сут у 20 пациентов с болезнью Альцгеймера на протяжении 1 месяца. Несмотря на краткосрочное наблюдение, было обнаружено значимое умеренное улучшение показателей ориентации в пространстве и времени у пациентов, принимавших цитиколлин [15].

Alvarez X.A. et al. в 1999 г. исследовали эффективность терапии цитиколлином у 30 пациентов с сосудистой деменцией в течение 12 недель (доза

препарата составляла 1 000 мг/сут). Различия между группой плацебо и группой принимавших цитиколлин приближались к статистически достоверным значениям. Интересно, что в данном исследовании изучался и уровень кровотока в обеих группах. У пациентов основной группы выявлены признаки улучшения кровотока головного мозга в отличие от группы плацебо, хотя прямым вазодилатационным эффектом цитиколлин не обладает [13].

Цитиколлин восстанавливал кровоток в пораженных областях также и при травме головного мозга при приеме 1 000 мг/сут на протяжении 1 месяца [21]. На фоне приема цитиколина в клинических исследованиях было отмечено улучшение когнитивных функций пациентов и снижение частоты таких осложнений травматического повреждения мозга, как головные боли, головокружение, шум в ушах [22].

Эффективность цитиколина (1 000 мг/сут) при добавлении к базовой терапии травмы мозга изучалась у 216 пациентов. В основной группе пациентов было отмечено достоверное улучшение когнитивного статуса пациентов и быстрее регрессировали двигательные нарушения [24].

Учитывая гипотетическую способность цитиколина улучшать дофаминергическую передачу, были проведены исследования среди пациентов с болезнью Паркинсона и принимающих L-допа. При назначении цитиколина в дозе 500 мг внутримышечно отмечалось уменьшение выраженности брадикине-

■ Наиболее перспективно применение препаратов, обладающих непосредственным или опосредованным влиянием на ведущие механизмы развития наиболее распространенных, тяжелых и инвалидизирующих заболеваний нервной системы: нарушение синтеза фосфолипидов клеточных мембран, развитие окислительного стресса с накоплением свободных радикалов, избыточная активация NMDA-рецепторов с последующим патологическим каскадом реакций и нарушением нейромедиаторного баланса.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор 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 (Citicoline). Регистрационный номер ЛСР-000069, 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 инсульта, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и вазодилаторные нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной алопецией (преобладание популяции 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 вводят в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первого 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. Побочные действия: 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, Okano E et al. Stroke 1988; 19: 211-216.

3. Spier PA, Myers D, Hochman G.S et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Полная информация в инструкции по применению. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора.

ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО «Ньюкомед Дистрибушн Сентс»: РД, 119048 Москва, ул. Уланова, д. 2, стр. 1,

Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.

Дата: 02.11.11.



Nycomed: a Takeda Company

зии, ригидности; влияния на тремор не отмечено [10]. Другие исследователи отмечали, что комбинированная терапия L-допа и цитиколином позволяет снизить дозу L-допа и уменьшить побочные эффекты базисной терапии [18].

Будучи компонентом естественных метаболических процессов в организме, цитиколлин отличается очень хорошей переносимостью и клинической безопасностью. Частота побочных эффектов не превышает 5%, причем большая часть их носит преходящий и умеренный характер. В связи с этим цитиколлин можно рекомендовать для длительного применения в клинической практике [31]. На фоне приема цитиколина не зарегистрировано системных холинергических реакций даже при назначении в больших дозах и в течение длительного времени [23].

В России цитиколлин представлен препаратом Цераксон в нескольких лекарственных формах: раствор для перорального

применения — 30 мл (100 мг цитиколина в 1 мл), раствор для инъекций, ампулы по 1 000 мг и ампулы по 500 мг (1 ампула 4 мл). Наличие различных форм позволяет оптимально комбинировать схемы и режимы приема препарата в зависимости от вида патологии и тяжести состояния больного.

Принимая во внимание существующие в настоящее время представления о патогенезе основных заболеваний нервной системы, данные многочисленных экспериментальных и широкую базу уже имеющихся и продолжающихся клинических исследований, следует отметить, что Цераксон (цитиколлин) — нейропротектор с высоким уровнем доказательности для лечения состояний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера.



ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб, 2003. — 467 с.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001. — 326 с.
- Дамулин И.В. Болезнь Паркинсона и деменция: патогенетические и терапевтические аспекты. — М., 2006. — 34 с.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. — М., 2003. — 157 с.
- Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Мачаева С.В. Болезнь Паркинсона. — М., 2003. — 157 с.
- Скворцова В.И., Боцина А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта // Врач. — 2007. — № 12. — С. 25–28.
- Acosta J., Nombela M., Palao A., et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline). New Trends in Clinical Neuropharmacology: Calcium antagonists // Acute Neurology, Headache and Movement Disorders. — London: John Libbey & Co, 1988. — P. 289–96.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem Res. — 2005. — V. 30. — P. 15–23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Larsen E.C., et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after Stroke // J Biol Chem. — 2006. — V. 281(10). — P. 6718–25.
- Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A., Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neuropsychobiology. — 1982. — V. 8. — P. 289–296.
- Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M., et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline / In: Wurtman R.J., Corkin S., Growden J.H., eds. Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging. — Boston, MA: Birkhauser, 1989. — 649–654.
- Alonso de Lecinana M., Gutierrez M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke // J. Neurol Sci. — 2006. — 247: 121–129.
- Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // Methods Find Exp Clin Pharmacol. — 1999. — V. 21. — P. 535–540.
- Andersen M., Overgaard K., Meden P., et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke. — 1999. — V. 30. — P. 1464–1471.
- Caamano J., Gomez M.J., Franco A., Cacabelos R. Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // Method Find Exp Clin Pharmacol. — 1994. — V. 16 (3). — P. 211–816.
- Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Alternative Med Rev. — 2004. — V. 9. — P. 17–31.
- Corso E.A., Arena M., Ventimiglia A., et al. La CDP-colina nelle vasculopatie cerebrali: valutazioni cliniche e di semiologia strumentale // Clin Ther. — 1982. — V. 102. — P. 379–86.
- Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F., et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin Ther. — 1990. — V. 12. — P. 489–95.
- Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A., et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. — 2005. — V. 18. — P. 336–45.
- Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // J Neural Transm. — 2000. — V. 107. — P. 1027–63.
- Leon-Carrion J., Dominguez-Roldan J.M., Murillo Cabezas F., et al. The role of citicoline in neuropsychological training after traumatic brain injury // NeuroRehabilitation. — 2000. — V. 14. — P. 33–40.
- Levin H.S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline // J Neurol Sci. — 1991. — V. 103. — P. 39–42.
- Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // Arzneimittelforschung. — 1983. — V. 33. — P. 1073–1080.
- Maldonado V.C., Perez J.B., Escario J.A. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // J Neurol Sci. — 1991. — V. 103. — P. 15–18.
- Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // Biochem Pharmacol. — 1981. — V. 30. — P. 539–41.
- Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J Mol Neurosci. — 2003. — V. 20. — P. 53–60.
- Petkov V.D., Kehayov R.A., Mosharraf A.H., et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits // Arzneimittelforschung. — 1993. — V. 43. — P. 822–828.
- Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods Find Exp Clin Pharmacol. — 2002. — V. 24(Suppl. B). — P. 1–53.
- Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F., et al. Citicoline in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study // Cerebrovasc Dis. — 2006. — V. 21(5–6). — P. 380–85.
- Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S., et al. Citicoline improves verbal memory in aging // Arch Neurol. — 1996. — V. 53. — P. 441–448.
- Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F., et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann Neurol. — 2000. — V. 48. — P. 713–22.