

Цитиколин в качестве вспомогательной терапии когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы и ишемическом инсульте: обзор имеющихся данных

Вступление

Цитиколин (цитидиндифосфат холин — ЦДФ-холин) представляет собой сложное органическое молекулярное соединение, которое в норме присутствует в человеческих клетках [1]. Кроме того, ЦДФ-холин является промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина [2], а также важным промежуточным продуктом в пути биосинтеза структурных фосфолипидов клеточных мембран [3]. Во многих моделях повреждения центральной нервной системы (ЦНС) цитиколин продемонстрировал способность оказывать нейропротекторные эффекты [4]. В частности, ЦДФ-холин оказывает нейропротекторное действие при гипоксии и ишемии, а также способствует улучшению результатов обучения и функций памяти, что было показано при исследовании на моделях старения мозга у животных [5]. В течение десятилетий ЦДФ-холин широко использовался как средство лечения многих видов когнитивных нарушений у человека [6]. Несмотря на это, механизм его действия до сих пор остается неясным, но исследования на нескольких экспериментальных моделях у животных позволяют предположить, что механизм действия заключается в репаративном эффекте, который ЦДФ-холин оказывает на клетки мозга [7]. Ввиду отсутствия значимых побочных эффектов и хорошей переносимости [8] в последние годы интерес к ЦДФ-холину значительно вырос. После перорального приема или парентерального введения ЦДФ-холин высвобождает два основных компонента — цитидин и холин.

При пероральном приеме цитиколин всасывается почти полностью, при этом показатель биодоступности остается примерно на таком же уровне, как и при внутривенном введении. В литературе встречаются данные нескольких исследований, которые демонстрируют эффективность цитиколина в период восстановления или при постишемической церебральной реабилитации, которая реализуется благодаря его нейропротективному действию [9]. Было показано, что пероральный прием цитиколина (500–4000 мг в сутки) даже в ранние сроки после ишемического инсульта улучшает общее состояние пациента согласно оценке по шкале Rankin и шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [10]. Однако в этой конкретной клинической ситуации положительные результаты не были полностью подтверждены в ходе двух недавних двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [11, 12]. В условиях хронического дегенеративного поражения ЦНС было показано, что ЦДФ-холин улучшает познавательные способности и повышает умственную работоспособность при сосудистой деменции и при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера [13, 14]. Результаты показывают, что ЦДФ-холин оказывает благоприятное влияние на несколько когнитивных доменов. В ходе меньшего количества исследований была изучена эффективность среднесрочного и долгосрочного применения цитиколина при сосудистых когнитивных нарушениях и болезни Паркинсона.

Цель

В этом обзоре оценены имеющиеся в литературе сведения, касающиеся эффективности и безопасности применения ЦДФ-холина в качестве вспомогательной терапии при дегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как деменция, связанная с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, сосудистая деменция, а также в качестве вспомогательного лечения при ишемическом инсульте.

Материалы и методы исследования

Авторы оценили имеющиеся в литературе сведения, касающиеся эффективности и безопасности применения ЦДФ-холина в качестве вспомогательной терапии при дегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как старческое слабоумие, деменция, связанная с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, сосудистая деменция и, наконец, ишемической инсульт. Для данного обзора были рассмотрены такие источники: база MEDLINE (с 1948 по май 2011 года), база EMBASE (с 1980 по май 2012 года), библиографические списки статей, касающиеся цитиколина и когнитивных нарушений и/или нарушений ЦНС, инсульта, а также данные различных клинических испытаний. В итоге было найдено в общей сложности 25 публикаций, посвященных эффективности ЦДФ-холина в лечении различных неврологических заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями, а также 4 исследования при ишемическом инсульте.

1. Применение ЦДФ-холина при болезни Альцгеймера: в целом, 5 исследований рассматривали клиническую эффективность цитиколина в лечении деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера.

2. Влияние ЦДФ-холина на когнитивную функцию головного мозга при болезни Паркинсона: в целом, 6 исследований рассматривали клиническую эффективность цитиколина в лечении деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона.

3. Применение ЦДФ-холина при лечении когнитивных нарушений у пожилых людей (сосудистая деменция): в общей сложности было проведено 14 клинических исследований с целью оценки эффективности цитиколина при лечении данного заболевания.

4. Роль ЦДФ-холина в лечении ишемического инсульта: в общей сложности было проведено 4 клинических исследования с целью оценки эффективности цитиколина при лечении ишемического инсульта.

Результаты

Применение цитиколина при болезни Альцгеймера

Основываясь на роли цитиколина как промежуточного соединения в биосинтезе фосфатидилхолина, было высказано предположение о том, что цитиколлин может вызывать обратное развитие возрастных гистопатологических изменений в нейронной мембране мозга, тем самым восстанавливая функцию памяти [15]. Потенциал применения цитиколина в качестве средства для лечения нарушений памяти, связанных со старением у пациентов с болезнью Альцгеймера, был изучен в общей сложности в ходе 5 исследований [16–19].

В 1994 году Samargo и коллеги провели двойное слепое исследование с целью изучить влияние лечения

цитиколином в течение одного месяца на когнитивные нарушения у 20 пациентов с болезнью Альцгеймера [16]. На протяжении лечения цитиколином (1000 мг в сутки перорально) когнитивные функции оценивали с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). В результате наблюдалось незначительное улучшение состояния в подгруппе пациентов с ранним началом болезни Альцгеймера, на что указывает небольшое, но статистически значимое ($p < 0,005$) увеличение балльной оценки по шкале MMSE. У пациентов на поздних стадиях заболевания балльная оценка по шкале MMSE была сниженной. В общей группе было отмечено улучшение пространственно-временной ориентации, с более заметной разницей у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Alvarez и соавторы в проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффективность терапии цитиколином у 30 пациентов с легкой и умеренной сенильной деменцией альцгеймеровского типа [17]. Цитиколлин назначали в течение 12 недель в суточной дозе 1000 мг. Окончательные результаты показали недостоверное различие между группами цитиколина и плацебо с тенденцией в пользу группы активного лечения цитиколином.

В нескольких исследованиях была проведена оценка влияния цитиколина на гемодинамику головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера [18, 19]. В группе цитиколина было отмечено небольшое улучшение гемодинамики (увеличение объема и скорости кровотока) головного мозга по сравнению с группой плацебо. Механизмы действия цитиколина согласуются с его очевидной ролью в качестве средства, потенцирующего холинергическую систему благодаря биосинтезу ацетилхолина и активации мускариновых рецепторов в ЦНС.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют о том, что цитиколлин способен улучшать когнитивное функционирование при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера.

Влияние цитиколина на когнитивную функцию при болезни Паркинсона

Эффективность ЦДФ-холина при лечении болезни Паркинсона была оценена в ходе 6 контролируемых клинических исследований с участием более 160 пациентов [20–25].

Garcia и коллеги провели исследование, в ходе которого оценивали эффективность ЦДФ-холина при помощи данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с болезнью Паркинсона [20]. Две группы пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона прошли количественную ЭЭГ с использованием быстрого преобразования Фурье с целью оценки эффективности лечения цитихолином. В итоге была обнаружена различия в общих потенциалах дельта- и альфа-диапазонов, в индексе альфа/тета, в задней активности, в индексе антериоризации дельта и альфа-ритма, а также в пространственном индексе альфа-ритма.

Agnoli и соавторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором изучали эффект ЦДФ-холина [26]. Все пациенты до начала этого

исследования уже получали лечение препаратом леводопы в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы. Клиническую оценку проводили по оценочной шкале Вебстера (WRS), шкале инвалидности Северо-западного университета (NUDS) и по полуколичественной шкале оценки тремора, ригидности и брадикинезии. Лечение с применением ЦДФ-холина продемонстрировало значимое улучшение состояний ригидности и брадикинезии и менее существенное ослабление тремора. При сравнении результатов лечения с данными, полученными в группе плацебо, авторы обнаружили, что фактическая клиническая эффективность ЦДФ-холина касается, в основном, состояний брадикинезии и ригидности (улучшение показателей на 23% и 33% соответственно). Авторы пришли к выводу, что положительный эффект ЦДФ-холина при лечении пациентов с болезнью Паркинсона, которые уже получали лечение препаратом леводопы в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы, заключается в способности цитиколина воздействовать на дофаминовые рецепторы посредством активации метаболизма фосфолипидов.

В 1991 году Marti и Urtasun провели исследование, в котором приняли участие 20 пациентов с болезнью Паркинсона в возрасте от 52 до 76 лет с длительностью заболевания от 4 до 25 лет [21]. Все пациенты получали препарат леводопы в качестве монотерапии или в комбинации с трициклическими антидепрессантами, амантадином, бромкриптином, антихолинергическими средствами или лизуридом. Кроме того, пациентам был назначен цитиколлин в дозе 1000 мг внутримышечно ежедневно на протяжении 15 дней, затем — по 500 мг в сутки на протяжении еще 15 дней. После 30 дней лечения показатели балльной оценки по шкале Колумбийского университета улучшились на 7,3%, ригидность уменьшилась на 18,8%, время выполнения теста с ходьбой на 10 метров и обратно уменьшилось на 17,5% и 37,4%, результаты теста почерка улучшились на 19,7%. Побочных эффектов отмечено не было.

Проведенные в период 1982–1990 гг. исследования [23–25] подчеркивают клиническую эффективность цитиколина в лечении болезни Паркинсона. В частности, Eberhart и соавторы [22] провели исследование с участием 85 пациентов с установленным диагнозом первичного паркинсонизма. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа получала свою обычную дозу леводопы (в среднем 381 мг в сутки) + 1200 мг цитиколина в сутки; вторая группа — половину своей суточной дозы леводопы (в среднем 196 мг в сутки) + 1200 мг цитиколина. Достоверно большее количество пациентов, получавших цитиколлин и «низкую дозу» (т.е. 50% от обычной дозы) препарата леводопы, продемонстрировали лучшие результаты по итогам клинических тестов по сравнению с группой, получавшей полную дозу леводопы (381 мг в сутки) в комбинации с 1200 мг цитиколина. В заключение следует отметить, что леводопосберегающий эффект цитиколина может быть использован для снижения частоты побочных эффектов, а также для замедления процесса утраты эффективности леводопы при длительном лечении.

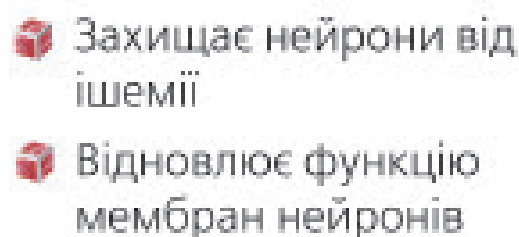
Применение цитиколина при лечении когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста (сосудистая деменция)

В недавно проведенном мета-анализе были рассмотрены данные опубликованных двойных слепых рандомизированных исследований применения ЦДФ-холина в лечении когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными расстройствами [27]. Данный мета-анализ включал в себя в общей сложности 14 исследований, в которых приняли участие более 800 пациентов. Рассматривались только те исследования, которые были выполнены в соответствии с рандомизированным плацебо-контролируемым дизайном. В некоторых исследованиях лечение назначалось непрерывно, в остальных — применялось курсовое лечение с продолжительностью курса три недели и перерывами той же длительности. Семь исследований из 14 были проведены с участием пациентов с исключительно хроническими цереброваскулярными заболеваниями. В 12 исследованиях цитиколлин назначался в суточной дозе 1000 мг (в пяти — внутривенно, в четырех — внутримышечно, в трех — перорально). В остальных двух исследованиях цитиколлин назначался в общей суточной дозе 600 мг за один прием перорально или внутримышечно. Мета-анализ воздействия ЦДФ-холина на функцию памяти показал однородные результаты, свидетельствующие о статистически значимом положительном эффекте цитиколина на этот клинический параметр. На основании этого авторы пришли к выводу, что цитиколлин улучшает память и поведенческие исходы.

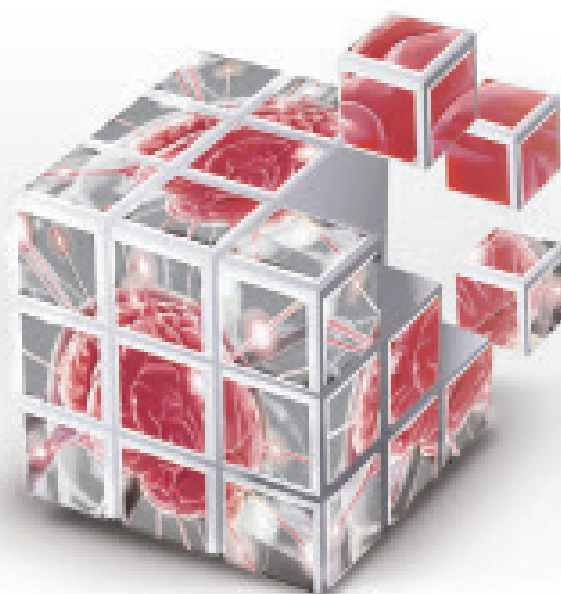
Agnoli и соавторы провели исследование с участием 84 пожилых пациентов с легкой и умеренной амнезией [26]. Нарушения памяти у пациентов определяли по результатам оценки по шкале MMSE. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенного лечения: группа лечения цитиколлином в дозе 1000 мг в сутки и группа плацебо. Длительность исследования составила шесть недель. Через три недели и после окончания периода лечения все пациенты проходили оценку памяти при помощи тестирования по методу Randt. Помимо основных функций памяти, таких как функции немедленной или отсроченной памяти, общая эффективность памяти, тестирование по методу Randt помогает оценить три параметра когнитивного функционирования пациента: кодирование и организация (КО), когнитивная эффективность (КЭ) и эффективность приобретенной памяти (ПП). Согласно результатам тестирования было отмечено улучшение параметров ПП, при этом показатели КО и КЭ остались неизменными. Поскольку ПП непосредственно связана с вниманием, исследователи предположили, что этот результат свидетельствует о дофаминергическом эффекте цитиколина, который основан на когнитивных механизмах взаимосвязи дофаминергической стимуляции и улучшении внимания. Кроме того, отмечено улучшение общей эффективности памяти. Лечение с применением цитиколина позволило улучшить вербальную функцию памяти у лиц пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Применение цитиколина может оказаться эффективным в лечении возрастного снижения когнитивной функции, которое может быть предвестником развития слабоумия.

citicoline

Cito!



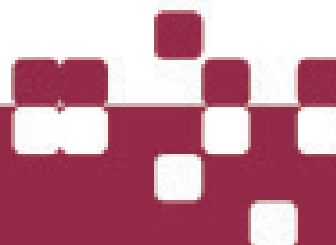
- Прискорює функціональну реабілітацію після інсульту
- Скорочує тривалість відновного періоду після ЧМТ



© 2006 Pearson Education, Inc. All rights reserved. This publication is protected by copyright. Permission is granted to reproduce this document for personal use only.



TOR-90plus-Digast
Apparat: 83690, w. Gabel, typ. M, Antriebsart, 10
vers./Stunde; +38 0044 | 248-83-83, 248-81-91
e-mail@digast.de



Большинство этих исследований показали, что пероральное применение цитиколина способствовало улучшению когнитивных функций пациентов.

Эффективность воздействия цитиколина на вербальную память у пожилых людей была исследована в двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 95 здоровых добровольцев в возрасте от 50 до 85 лет [28]. Это исследование проводилось в два этапа. На начальном этапе все пациенты принимали цитиколлин в дозе 1000 мг в сутки или плацебо ежедневно в течение трех месяцев. При анализе данных удалось выделить подгруппу пациентов с относительно плохой памятью. Эти пациенты приняли участие во втором перекрестном экспериментальном этапе исследования, во время которого они на протяжении трех месяцев получали терапию цитиколином в суточной дозе 2000 мг или плацебо. После начального этапа лечения цитиколином улучшение, касающееся отсроченной и логической памяти, было отмечено только в подгруппе пациентов с относительно плохой памятью. В конце второго этапа в группе лечения цитиколином было отмечено более значительное улучшение, что позволяет предположить, что назначение цитиколина в дозе 2000 мг в сутки является более эффективной дозировкой для терапии возрастного ухудшения памяти.

В другом двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном Alvarez и коллегами, приняли участие 24 пациента пожилого возраста с нарушениями памяти, которым было назначено лечение цитиколином перорально на протяжении 4 недель [17]. Цитиколлин назначали в виде монотерапии в дозе 500 мг или 1000 мг либо в комбинации с блокатором кальциевых каналов нимодипином, используемым для лечения неврологического дефицита у пациентов с кровоизлиянием в головной мозг (цитиколлин 300 мг в сутки + нимодипин 90 мг в сутки). До и после начала лечения была произведена оценка функции памяти. Результаты показали, что лечение цитиколином способствовало улучшению способности запоминать слова и объекты после рассматривания их в течение двух секунд. В тестах на распознавание, в которых пациенты пытаются отличить ранее увиденные слова и объекты от остальных, подобранных случайным образом, улучшений отмечено не было. Тем не менее, положительные результаты лечения цитиколином отмечались во всех трех группах пациентов. В целом, вышеописанные клинические данные свидетельствуют о том, что цитиколлин способен оказывать положительное влияние на некоторые когнитивные домены при лечении сосудистой деменции.

Роль цитиколина в лечении ишемического инсульта

Инсульт является неотложным состоянием, смертность при котором выше, чем при большинстве форм рака. Это вторая по частоте причина смертности в развитых странах и наиболее распространенная причина серьезной долгосрочной инвалидности у людей взрослого и пожилого возраста. Результаты многочисленных экспериментальных исследований цитиколина показали улучшение исхода, а также уменьшение размера зоны инфаркта мозга при использовании модели ишемического инсульта.

Эффективность и безопасность применения цитиколина при лечении ишемического инсульта изучали во всем мире; при этом в нескольких исследованиях были получены данные о превосходном профиле безопасности и возможной эффективности [29]. Применение цитиколина оказалось полезным в лечении 113 пациентов, перенесших инсульт [30]. В обсервационном исследовании пациентам, у которых развился инсульт, в течение 48 часов была назначена терапия цитиколином; препарат в дозе 2 г вводили внутривенно в течение первых 5 дней, и затем внутримышечно (с 6-го по 9-й день) по 1 г в сутки. Согласно данным Канадской неврологической шкалы у 5,3% пациентов наблюдалось улучшение состояния. Нежелательные эффекты (наиболее распространенные: головная боль, головокружение) были отмечены у 7,4% больных. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 259 пациентов, разделенных на три различные группы в зависимости от дозы цитиколина для перорального приема (500 мг в сутки однократно, 500 мг два раза в сутки и 1000 мг два раза в сутки). Согласно результатам исследования, начатого в течение 24 часов после инсульта и продолжавшегося 6 недель, у пациентов группы лечения цитиколином было отмечено улучшение функционального состояния и уменьшение неврологического дефицита по сравнению с группой, получавшей плацебо [31].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17] приняли участие 267 пациентов с острым инсультом. Лечение было начато не позднее, чем на 14-е сутки после развития инсульта, а продолжительность исследования составила 2 недели. В результате терапии цитиколином в дозе 1000 мг в сутки внутривенно у пациентов отмечалось улучшение уровня сознания. Преимущество цитиколина в сравнении с плацебо также было отмечено по шкале оценки общего улучшения (GIR), включающей оценку 6 различных категорий, основанных на изменениях в сознании, отдельных неврологических симптомах и общем состоянии пациента. Тем не менее, различия между плацебо и цитиколином, касающиеся улучшения уровня сознания, были статистически значимы только на 7-й (на 51% при лечении цитиколином, на 33% — для плацебо) и 14-й день лечения (54% и 29% при применении цитиколина и плацебо соответственно). Хотя подробные сведения о последующем наблюдении не были предоставлены, авторы предположили, что прогноз оказался лучше в группе цитиколина. К данному выводу пришли благодаря оценке результатов состояния пациентов через 18 месяцев после проведенного лечения, сделанной на основе данных о смертельных исходах от сердечно-легочных осложнений вследствие инсульта.

Обсуждение

ЦДФ-холин активирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейронных мембранах, улучшает метаболизм головного мозга и действует на уровне различных нейромедиаторов [32]. Было экспериментально доказано, что ЦДФ-холин повышает уровень норадреналина и дофамина в ЦНС. Благодаря такой фармакологической активности ЦДФ-холин оказывает

нейропротекторное действие в условиях гипоксии и ишемии, а также способствует улучшению результатов обучения и функций памяти, как было показано при исследовании на моделях старения мозга у животных [33]. Более того, на различных экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ЦДФ-холин восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na^+/K^+ -АТФ-азы, ингибирует активацию фосфолипазы А2 и ускоряет разрешение отека мозга [34]. За счет метаболитов цитиколина, таких как холин, метионин, бетаин, и нуклеотидов — производных цитидина, открывается возможность воздействия на множество метаболических путей [35]. Во многих исследованиях на животных были обнаружены доказательства роли цитиколина в качестве предшественника фосфатидилхолина [36].

Как известно, при заболеваниях, характеризующихся дегенерацией холинергических нейронов (таких как болезнь Альцгеймера), количество биохимических маркеров холинергических нейронов обычно ограничено. Препараты холина способствуют восстановлению и росту клеточных мембран, а также благоприятному прогнозу при различных неврологических заболеваниях, в том числе при ишемическом и геморрагическом инсульте [37]. Поэтому цитиколлин как наиболее хорошо изученный предшественник холина так широко рекомендуется к применению [38]. В экспериментальных моделях инсульта цитиколлин проявил выраженное нейропротекторное действие, повышенную нейропластичность и нейрорепаративную способность в подострый период.

Несмотря на то, что данные отдельных исследований при инсульте были неубедительными, результаты мета-анализа 10 исследований с участием более 2279 пациентов показывают, что среди пациентов, получавших цитиколлин, наблюдалось значительное снижение частоты смертности и инвалидизации [39]. Цитиколлин незначительно улучшает когнитивные функции при болезни Альцгеймера, выступая в роли предшественника ацетилхолина. Мозг использует холин преимущественно для синтеза ацетилхолина, который, в свою очередь, ограничивает уровень холина, доступного для синтеза фосфатидилхолина. Как показали токсикологические исследования, ЦДФ-холин — безопасный препарат, он не оказывает серьезных эффектов на холинергическую систему и имеет отличную переносимость. ЦДФ-холин на протяжении десятилетий широко применяется для лечения многих видов когнитивных нарушений. Несмотря на это, механизм его действия до сих пор остается неясным, но данные исследований на нескольких экспериментальных моделях острой церебральной ишемии позволяют предположить, что механизм действия заключается в репаративном эффекте ЦДФ-холина на клетки мозга [40].

Из-за отсутствия значимых нежелательных эффектов и высокой переносимости [8] в последние годы интерес к ЦДФ-холину значительно вырос. В этой статье был проведен обзор наиболее значимых опубликованных клинических исследований когнитивных нарушений. Целью некоторых исследований было изучение эффективности среднесрочного и долгосрочного применения

цитиколина при сосудистых когнитивных нарушениях и болезни Альцгеймера. Результаты исследований показывают, что цитиколлин оказывает положительное воздействие на несколько когнитивных доменов, но методологическая неоднородность этих исследований усложняет возможность сделать вывод о данном свойстве. Для более точного доказательства эффективности цитиколина при лечении когнитивных расстройств необходимы новые исследования с большим числом пациентов, а также единые диагностические критерии включения и стандартизированная нейропсихологическая оценка.

Значительный интерес может представлять использование новых процедур нейровизуализации в текущих испытаниях. Фармакологические характеристики цитиколина в сочетании с его механизмом действия свидетельствуют о том, что этот препарат можно применять при лечении сосудистых заболеваний головного мозга, травм головы различной степени тяжести и когнитивных расстройствах различной этиологии [41]. В этой статье авторы также сосредоточились на обзоре последних публикаций, основных текущих экспериментальных и клинических программ с применением цитиколина в лечении деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона. При проведении недавнего Кокрановского мета-анализа [27] с целью оценки роли ЦДФ-холина в лечении когнитивных и поведенческих нарушений, связанных с хроническими церебральными нарушениями у пожилых людей, был сделан вывод, что существует ряд доказательств того, что ЦДФ-холин оказывает положительное влияние на память и поведение, по крайней мере, в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Доказательства преимущества цитиколина были более убедительными при оценке общего впечатления о препарате. ЦДФ-холин — единственный нейропротектор, который продемонстрировал положительные результаты во всех рандомизированных исследованиях, а также свою эффективность по данным мета-анализа при общем профиле безопасности, аналогичном таковому у плацебо.

Выводы

Цитиколлин можно считать ценным вспомогательным средством лечения когнитивных нарушений при хронических дегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как деменция, ассоциированная с болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона.

Цитиколлин также оказался действенным нейропротективным препаратом, обладающим рядом положительных эффектов при лечении ишемического инсульта и характеризующимся отличным профилем безопасности. В большинстве исследований, проведенных с целью оценки клинической эффективности цитиколина, внутривенный путь введения был более эффективным по сравнению с пероральным приемом.

Статья впервые опубликована в журнале Online Journal of Medicine and Medical Science Research. — 2013. — Vol. 2, issue 2. — P. 13–18

*Печатается в сокращении
Список литературы находится в редакции.
Перевод: Антон Вовчек*

①