

Персонализированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины

© М.В. ПУТИЛИНА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Анализируя механизмы нейропротективного эффекта предшественников холина, выявлены преимущественные эффекты Цитиколина на процессы репарации нейрональных мембран, уменьшение дегенерации свободных жирных кислот, а холина альфосцерата на повышение продукции нейромедиатора ацетилхолина. Хотя Цитиколин обладает меньшим воздействием на синтез холина, чем холин альфосцерат, комбинация холина и цитидина в его составе является универсальным инструментом для снижения проявлений ишемии головного мозга, стабилизации когнитивного статуса, превосходя стандартные преимущества холина. Разнообразные механизмы действия Цитиколина позволяют рассматривать его как препарат, эффективный не только в острой стадии болезни, но и для восстановления функций мозга в отсроченном периоде, придавая ему статус универсального ноотропного соединения.

Ключевые слова: нейропротекция, цитиколин, холина альфосцерат.

Информация об авторе:

Путилина М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

Как цитировать:

Путилина М.В. Персонализированный выбор препаратов — предшественников холина с позиций доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):144–151. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061144>

A personalized selection of choline precursors in evidence — based medicine

© М.В. PUTILINA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The analysis of mechanisms of the neuroprotective effect of choline precursors reveals the primary effects of citicoline on the processes of repair of neuronal membranes, a decrease in the degeneration of free fatty acids, and choline alfoscerate, an increase in the production of the neurotransmitter acetylcholine. Although citicoline has a lesser effect on choline secretion than choline alfoscerate, the combination of choline and cytidine in its composition is a universal tool to reduce symptoms of cerebral ischemia, to stabilize cognitive status, superior to the standard benefits of choline. Various mechanisms of the action of citicoline enable to recommend it as a drug effective both in the acute phase of the disease and in the delayed period, giving it the status of a universal nootropic compound.

Keywords: neuroprotection, citicoline, choline alfoscerate.

Information about author:

Putilina M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>

To cite this article:

Putilina MV. A personalized selection of choline precursors in evidence—based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):144–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061144>

Автор, ответственный за переписку: Путилина Марина Викторовна — e-mail: profput@mail.ru

Corresponding author: Putilina M.V. — e-mail: profput@mail.ru

Введение

В последние десятилетия в медицинской литературе появляется большое количество статей, посвященных методам фармакотерапии для защиты нейронов головного мозга от различных факторов повреждения, включая инсульт, травму, воспаление [1]. В клинической практике наиболее часто применяются лекарственные средства (ЛС), комплексно воздействующие на цереброваскулярную единицу, так как при патологии требуется защита не только нейронов, но и астроцитов, олигодендроцитов, микроглии. Применение таких препаратов может повысить степень адаптации нейронов к повреждению, увеличить их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечить лучшее восстановление после возобновления кровотока. Данный класс ЛС получил название «нейропротекторы» [2]. Список фармакологических нейропротекторов с каждым годом расширяется, но многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма, а также ограничение экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику обуславливают неоднозначность мнений о нейропротекторной терапии [3], хотя данное направление является одним из наиболее перспективных. Механизмы церебральной ишемии довольно сложны и включают несколько ключевых каскадов патологических реакций в мозге, развивающихся в разные моменты времени. Например, эксайтотоксичность возникает в течение нескольких минут и достигает пика в течение нескольких часов как первый молекулярный механизм повреждения. За этим следуют окислительный и нитрозативный стресс, воспаление, развивающиеся в течение нескольких часов и сохраняющиеся в течение нескольких дней после ишемии. Эти процессы работают синергично и после церебральной ишемии, поэтому выбор препарата первой линии всегда сложен. В связи с тем, что молекулы фосфолипидов являются важной составляющей клеточных мембран у всех млекопитающих, лечение, направленное на защиту и восстановление фосфолипидов, является одним из наиболее многообещающих подходов в клинической неврологии. Предшественники холина — экзогенные средства, которые в организме превращаются в холин и обеспечивают поддержку, восстановление и синтез фосфолипидов клеточных мембран, а также нейромедиатора ацетилхолина. К предшественникам холина относят холина альфосцерат и цитиколин. При наличии сходных свойств между ними нельзя ставить знак равенства, так как у цитиколина преобладающий эффект связан с действием на мембраны, воздействие на нейротрансмиссию несколько менее выражено, а у холина альфосцерата доминирующий эффект — воздействие на нейротрансмиссию, при более слабом мембранопротекторном механизме действия. Точное понимание различий этих ЛС дает анализ фармакологических особенностей, механизмов действия, эффективности при различных нозологиях с позиций доказательной медицины.

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин)

Цитиколин (Цераксон, Рекоган) — цитидин 5'-дифосфохолин или CD-холин — эндогенный нуклеозид, участвующий как промежуточное звено в трех основных метаболических путях, являясь необходимым веществом в синтезе фосфатидилхолина, пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди) [4]. Цитиколин — естественный метаболит биохимических процессов в организме, не является чужерод-

ным химическим соединением — ксенобиотиком, как большинство ЛС.

Состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком. Цитидин — нуклеотид (компонент РНК), образующийся при соединении цитозина с рибозой β -N1-гликозидной связью. Холин является субстратом для образования ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина [5].

Заслуживает внимания изучение плейотропных эффектов препарата. Доказано, что действие Цитиколина более многогранное, чем просто влияние на различные этапы ишемического каскада [6]. Доказано, что уменьшение глутаматной эксайтотоксичности приводит к уменьшению размеров очага ишемии [7]. Результаты применения Цитиколина в клинической практике подтверждают данные эксперимента: препарат, усиливая ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза, стимулирует тенденцию к уменьшению размеров очага повреждения у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [5]. Цитиколин приводит к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга. Увеличение содержания эндотелиальных прогениторных клеток в периферической крови ассоциировано с лучшим функциональным исходом у пациентов, перенесших острый ишемический инсульт [8].

Цитиколин, являясь источником холина, участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы, увеличивает уровни норадреналина (в коре и гипоталамусе), дофамина (в полосатом теле), серотонина (в коре, полосатом теле и гиппокампе) [9]. Дофамин играет важную роль в обеспечении познавательной деятельности. Активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения когнитивных процессов с одного на другой [10]. Роль норадреналина заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными событиями [11].

Холин в сочетании с цитидином стимулирует секрецию нормального нейротрофического амилоидного белка-предшественника мозговыми клетками крыс [5]. Применение нейротрофических факторов (например, основного фактора роста фибробластов) улучшает когнитивные функции в модели ишемической энцефалопатии путем увеличения количества холинергических нейронов в СА-области гиппокампа [11, 12]. Цитиколин способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге, а также, вероятно, стимулировать перераспределение основного транспортера глутамата EAAT2 в микродомены липидных рафтов, что приводит к повышению усвоения глутамата и клинически проявляется в улучшении интегральных показателей когнитивных функций [11].

Антиагрегантный механизм действия препарата — новый предмет изучения плейотропных эффектов, связанных с ролью фосфолипидов в процессах гемокоагуляции [13]. Внутрисосудистое фибринообразование характеризуется глубокими расстройствами свертывающей системы крови с одновременным нарушением соотношения между нейтральными (НФЛ) и кислыми (КФЛ) классами фосфолипидов [14]. Процесс трансформации фибриногена в фибрин, сопровождающийся уменьшением содержания КФЛ и возрастанием уровня НФЛ, вносит существенные сдвиги

ги в соотношения между указанными группами фосфолипидов. Он характеризуется в каждом конкретном случае изменениями их про- или антикоагулянтной активности, что может проявляться стимулирующим или ингибирующим действием на показатели протромбинового времени, тромбопластической активности, времени свертывания крови, количества фибриногена и фибринолитической активности [15, 16].

Резюмируя вышеизложенное, можно выделить следующие механизмы действия Цитиколина [5]:

- 1) поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- 2) активацию биосинтеза фосфатидилхолина;
- 3) стимуляцию синтеза глутатиона и ослабление процессов пероксидации липидов (антиоксидантный эффект);
- 4) нормализацию активности Na^+ - K^+ -АТФазы;
- 5) снижение активности фосфолипазы А₂;
- 6) активацию энергетических процессов в нейронах;
- 7) активацию нейрональных митохондриальных цитохромксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания);
- 8) ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза;
- 9) усиление синтеза ацетилхолина и активности тирозингидроксилазы, секреции дофамина, увеличение уровней норадреналина и серотонина.

При использовании в клинической практике следует учитывать фармакологические характеристики Цитиколина. Препарат при экзогенном введении (как пероральном, так и внутривенном) обладает 100% биодоступностью [17]. После всасывания распадается на холин и цитидин, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), распределяется в структурах головного мозга с быстрым внедрением холина в структурные фосфолипиды и цитидина — в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин хорошо абсорбируется при приеме внутрь. После приема концентрация холина в плазме крови существенно повышается. Препарат метаболизируется в кишечнике и печени с образованием холина и цитидина. При этом только 15% введенной дозы выводится из организма человека: менее 3% почками и через кишечник, около 12% с выдыхаемым CO_2 .

Цитиколин увеличивает эффекты препаратов леводопы, что позволяет назначать его пациентам с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе с болезнью Паркинсона, для уменьшения дозы леводопосодержащих препаратов. Рекомендованная схема терапии: 1000 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь в виде питьевого раствора 1 раз в день в течение 1—2 мес.

Два важных обстоятельства делают обзор свойств этого нейропротективного и нейрорепаративного средства особенно своевременным. Во-первых, начиная с 2004 г. Цитиколин стал применяться в США [5]. В настоящее время Цитиколин как рецептурный препарат продается более чем в 50 странах мира, включая Европу (Испания, Франция, Россия), Америку (Мексика, Бразилия, Аргентина), Африку и Средний Восток (Алжир, Иордания, Ирак) и Азию (Япония, Китай, Южная Корея). Во-вторых, существует мало средств, разработанных для лечения неврологических заболеваний, имеют такую доказательную базу как в эксперименте, так и в клинической практике: общее число пациентов, включенных в различные исследования его эффективности, составляет около 12 тыс. [18]. Согласно результатам обобщенного анализа данных 1372 пациентов,

участвующих в четырех клинических испытаниях, проведенных в США, применение Цитиколина в течение 24 ч от начала инсульта приводит к регрессу неврологического дефицита и функциональному восстановлению [18]. По сравнению с плацебо у пациентов с оценкой по шкале NIH >8 баллов в остром периоде ишемического инсульта, получавших Цитиколин, чаще наблюдалось полное восстановление (индекс Бартел ≥ 95): плацебо — 21%, цитиколин — 33% ($p=0,05$) [19]. Цитиколин хорошо переносится, в группе плацебо зарегистрировали больше побочных эффектов, чем в группе активного лечения. Среди всех исследований по эффективности препарата у пациентов с ОНМК исследование C010 (Цитиколин 010) — первое, в котором динамику зоны инфаркта оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии [19]. В рамках пилотного двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного на базе 4 испанских академических госпиталей с участием 38 пациентов с внутримозговой гематомой, которым в течение 6 ч после развития заболевания назначали препарат в дозировке 2000 мг/день в течение 2 нед, получены данные о безопасности и эффективности терапии [20]. Этот же вывод получен в ходе большого 6-центрового исследования на Филиппинах [21]. В кохрейновском обзоре, включающем 14 исследований с участием 884 пожилых пациентов с разнообразными нарушениями, от нарушений памяти до умеренных сосудистых когнитивных и сенильной деменции, отмечен явный позитивный эффект препарата [22]. Продолжительность исследований составляла от 20 до 30 дней, 1 исследование продолжалось в течение 6 нед, 4 исследования — 2—3 мес, 1 исследование — 12 мес. Использовались несколько дозировок препарата, различные критерии включения и показатели исходов. Полученные результаты продемонстрировали эффективность Цитиколина в отношении улучшения характеристик памяти и поведения, но не внимания. Было отмечено значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с группой плацебо. У пациентов пожилого возраста прием Цитиколина в течение 6 нед приводил к значительному увеличению содержания в лобной доле (передней части поясной извилины коры головного мозга) фосфокреатина (+17%), β -нуклеозидтрифосфатов, в АТФ (+14%), а также отношения фосфокреатина к неорганическому фосфату (+32%) по данным магнитно-резонансной спектроскопии [23]. Кроме того, было продемонстрировано значительное увеличение содержания фосфолипидов в мембранах клеток. В ряде исследований, в которых препарат назначали пациентам с болезнью Альцгеймера, зафиксировано аналогичное, но умеренное улучшение памяти и поведения [24].

Эффективность Цитиколина у пациентов с хронической ишемией головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) также подтверждена рядом клинических исследований [25—30]. У этой категории пациентов зафиксировано не только уменьшение когнитивных нарушений, но и снижение выраженности симптомов нарушения экстрапирамидной нервной системы, нарушений походки, постуральной неустойчивости. Особенно в клинической практике значим эффект в терапии ишемических кохлеовестибулярных синдромов. В 2010 г. в открытом исследовании изучена терапевтическая эффективность Цитиколина у пациентов с центральным головокружением сосудистой этиологии [31]. Интересным представляется факт назначения препарата молодым пациентам и здоровым лицам [32, 33]. Применение Цитиколина (Рекогнан) в дозе 10 мл в тече-

ние 30 дней способствовало не только коррекции когнитивных, астенических, но и эмоциональных, вегетативных нарушений, повышало стрессоустойчивость [34]. Полученный позитивный эффект сохранялся ко 2-му месяцу наблюдения. Цитиколин в дозе 500 мг улучшает показатели внимания у здоровых лиц женского пола по сравнению с плацебо [35]. Напиток из Цитиколина (250 мг) и кофеина улучшает показатели кратковременной памяти и внимания у молодых здоровых добровольцев по сравнению с плацебо [36].

Холина альфосцерат

Холина альфосцерат (Глиатилин, Церетон) — соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму — фосфорилхолин, способный проникать через ГЭБ и активировать биосинтез ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Он обладает холиномиметическим действием, стимулирует преимущественно центральные холинорецепторы, по механизму действия является парасимпатомиметиком центрального действия [37]. В организме расщепляется на холин и глицерофосфат. Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах. Препарат активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм центральной нервной системы (ЦНС), возбуждает ретикулярную формацию. Повышает настроение, умственную деятельность, концентрацию внимания, запоминание и способность к воспроизведению полученной информации, оптимизирует познавательные и поведенческие реакции, устраняет апатию.

В настоящее время установлены три основных механизма действия холина альфосцерата [38]:

1) являясь донором ацетилхолина, способствует восстановлению нейротрансмиссии;

2) осуществляет репарацию нейрональных мембран;

3) уменьшает дегенерацию свободных жирных кислот.

Холина альфосцерат противодействует биохимическому и функциональному дефициту холинергической системы, подвергшейся влиянию ишемии, что обосновывает его применение при ОНМК [39]. Другим механизмом его действия является анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования предшественников фосфолипидов мембран.

В экспериментах на животных показано, что препараты этого ряда предупреждают индуцированный холинергический дефицит, предотвращают развитие деменции, облегчают процессы обучения и запоминания за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина в мозговых структурах [40]. Психофизиологическая роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, а ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации.

Нейропротекторное действие источников экзогенного холина при ишемических повреждениях было доказано для предшественников холина как в доклинических, так и клинических исследованиях. В большинстве работ подчеркиваются эффективность и дозозависимость терапевтического воздействия [39].

После приема внутрь абсорбция составляет 88%. Легко проникает через ГЭБ, накапливается преимущественно в головном мозге (концентрация достигает 45% от уровня в плазме крови), легких и печени. До 85% холина аль-

фосцерата выводится легкими в виде диоксида углерода, остальное количество (15%) — почками и через кишечник.

Рекомендованная схема терапии: 1000 мг в день внутримышечно или внутривенно в течение 10—15 дней, 1 раз в 6 мес с последующим переходом на прием внутрь по 400 мг 3 раза в день 3 мес. Во время терапии возможна тошнота, однако она может являться следствием дофаминергической активации. В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и выполнении работ, требующих повышенного внимания, скорости психических и моторных реакций [37]. Лекарственное взаимодействие препарата не установлено.

В доступной литературе приведены обзоры 13 опубликованных клинических исследований, включающих 4054 пациента, в которых преимущественно оценивали применение холина альфосцерата при различных формах деменции, расстройствах дегенеративного, сосудистого или комбинированного происхождения, таких как деменция типа Альцгеймера или сосудистая деменция, а также при острых цереброваскулярных заболеваниях (транзиторная ишемическая атака и инсульт) [41]. Введение холина альфосцерата значительно улучшало клиническое состояние пациентов, особенно отмечено влияние на редукцию когнитивных нарушений (память, внимание). Было проведено 3 неконтролируемых исследования холина альфосцерата при инсульте и транзиторной ишемической атаке. Наиболее крупное многоцентровое исследование эффективности холина альфосцерата у пациентов с ишемическим инсультом (без плацебо-контроля) осуществлено в Италии с участием 2058 пациентов. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что данный препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом, особенно значим факт активизирующего влияния холина альфосцерата [42, 43]. В РФ проведено многоцентровое исследование эффективности применения холина альфосцерата в лечении пациентов с острым ишемическим инсультом, в результате которого были подтверждены эффективность и безопасность препарата [38]. Мета-анализ применения холина альфосцерата [44] зафиксировал максимальную эффективность препарата в отношении когнитивной дисфункции, причем для холина альфосцерата характерно воздействие на все виды памяти. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2003 г., в котором оценивалась эффективность препарата (400 мг 3 раза в сутки на протяжении 180 сут) дало возможность применять холин альфосцерат длительно без опасения развития побочных эффектов и осложнений [45]. В исследовании ASCOMALVA (Effect of association between a ChE-I and choline alphoscerate on cognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury — «Влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холина альфосцерата на когнитивные расстройства при болезни Альцгеймера, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием»), в котором принимали участие 300 пациентов, в течение 12 мес назначали (в зависимости от распределения в группы) комбинацию донепезила и холина альфосцерата или одного донепезила [46]. Установлен тот факт, что комбинации донепезила и холина альфосцерата имеют преимущества перед приемом только донепезила [46]. Следует отметить, что холина альфосцерат оказывает дозозависимый эффект, рекомендуется более раннее назначение высоких доз препарата для достижения максимальных результатов терапии [43].

Сравнительный анализ эффективности Цитиколина и холина альфосцерата при патологиях, ассоциированных с нейромедиаторной дисфункцией

Современная нейрофизиология выделяет несколько типов нейромедиаторов, значимых для реализации адаптивных процессов в мозге. Как факторы контроля синаптической пластичности большинство из них оказываются также задействованными в различных видах церебральной патологии. Холинергическая система играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера, расстройствах дофаминергической активности — болезни Паркинсона, глутаматная система — в патогенезе ишемических и травматических поражений мозга, нейротрансмиттерная функция серотонина оказывается значимой для депрессивных и иных форм психических расстройств. Во всех этих случаях речь идет об инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров: их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность становится причиной дезорганизации синаптических процессов, поэтому обосновано применение Цитиколина и холина альфосцерата при различных патологиях, ассоциированных с нейромедиаторной дисфункцией. Препараты оказывают ряд сходных эффектов: оба восстанавливают клеточные мембраны, стимулируют синтез ацетилхолина, обладают высокой биодоступностью, безопасны, эффективны в клинической практике. Однако из перечисленных средств именно Цитиколин обладает наибольшим нейропротективным и нейрорепаративным потенциалом.

Цитиколин благодаря своим компонентам (холину и цитидину) обладает большим количеством механизмов действия при церебральной ишемии, позволяет стабилизировать нарушенные метаболические процессы в сосудистой стенке и нейронах, патологические процессы в клеточных мембранах (синтез более 80% фосфолипидов можно стимулировать за счет изменения концентрации Цитиколина) [5]. Препарат обеспечивает торможение прироста очага поражения при назначении в остром периоде у больных с ишемическим инсультом за счет снижения активной синаптической концентрации глутамата и уменьшения дегенерации свободных жирных кислот, вызывая блокировку специальных клеточных каналов, что непосредственно коррелирует с уменьшением размеров очага ишемии и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме. Наряду с этим приводит к уменьшению содержания воды в структурах головного мозга при обширном инсульте. При геморрагическом инсульте Цитиколин препятствует нарастанию явлений вторичной ишемии при отсутствии выраженного возбуждающего эффекта, связанного со сбалансированным нейромедиаторным эффектом (не только увеличение выброса ацетилхолина, но и стимуляция дофаминовых, серотониновых рецепторов). Это свойство Цитиколина, возможно, позволит применять его уже на догоспитальном этапе у пациентов с ОНМК до верификации характера поражения, в том числе с геморрагическим инсультом. Особенно следует отметить, что назначение препарата в рекомендованных дозах не вызывает повышения порога судорожной активности. Препарат не только снижает выброс глутамата, но и способствует его обратному захвату, воздействуя на уровень $\text{Na}^+ \text{K}^+$ АТФазы, стабилизируя клеточную мембрану, препятствуя патологическому току кальция внутрь клетки. Цитидин — предшественник нуклеотида уридина (фактора, необходимого для оптимальной синаптической передачи и нейрональной связи), сам по себе является мощным ноотропом. Он действует как дополнительный фактор

нейрогенеза, так как отдельные пептиды с короткой аминокислотной последовательностью и специфическими рецепторами (а следовательно, путями, модулирующими сигнальные процессы), активизируя нейротрофические факторы мозга, предположительно увеличивают активность ангио- и неоваскулогенеза. Стимулирование этих процессов является важным элементом нейрорепарации, следовательно, клинически улучшает реабилитацию пациентов, особенно с двигательными нарушениями [5].

В последние годы активно обсуждается роль нейровоспаления в генезе неврологических заболеваний. Фокальная ишемия вызывает мощный воспалительный ответ в течение нескольких часов после ее начала. Воспаление после ишемического инсульта входит в состав реперфузионного повреждения и является важной частью поражения нейроваскулярной единицы. Нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений — сосудистого либо нейродегенеративного, являющихся основой дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Неврологические нарушения, как правило, возникают на фоне тяжелой соматической патологии, нередко сопровождаются декомпенсацией «старого» очага, особенно у пожилых пациентов, поэтому приоритетно назначение препаратов, влияющих на фосфолипиды и продукты их метаболизма. Поскольку фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран, то от них напрямую зависят многочисленные функции клетки. Чем больше выражена гипоксия, тем больше потребление фосфотидилхолина. Истощение его пула, превышающее 20%, сопровождается гибелью мембраны. Донирование источника фосфотидилхолина может восполнить его запасы, но не устранит причину возникновения заболевания, поэтому Цитиколин в первую очередь следует рассматривать в качестве универсального мембранопротектора, способного сохранять матричные свойства биологических мембран у пациентов с тяжелой соматической патологией в острый и восстановительный периоды ОНМК и черепно-мозговой травмы с выраженным двигательным дефицитом, пациентов с болезнью Паркинсона, гипертонической энцефалопатией с выраженными когнитивными нарушениями.

Недостаточное поступление крови при ОНМК провоцирует развитие коагуляционных каскадов, индуцирующих повреждение клеток эндотелия. Экспрессия на тромбоцитах и клетках эндотелия адгезивных молекул, таких как Р-селектин, возрастает уже через 15 мин после начала ишемии, и затем быстро инициируется провоспалительный каскад. В связи с этим следует отметить противовоспалительный механизм действия Цитиколина за счет снижения уровня арахидоновой кислоты, явлений «цитокинового шторма». Препарат может выступать в роли агониста дофаминовых рецепторов, поэтому эффективен в комплексной терапии болезни Паркинсона. Цитиколин позволяет отдалить появление «феномена истощения дозы» на ранних стадиях заболевания, а также снизить или поддерживать постоянными дозы леводопы у пациентов, уже получающих эту специфическую терапию [47]. При хронической ишемии головного мозга Цитиколин — препарат первой линии у пациентов с постуральными нарушениями, в том числе с ишемическими кохлеовестибулярными синдромами, учитывая тот факт, что головокружение — одна из наиболее распространенных жалоб, в том числе при венозной дисциркуляции [48].

Такой подробный анализ механизмов действия, включая применение у молодых пациентов и здоровых лиц с целью улучшения общего статуса, подкреплен самой многочисленной из используемых нейропротекторов доказательной базой. Цитиколин не только источник холина. Он — поставщик цитидина — предшественника ноотропного соединения уридина.

Наличие питьевого раствора, режим дозирования 1 раз в день, отсутствие дозозависимого эффекта позволяют говорить о высокой приверженности пациентов терапии Цитиколином. Особенно данный факт является актуальным для пожилых (снижение риска полипрагмазии) и молодых (отсутствие сложных схем применения при быстром наступлении эффекта) пациентов.

С 2015 г. в Российской Федерации применяется препарат цитиколина Рекогнан, который выпускается в 2-х формах: 1) раствор для внутримышечного и внутривенного введения 500 мг/4 мл, 1000 мг/4 мл; 2) раствор для приёма внутрь 100 мг/мл в виде: флакона с пипеткой по 30 мл препарата; и пакетики по 10 мл препарата. В острый период ишемического инсульта Рекогнан (инъекционная форма) назначают по схеме: 1000 г каждые 12 часов с первых суток после постановки диагноза; через 3–5 дней после начала лечения, при сохранности функции глотания, возможен переход на пероральную форму препарата Рекогнан. Длительность лечения не менее 6 недель. Схема назначения Рекогнана (раствор для приёма внутрь): по 500–2000 мг в день (5–10 мл 1–2 раза в день или 1 пакетик (1000 мг) 1–2 раза в день), перед применением препарат можно развести в 1/2 стакана воды. Дозировка и длительность назначения зависят от тяжести состояния больного. При назначении препарата пожилым пациентам коррекции схемы лечения не требуется [49].

В то же время стимуляторы синтеза ацетилхолина (холина альфосцерата) целесообразно применять при стабилизации жизнеобеспечивающих функций при любом критическом состоянии с поражением ЦНС. Они являются наиболее активными из холинсодержащих фосфолипидов в повышении уровня ацетилхолина в головном мозге [50]. Принципиальным отличием холина альфосцерата является способность нормализовать уровень ацетилхолина в острой ситуации, он обладает выраженным пробуждающим эффектом у пациентов в коматозных состояниях, однако это ограничивает его использование у пациентов с повышенным порогом судорожной активности [51].

Таким образом, несмотря на различия, оба препарата (Цитиколин и холина альфосцерат) являются эффективными, перспективными для лечения различных неврологических заболеваний. Приоритетное назначение Цитиколина рекомендовано пациентам:

- с тяжелой соматической патологией в острый период ОНМК (особенно при выраженных двигательных нарушениях), с возможным применением на догоспитальном этапе, с нормальным или повышенным порогом судорожной активности;

- в восстановительном периоде ОНМК, особенно при выраженных двигательных нарушениях;
- в комплексной терапии неврологических осложнений болезней гемостаза, в том числе тромбофилии и антифосфолипидного синдрома;
- с хроническими формами церебральной ишемии при наличии постуральных расстройств, головокружения, признаков нарушения венозного оттока, когнитивными нарушениями, преимущественно легкой или средней степени тяжести (особенно с нарушениями концентрации внимания);
- в комплексной терапии болезни Паркинсона;
- пожилым пациентам для снижения риска полипрагмазии (однократный прием внутрь);
- молодым пациентам с учетом высокой приверженности терапии.

Приоритетное назначение холина альфосцерата рекомендовано пациентам:

- с инфарктом мозга в коматозном состоянии, без повышенного порога судорожной активности;
- в восстановительном периоде ОНМК, особенно при выраженных когнитивных нарушениях;
- с когнитивными нарушениями любой степени выраженности, том числе в комплексной терапии деменции. Однако многократный прием и использование высоких доз несколько ограничивает назначение у пациентов гериатрического профиля.

Следует отметить тот факт, что после приема одного препарата можно через определенное время (1–3 мес) переходить на другой при превалировании тех или иных симптомов.

Заключение

Анализируя механизмы нейропротективного эффекта предшественников холина при церебральной ишемии, целесообразно отметить, что преимущественные эффекты Цитиколина связаны с прямой репарацией нейрональных мембран, уменьшением дегенерации свободных жирных кислот, а холина альфосцерата — с повышением продукции нейромедиатора ацетилхолина, выделением ацетилхолина из терминалей, имеющим дозозависимый эффект. Хотя Цитиколин в меньшей степени воздействует на секрецию холина, чем холин-альфосцерат, комбинация холина и цитидина является универсальным инструментом для снижения проявлений ишемии головного мозга, стабилизации когнитивного статуса, превосходя стандартные преимущества холина. Разнообразные механизмы Цитиколина позволяют рассматривать его как препарат для терапии не только в острой стадии болезни, но и для восстановления мозга в отсроченном периоде, придавая ему статус универсального ноотропного соединения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raymond Chuen-Chung Chang and Yuen-Shan Ho Introductory Chapter: Concept of Neuroprotection — A New Perspective Submitted: January 11th 2019. Reviewed: March 4th 2019. Published: March 27th 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85631>. <https://www.intechopen.com/books/neuroprotection/introductory-chapter-concept-of-neuroprotection-a-new-perspective>
- Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. *РМЖ. Русский медицинский журнал*. 2009;4:261-267. Putilina MV. Features of combination neuroprotective therapy of acute disorders of cerebral circulation of breast cancer. *Russian Medical Journal*. 2009;4:261-267. (In Russ.).
- Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41-50. Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: the search for life on Mars or future direction of treatment? Part 1. Acute disorders of cerebral circulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(1):41-50. (In Russ.).
- Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
- Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016;63(03):1-73.
- Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
- Lee BK, Jung YS. Sustained Intracellular Acidosis Triggers the Na⁺/H⁺ Exchanger-1 Activation in Glutamate Excitotoxicity. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.018>
- Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ключева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):57-64. Topuzova MP, Alekseeva TM, Vavilova TV, Sirotkina OV, Klocheva EG. Circulating endothelial cells and their precursors as a marker of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension who have suffered an ischemic stroke (review). *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):57-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64>
- Yuliani S, Widyarini S, Mustofa, Partadiredja G Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(3):142-148. https://doi.org/10.4149/bl_2017_028
- Marston KJ, Brown BM, Rainey-Smith SR, Peiffer JJ. Resistance exercise-induced responses in physiological factors linked with cognitive health. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019. <https://doi.org/10.3233/JAD-181079>
- Ye J, Lin H, Mu J, Cui X, Ying H, Lin M, Wu L, Weng J, Lin X. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107(6):931-939. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00603.x>
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. *Нервные болезни*. 2019;1:11-16. Putilina MV, Teplova NV. Algorithms of rational therapy in chronic brain ischemia. Clinical recommendations. *Nervous Diseases*. 2019;1:11-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12074>
- Chang RCC, Chiu K, Ho YS, So KF. Modulation of neuroimmune responses on glia in the central nervous system: Implication in therapeutic intervention against neuroinflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 2009;6:317-326.
- Adibhatla RM, Hatcher JF, Larsen EC. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting Phospholipase A2 and CTP:phosphocholine cytidyltransferase after Stroke. *J Biol Chem*. 2006;281:10:6718-6725.
- Tavoosi N, Davis-Harrison R, Pogorelov T, Ohkubo Y, Arcario M, Rienstra Ch, Morrissey J. Molecular Determinants of Phospholipid Synergy in Blood Clotting. *J Biol Chem*. 2006;281:23247-23253. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.251769>
- Kovalenko T, Pantelev M, Sveshnikova A. Substrate delivery mechanism and the role of membrane curvature in factor X activation by extrinsic tenase. *Journal of Theoretical Biology*. 2017;435:125-133. PMID: 28935233. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.09.015>
- Цитиколин. Регистр лекарственных средств РФ *Citicoline*. Register of medicines of the Russian Federation. <https://www.rlsnet.ru>
- Martí-Carvajal A, Valli C, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. *Cochrane Systematic Review — Intervention — Protocol Version published: 02 July 2018*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013066>
- Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 Investigators. Ann Neurol*. 2000;48(5):713-722. PMID: 11079534.
- Secades JJ, Alvarez-Sabín J. Citicoline in intracerebral haemorrhage, a double blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):380-385. <https://doi.org/10.1159/000091547>
- Chua RH. Role of intravenous citicoline for supratentorial hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(suppl 2):73.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:18. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269>
- Silveri MM, Dikan J, Ross AJ, Jensen JE, Kamiya T, Kawada Y, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed*. 2008;21(10):1066-1075. PMID: 18816480. <https://doi.org/10.1002/nbm.1281>
- Gozes I. Neuroprotection in Alzheimer's Disease Imprint: Academic Press-Published Date: 17th January 2017 P.: 342 Hardcover ISBN: 9780128036907. eBook ISBN: 9780128037126
- Карпов С.М., Гнездицкий В.В., Францева В.О., Власова Д.Ю., Калоев А.Д. Использование цераксона в лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Кубанский медицинский журнал*. 2012;12:52-56. Karpov SM, Gnezditsky VV, Frantseva VO, Vlasova DYu, Kaloev AD. The Use of ceraxon in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Kuban Medvestnik*. 2012;12:52-56. (In Russ.).
- Вахнина Н.В., Захаров В.В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):78-84. Vakhnina NV, Zakharov VV. Disturbances of gait and postural stability in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1):78-84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171178-84>
- Путилина М.В., Шабалина Н.И. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечащий врач*. 2010;9:100-103. Putilina MV, Shabalina NI. Possibilities of early correction of mild and moderate cognitive disorders in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Attending Physician*. 2010;9:100-103. (In Russ.).
- Замерград М.В. Головокружение с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. *Мед Совет*. 2014;5:22-26. Zmergrad MV. Vertigo with a diagnosis of dyscirculatory encephalopathy. *Medical Advice*. 2014;5:22-26. (In Russ.).
- Путилина М.В. Ишемические кохлеовестибулярные синдромы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(6):35-39. Putilina MV. Ischemic cochleovestibular syndromes. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(6):35-39. (In Russ.).
- Машин В.В., Белова Л.А., Бахтогаримов И.Р., Бергельсон Т.М., Шарфутдинова Р.Р. Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекоган (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваску-

- лярной патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):39-43.
Mashin VV, Belova LA, Bakhtogarmov IR, Bergel'son TM, Sharafutdinova RR. Multicenter observational program for evaluating the effectiveness of the drug rekogan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):39-43. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171178139-43>
31. Petrova D, Maslarov D, Angelov I, Zekin D. Analysis of therapeutic efficacy of citicoline in patients with vertigo of central origin and vascular aetiology. *Am J Neuroprotec Neuroregen*. 2012;4:1:1-8.
<https://doi.org/10.1166/ajnn.2012.1043>
 32. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Карповская Е.Б., Василенко В.В., Дидур М.Д., Волов М.Б. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;4:27-32.
Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Karpovskaya EB, Vasilenko VV, Didur MD, Volov MB. Impairments of cognitive control in patients with somatoform disorders and their treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;4:27-32. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904132>
 33. Немкова С.А., Семенов Д.В., Петрова Е.А., Савченко Д.В., Заваденко Н.Н., Возышаева М.Ю., Канищева А.С., Раллева А.В., Логинова Е.М., Цветков Д.А., Чарикова Е.В., Романенко Н.И., Загарьян Д.А., Болдырев В.Г. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у учащихся и преподавателей вузов: возможность коррекции с помощью препарата рекоган (цитиколин). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;12:11-18.
Nemkova SA, Semenov DV, Petrova EA, Savchenko DV, Zavadenko NN, Vozyshayeva MYu, Kanishcheva AS, Ralleva, Loginova EM, Tsvetkov DA, Charikova EV, Romanenko NI, Zagar'yan DA, Boldyrev VG. Cognitive and emotional disorders in university students and teachers: the possibility of treatment with rekogan (citicoline). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;12:11-18. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181181211>
 34. McGlade E. Improved Attentional Performance Following Citicoline Administration in Healthy Adult Women. https://www.researchgate.net/journal/2157-944X_Food_and_Nutrition_Sciences. 2012;03(06):769-773.
<https://doi.org/10.4236/fns.2012.36103>
 35. Bruce S.E, Werner K.B, Preston B.F, Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65:1003-1007.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2014.940286>
 36. *Холина альфосцерат*. Регистр лекарственных средств РФ. *Choline alfoscerate*. Register of medicines of the Russian Federation.
<https://www.rlsnet.ru>
 37. Бурчинский С.К. Комплексная коррекция тревожных когнитивных расстройств в ангионеврологии: цели, задачи, инструменты. *Международный неврологический журнал*. 2017;8(94):73-76.
Burchinsky SK. Complex correction of anxiety and cognitive disorders in angioneurology: goals, tasks, tools. *International Journal of Neurology*. 2017;8(94):73-76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.22141/2224-0713.8.94.2017.120704>
 38. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А., Румянцева С.А., Кузнецов А.Н., Янишевский С.Н. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(1):20-29.
Odinak MM, Voznyuk IA, Piradov MA, Rumyantseva SA, Kuznetsov AN, Yanishevsky SN. Multicenter (pilot) study of the effectiveness of Gliatilin in acute ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2010;4(1):20-29. (In Russ.).
 39. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approach or need for re-evaluation? *J Neurol Sci*. 2007;257:264-269.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>
 40. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *J Exp Pharmacol*. 2012;4:163-172. Published online 2012 Dec 11.
<https://doi.org/10.2147/JEP.S35326>
 41. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub3>
 42. Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041-2055. PMID: 11589921.
[https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
 43. Дзяк Л., Цуркаленко Е.С. Роль холинергического дефицита в патогенезе психоневрологических заболеваний. *Международный неврологический журнал*. 2019;3(105):33-45.
Dzyak L, Tsurkalenko ES. The role of cholinergic deficiency in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases. *International Neurological Journal*. 2019;3(105):33-45. (In Russ.).
<https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.105.2019.169917>
 44. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Lanari A, Previdi P, Rea R. Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colina alfoscerato nelle demenze ad esordio nell'eta adulta. *G. Gerontol*. 2010;58:64-68.
 45. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003;25:1:178-193.
 46. Amenta F, et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):96-101.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.003>
 47. Acosta J, Nombela M, Palao A, Pastor M, Recuero J. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline). In Bartko D, Turciani P, Stern G. *New trends in clinical neuropharmacology: calcium antagonists, acute neurology, headache and movement disorders*. London: John Libbey; 1988.
 48. Путилина М.В. Старение как процесс нейродегенерации. *Консилиум*. 2018;20(2):24-29.
Putilina MV. Aging as a degenerative process. Safe strategies for dementia treatment in elderly patients. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):24-29. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.24-29
 49. Рекоган. Государственный реестр лекарственных средств РФ. *Rekogan*. National register of medicines of the Russian Federation.
<https://www.grls.rosminzdrav.ru>
 50. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Big X, Fraser J. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to pre-view. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;129:1-9. Epub 2014 Dec 3.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.013>
 51. Tayebati SK, Martinelli I, Moruzzi M, Amenta F, Tomassoni D. Choline and Choline alfoscerate Do Not Modulate Inflammatory Processes in the Rat Brain. *Nutrients*. 2017;9(10):1084. PMID: 28961195; PMCID: PMC5691701.
<https://doi.org/10.3390/nu9101084>

Поступила 23.04.20

Received 23.04.20

Принята к печати 27.04.20

Accepted 27.04.20