

УДК 615.214:612.822:576.314:576.7

АФАНАСЬЕВ В.В.

Кафедра неотложной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТИКОЛИНА И ЕГО РОЛЬ В ГОМЕОСТАЗЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН НЕЙРОНОВ И ОРГАНОВ-ЭФФЕКТОРОВ

### Введение

Цераксон (международное непатентованное название — цитиколин) является липидергическим препаратом, действие которого связано с мембранным биохимическим циклом Кеннеди. Этот цикл обеспечивает гомеостаз холина в организме человека, и его метаболические пути создают условия для образования фосфатидилхолина, основного липидного компонента биологических мембран клеток большинства органов и систем. Благодаря постоянному пополнению концентрации фосфатидилхолина сохраняются композиция биологических мембран и их основные свойства (текучесть, целостность, матричная и каркасная функции и т.д.). Это обеспечивает работу различных рецепторных и транспортных механизмов, локализованных в мембранах многих клеток.

Сложные биохимические взаимодействия, возникающие в липидергических системах мембран, изучены не до конца. Многие реакции одновременно протекают в противоположных направлениях при изначальной стимуляции одним субстратом, сами же субстраты способны разнонаправленно изменять скорость реакций. Некоторые парциальные реакции легко обратимы, другие — осуществляются только в одном направлении. Интенсивность образования фосфатидилхолина также регулируется условиями среды, в которой происходит биотрансформация глицеролипидов (рН, осмолярность, наличие коферментов и т.д.); наконец, цикл Кеннеди тесно связан с другими биохимическими циклами, которые поставляют субстраты в его «котел». Возможно, поэтому назначение известных фосфолипидных комплексов, таких как липостабил, эссенциале и др., оказывает определенное мембранопротекторное действие, однако их назначение при различных заболеваниях отнюдь не означает стимуляцию нужного в данной клинической ситуации биохимического звена, т.е. эти препараты не являются специфически направленными.

Цитиколин — нативное вещество направленно-го действия, которое можно сравнить с селективно действующими синаптотропными средствами, когда препарат взаимодействует с рецептором по принципу мишени. В данном случае мишенью служит реакция

перехода цитидин-5-холинфосфата в фосфатидилхолин, т.к. цитидин-5-холинфосфат — это биохимическое название цитиколина. Таким образом, цераксон представляет собой высокотехнологичную жидкую лекарственную форму цитидин-5-холинфосфата, протезирующую основную парциальную реакцию цикла Кеннеди.

В нашей стране цераксон появился недавно, в странах Западной Европы история его применения насчитывает более 30 лет, в течение которых накоплен значительный опыт его клинического использования.

Появление цераксона не является случайным. Хорошо известно, что путь любого препарата от лаборатории до использования в практике занимает не менее 15 лет и материальным затратам по выявлению специфической активности, хронической токсичности и, наконец, клиническим испытаниям предшествует строгий фармакологический анализ между «структурой и действием». Цераксон появился тогда, когда прогресс науки в области понимания нейротрансмиттерных и липидергических болезней шагнул далеко вперед. В патогенезе многих заболеваний нервной системы, в частности, были установлены ключевые нарушения, возникающие в аутокидном гомеостазе синаптических систем и биологических мембран.

Структурная формула цераксона включает фосфорилированный цитидин (который является пиримидиновым нуклеотидом) и холин, также выполняющий в организме важную регуляторную роль. Цитидин, совместно с другими нуклеотидами, образует систему пуриновых и пиримидиновых рибонуклеотидов (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ, ТТФ), которые, помимо своей основной роли, исполняют функцию вторичных посредников в пострецепторном взаимодействии между мембранными рецепторами и плазмомом клетки. Холин служит структурообразующим компонентом цикла Кеннеди. С одной стороны, он является предшественником образования фосфатидилхолина,

© Афанасьев В.В., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

а с другой — при определенных обстоятельствах, например при истощении, он может служить источником пополнения запасов медиатора ацетилхолина.

Еще раз подчеркнем, что оба компонента молекулы цитиколина являются нативными соединениями, которые присутствуют в организме человека. Это вовсе не означает, что, будучи разработанными в виде жидкой лекарственной формы, предназначенной для внутривенного введения, компоненты цераксона являются биодобавками, которые можно применять или не применять с одинаковой пользой для больного (такой продукт, как глюкоза, также является нативным веществом, однако хорошо известно, что в клинической практике ее растворы используют дифференцированно и строго по показаниям).

Таким образом, цитиколин — это высокотехнологичный продукт, состоящий из важных регулирующих метаболитов организма человека, входящих в состав мембран клеточных кластеров практически всех типов.

### Парциальные реакции цикла Кеннеди и особенности клинического применения цитиколина

Вектор главного действия цитиколина направлен на синтез фосфатидилхолина. Последний представляет собой глицерофосфолипид, из которого в дальнейшем образуются важные компоненты клеток, такие как сурфактант, миелин, другие глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды. Цикл Кеннеди связан с гликолизом и циклом Линнена через ацетил-КоА, и направление его реакций также зависит от напряжения гликолитических реакций, уровня глюкозы, концентрации ацетил-КоА и скорости образования ацетилхолина. От образования фосфатидилхолина цитиколин отделяет одна реакция, катализируемая ферментом холинфосфотрансферазой, в ходе которой образуются фосфатидилхолин и цЦМФ.

Очень важно обратить внимание читателя на тот факт, что парциальные реакции цикла Кеннеди протекают при соблюдении ряда условий, когда клиническая ситуация по лечению тяжелого больного может «входить в конфликт» с условиями, необходимыми для действия препарата. К таким условиям относят режим вентиляции (гипокапния, гиперкапния, уровень рО<sub>2</sub>арт, гликемии, назначение коферментов, дегидрогеназ и т.д.). Соблюдение оптимальных отношений может увеличивать силу действия цераксона. Это обстоятельство является очень важным и требует клинического осмысления при назначении цитиколина больным не только в ОРИТ, но и в повседневной практике. В клинических условиях снижение рО<sub>2</sub>арт и уровня глюкозы крови является одним из наиболее частых изменений в гомеостазе больных. Так, ацидоз будет сопровождаться увеличением уровня холина и цитидин-5-холинфосфата (цитиколина), алкалоз — наоборот, снижением количества этих субстратов. Низкие значения рО<sub>2</sub>арт и гипогликемия вызовут снижение реакции образования цитидин-5-холинфосфата, что потребует дополнительного введения цитиколина, оксигенотерапии и, возможно, изотонической гемодилюции растворами глюкозы.

Учитывая большую широту терапевтического действия цераксона, на первый взгляд, когда особенности клинического действия препарата при различных заболеваниях еще предстоит уточнить, мы полагаем, что ЕД<sub>50</sub> цитиколина при ишемическом инсульте, отеке головного мозга, черепно-мозговой травме (ЧМТ) должна составлять как минимум 2 г на введение в среднестандартной ситуации. Причем оксигенотерапия и назначение препарата в насыщающих (Дн) и поддерживающих дозах (Дп) будут способствовать увеличению силы действия препарата. По нашим расчетам, оптимальным режимом введения цераксона является назначение его в Дн и Дп. Эта тактика позволяет удерживать стабильную эффективную концентрацию препарата в плазме крови «среднестандартного» больного с массой тела 80 кг. Дн цитиколина = 1–2 г (2 г — оптимальный вариант), Дп цитиколина = 0,008 г/мин. Конечно, такое назначение можно осуществить только с помощью шприцевого инфузомата. Для рутинной практики можно рекомендовать вводить Дп как можно медленнее (т.н. «терапевтическое» введение не более 30 кап/мин). Такой способ назначения цитиколина позволяет своевременно корректировать условия, обеспечивающие главное действие препарата. Трансформация цитиколина в сурфактант и в миелин — это сложные ферментные процессы, контролируемые фосфолипазами и другими энзимами. Для усиления вектора биотрансформации цераксона при его комбинировании с препаратами других фармакологических групп при лечении хронической обструктивной болезни легких, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы и других патологических состояний также необходимо учитывать условия, которые оказывают влияние на скорость парциальных реакций в метаболических путях образования сурфактанта и миелина. Это задача будущего.

Переход фосфатидилхолина в эндогенный холин осуществляется под воздействием ферментов фосфолипаз, и эта реакция является очень важной в обеспечении гомеостаза холина [23]. С одной стороны, она «уравновешивает» концентрации субстратов цикла Кеннеди, а с другой — становится источником «поглощения» фосфатидилхолина при гипоксии, воспалении и других базисных патологических состояниях. Лизис фосфатидилхолина приводит к нарушению конформационных свойств мембран, в результате чего изменяется положение белков-рецепторов, находящихся в их составе. Чем жестче гипоксия, тем больше потребление фосфатидилхолина. Истощение его пула, превышающее 20 %, сопровождается гибелью мембраны [8]. Донирование источника фосфатидилхолина может восполнить его запасы, но не устранить причину возникновения заболевания, поэтому цитиколин в первую очередь следует рассматривать в качестве универсального мембранопротектора, способного сохранять каркасные и матричные свойства биологических мембран, о чем свидетельствуют некоторые работы, которые мы приведем ниже.

Еще раз отметим, что для их успешного осуществления необходим ряд условий, которые сле-

дует соблюдать в клинике при назначении цераксона, особенно в условиях ОРИТ, своевременно «подводя» коферменты (аскорбиновую кислоту, тиамин и др.), манипулируя растворами глюкозы и газами крови, иными словами, очень тщательно мониторируя состояние больного. Это первое условие, вытекающее из анализа биохимической фармакологии цераксона, необходимое для успешной работы препарата.

### **Роль цитиколина в обеспечении каркасных и матричных свойств биологических мембран клеток**

В состав мембран всех типов (клеточных, цитозольных, ядерных) входят рецепторы. В плазматических мембранах среди прочих рецепторов имеются рецепторы холинергических систем. Нарушение глицерофосфолипидной основы мембран, которая выполнена фосфатидилхолином, изменяет конформацию мембран, их поляризацию, что влечет нарушение массопереноса, контролируемого рецепторами холинергических систем, делая их нечувствительными (или избыточно реактогенными) при назначении синаптотропных средств (в настоящей работе мы рассмотрим действие цитиколина применительно к холинергической регуляции, не касаясь других медиаторных систем). Более того, изменяется активность транспортных насосов другой организации (например, АТФаз, гексокиназ, хлор-карбонатных симпортов и т.д.), что влечет за собой дефицит поставляемых в клетку субстратов и нарушение эвакуации из нее продуктов обмена веществ. При остро протекающих заболеваниях, таких как ишемический инсульт, ЧМТ, спинальный шок, алкогольная патология, дефицит может быть настолько выраженным, что становится несовместимым с жизнью. Так, при геморрагическом инсульте мембранные повреждения, проявляющиеся образованием гидропероксидов их липидных компонентов, являются наиболее важным звеном патогенеза этого заболевания [6]. При хронических заболеваниях (особенно нервной системы и печени) он приводит к прогрессирующему нарастающему снижению химических синтезов (например, в образовании миелина, сурфактанта, гликогена и др. образований), в т.ч. энергообразования. Протезируя фосфатидилхолиновую часть мембран, цитиколин препятствует развитию перечисленных нарушений или смягчает их последствия. Доказательством этого факта являются исследования F. Cohadon и соавт. [14], показавшие восстановление АТФазной активности и снижение интенсивности отека головного мозга.

### **Цитиколин в гомеостазе холина**

Нарушения углеводного обмена сопровождаются сбоями холинергической нейротрансмиссии (их синтезы расположены по этажам). Длительная деполяризация пресинаптических мембран холинергических нейронов при эксайтотоксичности, допустим, на фоне энергетического дефицита (например, при тяжелом полушарном ишемическом инсульте, когда больной, особенно пожилого возраста, «не кормлен»

двое суток) всегда сопровождается повышенной потребностью в холине и ацетил-КоА, необходимых для восстановления пула нейротрансмиттера ацетилхолина. Однако эта потребность не может быть реализована, т.к. в условиях низкого мембранного потенциала и дефицита энергии транспортные пептидергические насосы работают с низким коэффициентом полезного действия (O'Regan и соавт., 1980), а система обратного захвата медиатора ацетилхолина, особенно у лиц пожилого возраста, истощена (Francis, 1994). Холинэстераза «работает», а холин не утилизируется пресинаптической мембраной. В течение какого-то времени запасы холина для синтеза ацетилхолина-медиатора могут поддерживаться за счет гидролиза фосфатидилхолина фосфолипазами (Ulus и соавт., 1989). Однако снижение концентрации Ptd-Chol однозначно сопровождается гибелью холинергического кластера [30]. Эта биохимическая констелляция получила название «аутоканнибализм» фосфатидилхолина [8, 23], в результате которой гибнут обе пары участников. Подобно тому, как защитная реакция централизации кровообращения при травматическом шоке становится фактором агрессии, потребление Ptd-Chol, направленное на защиту холинергической трансмиссии, становится источником гибели клеточного кластера. Иными словами, чем жестче гипоксия, тем большей должна быть доза цитиколина и условия, обеспечивающие его стабильную концентрацию в ткани головного мозга. Этого можно достигнуть путем комбинации цераксона с другими препаратами.

Анализ фармакокинетики цераксона позволяет сделать вывод о том, что образование ацетилхолина в ткани головного мозга, измеренное после введения препарата, увеличивается крайне незначительно, в то время как уровень холина достигает Смах к 20-й минуте после введения цераксона (Coviella и соавт., 1987). Исследования приведенных авторов и анализ фармакодинамики цитиколина позволяют сделать три важных клинических вывода:

— образование ацетилхолина после назначения цераксона увеличится, если перед назначением препарата больному будет выполнена определенная «подготовка», по крайней мере проведена гемодилюция раствором глюкозы совместно с веществами, растворяющими гликолиз «на выходе» (никотинамид, рибоксин, тиамин и т.д.);

— если на высоте образования холина больному назначить холинсодержащие препараты, уровень фосфатидилхолина сохранится для других химических синтезов;

— комбинации цераксона с блокаторами активности фосфолипаз, вероятно, будут сохранять пул фосфатидилхолина в клетках (предварительное сообщение Петровой Н.В. (2009) требует изучения).

### **Механизмы действия цитиколина**

#### **Главное действие**

1. Липидергическое действие, позволяющее сохранять композиционные, каркасные и матричные свойства мембран клеточных кластеров (нейро-

нальных, миокардиальных, гепатоцитарных). Это главный эффект цераксона, который формирует поливалентность его действия. Суть его заключается в образовании фосфатидилхолина (и других фосфолипидов [17, 20, 21], de la Morena, 1991), за счет чего мембраны продолжают функционировать в условиях гипоксии и ишемии. Если каркас сохранен, то в нем удерживается его содержимое, т.е. рецепторы, холестерин, посредники пострецепторных сигналов и т.д., обеспечивающие массоперенос в них. Это означает сохранение гликолиза, хотя бы частичное, снижение эксайтотоксичности, пусть косвенным путем (заметим, что прямых антагонистов NMDA-активности на сегодняшний день нет).

Подтверждением сказанному являются экспериментальные исследования цераксона, в которых установлено:

- сохранение активности мембранных антипортов при назначении препарата, в частности, концентрации АТФаз и других насосов, за счет работы которых резорбируется отек головного мозга [14];

- снижение концентрации неэстерифицированных жирных кислот и арахидоновой кислоты, обеспечивающих адгезивно-воспалительные и тромбоцитарные реакции [13, 27];

- уменьшение объема инфаркта при ишемии [29].

Именно эта поливалентность действия цераксона в клинических условиях позволяет:

- восстанавливать моторный дефицит;
- восстанавливать ходьбу;
- улучшать показатели психометрических тестов в сравнении с плацебо;

- восстанавливать способность 51,6 % больных к самообслуживанию (в то время как в группе плацебо эта способность зарегистрирована у 24,2 % пациентов) [22].

Правильное понимание механизма действия цераксона позволяет наметить перспективы его комбинаций с другими средствами (см. ниже).

2. Цераксон является донатором ЦТФ, участвующего в синтезах пиримидиновых нуклеотидов.

3. Цераксон улучшает микроциркуляцию за счет вазоактивного и антитромбоцитарного действия ([13, 18, 20, 26, 28], de la Morena, 1991; Masso, 1991). Заметим, что антитромбоцитарное действие реализуется только со стороны фосфолипидов мембран сосудов.

#### Другие виды действия

1. Цитиколин является участником химических синтезов в образовании холина и ацетилхолина ([20], Arrigoni и соавт., 1987).

2. Цераксон стабилизирует концентрацию дофамин-медиатора за счет увеличения активности тирозингидроксилазы.

3. Кроме того, цераксон может служить разносистемным антагонистом глутамата (особенно при наличии холинергических препаратов).

4. Цитиколин является либерализатором катехоламинов за счет стимуляции Н-ХРС (это свойство обычно относят к негативным, однако оно может ока-

заться вовсе не лишним при проведении инотропной поддержки тяжелым больным).

### Побочные эффекты цитиколина

Все без исключения авторы, которые использовали цераксон, отмечают его хорошую переносимость даже при назначении высоких доз препарата, однако побочные эффекты все же наблюдаются:

- сердечно-сосудистая система: гипотензия, брадикардия. У 0,6 % больных, которым препарат назначали *per os*, отмечена тахикардия [19];

- желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, гастралгия и диарея — возникают у больных, получавших цитиколин внутрь [18, 19], однако при обследовании 2800 пациентов частота встречаемости перечисленных признаков составила 4 % [19, 25];

- неврологические нарушения: головокружение, чувство «разбитости», тремор — иногда возникающие явления при приеме цитиколина внутрь [18].

### Дозы и способы введения цитиколина при различных заболеваниях

Широта терапевтического действия цераксона позволяет назначать его в большом диапазоне доз. Однако, на наш взгляд (см. выше), оптимальной дозой препарата для лечения ишемических нарушений является доза 2 г/сутки на введение. Тем не менее ниже мы приводим исследования некоторых зарубежных авторов, которые применяли препарат в иных дозах:

1) мультиинфарктная деменция: по 1000 мг/сутки, предпочтительно в утренние часы [16];

2) болезнь Паркинсона: 500–1000 мг/сутки (однократно или дважды в день) больным, получающим леводопу [9, 24]. Курс лечения — от 10 до 30 дней.

#### Внутривенное введение

1. Ишемический инсульт: по 2000 мг/сутки ([15], Stroke. 2002; 33: 2850-2857). При парентеральном введении растворителем может служить 5% р-р глюкозы или вода для инъекций [28].

В целом анализ, проведенный по результатам 4 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, выполненных у 1372 пациентов, пролеченных по поводу ишемического инсульта средней и тяжелой степени (шкала NIHSS  $\geq 8$ , шкала Рэнкина  $\leq 1$ ) с продолжительностью лечения 3 месяца, показал, что наиболее эффективной дозой препарата (среди трех доз, оцениваемых в исследовании: 500, 1000, 2000 мг/сутки, назначенных в ближайшие 24 часа от появления первых симптомов ишемического инсульта) является доза 2 г/сутки. При таком назначении цераксона полное выздоровление зарегистрировано у 27,9 % пролеченных больных. По заключению авторов [15], назначение цераксона в дозе 2 г/сутки увеличивает вероятность благоприятного исхода на 33 % в общей группе и на 38 % — в группе, поэтому при лечении ишемического инсульта ориентироваться следует на эту дозу препарата, как на ЕД50.



### Пероральное введение

1. Больным с мультиинфарктной деменцией: по 1000 мг/сутки (время назначения не установлено [11]).

2. Больным паркинсонизмом: по 400 мг три раза в сутки в дополнение к терапии леводопой [18].

3. Лечение последствий ишемического инсульта: от 100 до 800 мг/сутки (ЕД50 = 600 мг). Предпочтительное время приема не установлено [19].

Физиологическая роль цитиколина и представленные механизмы его действия обуславливают широту применения этого препарата в современной клинической практике.

На сегодняшний день область применения цераксона в России ограничивается следующими показаниями:

- 1) острый период ишемического инсульта;
- 2) восстановительный период ишемического и геморрагического инсульта;
- 3) ЧМТ (острый и восстановительный периоды);
- 4) когнитивные нарушения при сосудистых и дегенеративных заболеваниях центральной нервной системы;
- 5) паркинсонизм.

### Заключение

Воздействие цераксона на этапы ишемического каскада является доказанным обстоятельством [7]. Однако опыт клинического использования цераксона пока не позволяет резюмировать результаты собственных исследований. В настоящее время мы можем сделать вывод о большой широте терапевтического действия цераксона, его безопасности и его хорошей переносимости больными. Это дает возможность маневра дозами препарата и использования его совместно с веществами других фармакологических групп.

Пользуясь методикой, разработанной на кафедре неотложной медицины (расчет вектора основного действия комбинаций лекарственных препаратов), мы возьмем на себя смелость предположить, что комбинации цераксона с препаратами некоторых фармакологических групп способны проявлять коэргичное действие. Определенные рецептуры изучаются в настоящее время на кафедре неотложной медицины СПбМАПО и кафедре неврологии РГМУ.

Таким образом, по механизму действия, системным эффектам, вариантам клинического применения и фармакологическому «портрету» в целом цераксон является перспективным препаратом, лечебное действие которого может быть использовано не только в неврологии, но и в других клинических дисциплинах.

### Список литературы

1. Аничков С.В. Избирательное действие медиаторных средств. — М.: Мед, 1971. — 312.
2. Базаревич Г.Я., Богданович Г.С., Волкова Н.А. Нейромедиаторы в регуляции внешнего дыхания. — М.: Мед. — 25-68.
3. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. — М.: Мед, 1980. — 296.
4. Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2000. — 469.

5. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Новые возможности комбинированной нейропротекции при ишемическом инсульте // Нейронауки: теоретичні і практичні аспекти. — 2007. — 3. — 1-2, 85-88.

6. Румянцева С.А., Силина Е.В., Афанасьев В.В. Невропатология и психиатрия. — 2009. — 109. — 3. — 64-68.

7. Скворцова В.И., Боцина А.В. Нейропротективная терапия в остром периоде церебрального инсульта // Врач. — 2007. — 12. — 25-28.

8. Adibhatla R.M., Hatcher J. Role of lipids in brain injury and diseases // Future Lipidol. — 2007. — 2. — 4. — 403-422.

9. Advenier C., Rigoli D. Antihistaminiques // Sem. Hop. — V. 63, № 21. — P. 1699-1710.

10. Agnoli A., Ruggieri S., Denaro A. et al. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline) // Neuropsychobiology. — 1982. — 8. — 289-296.

11. Andersen M. et al. // Stroke. — 1999. — 30. — 1464-71.

12. Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco-Maside A. et al. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // Ann. NY Acad. Sci. — 1993. — 695. — 321-323.

13. Cancev M., Yilmaz M., Ilcol Y. Cardiovascular effects of CDP-Choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system // Eur. J. Pharmacol. — 2007. — 577. — 1-3, 129-142.

14. Ceda et al. Alpha Glycerylphosphorylcholine administration increases the GH responses to GHRH of young and elderly subjects // Horm. Metab. Res. — 1991. — 24. — 3. — 119-121.

15. Cohadon F. et al. // Neurochirurgie. — 1982. — 28. — 287-290.

16. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin et al. // Stroke. — 2002. — 33. — 12. — 2850-2857.

17. Di Perri R., Coppola G., Ambrosio L.A. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a-glycerylphosphorylcholine versus cytosine diphosphocholine in patients with vascular dementia // J. Int. Med. Res. — 1991. — 19. — 330-341.

18. Dinsdale J.R.M., Griffiths G.K., Castello J. et al. CDP-choline: repeated oral dose tolerance studies in adult healthy volunteers // Arzneimittelforschung. — 1983. — 33. — 1061-1065.

19. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther. — 1990. — 12. — 489-495.

20. Fernandez R.L. Efficacy and safety of oral CDP-choline // Arzneimittelforschung. — 1983. — 33. — 1073-1080.

21. Garcia-Mas A., Rossinol A., Roca M. et al. Effects of citicoline in subcortical dementia associated with Parkinson's disease assessed by quantified electroencephalography // Clin. Ther. — 1992. — 14. — 718-729.

22. Gelenberg A.J., Dorer D.J., Wojcik J.D. et al. A crossover study of lecithin treatment of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry. — 1990. — 51. — 149-153.

23. Goas J.Y. et al. Symposium International: Souffrance Cerebrale et Precurseurs des Phospholipides (Jan 18 Paris), 1980.

24. Li Z., Agellon L., Vance D. Thematic review series; glycerolipids. Phosphatidylcholine and choline homeostasis // J. Lipid. Res. — 2008. — 49. — 6. — 1187-1194.

25. Marti J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther. — 1991. — 13. — 239-242.

26. Micromedex, Inc., Drugdex., 2009.

27. Spagnoli A. & Tognoni G. 'Cerebroactive' drugs: clinical pharmacology and therapeutic role in cerebrovascular disorders // Drugs. — 1983. — 26. — 44-69.

28. Suno M. et al. // Yakuri to Chiryō. — 1985. — 13. — 10. — 165-170.

29. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study // Stroke. — 1988. — 19. — 211-216.

30. Schabitz W.R. // J. Neurol. Sci. — 1996. — 138. — 21-25.

31. Wurtman R.J. Choline metabolism as a basis for the selective vulnerability of cholinergic neurons // Trends Neurosciences. — 1992. — 15. — 117-122.

Получено 18.11.15 ■