

ГОУ ВПО РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

КАМЧАТНОВ ПАВЕЛ РУДОЛЬФОВИЧ

**Применение  
карнитина (Элькар®)  
и его производного  
ацетилкарнитина (Карнитин®)  
в клинической практике**

(ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ -  
АКАДЕМИК РАМН ПРОФЕССОР Е.И. ГУСЕВ)

МОСКВА - 2010

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИЯХ И МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ КАРНИТИНА

Большинство клеток организма млекопитающих обладают способом синтезировать эндогенный карнитин, который вырабатывается в течение всей жизни в количествах, необходимых для выполнения своих функций, поддержания метаболических процессов на данном уровне развития ткани и её сохранности. Мозговая ткань богата карнитином, при этом, концентрация его достаточно высока в различных отделах центральной нервной системы, характеризирующая различный функциональный активно-ство (гипоталамус, мозжечок, кора, спинной мозг и др.) на фоне его низкого содержания в некоторых других тканях и плазме крови [22, 30].

Существуют два изомера карнитина: право- и левовращающий (D- и L-формы), обладающие различными химическими и биологическими свойствами. Читается, что в организме человека и животных присутствуют L-карнитин, который и является биологически активным и безопасным в применении [8].

Одна из основных функций, выполняемой в организме L-карнитином - обеспечение транспорта свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии. По своим химическим свойствам свободные жирные кислоты метаболически инертны и не могут подвергаться никаким биохимическим превращениям до тех пор, пока не будут активированы. Активация свободных жирных кислот происходит при участии коэнзима A в присутствии ионов магния и АТФ. На наружной поверхности мембраны митохондрии находится фермент ацил-коэнзим A-трансфераза, катализирующий реакцию, в ходе которой образуются промежуточные соединения ацилкарнитина. Именно L-карнитин образует промежуточные соединения ацилкарнитина. Карнитин обеспечивает поступление в митохондрии активированных свободных жирных кислот, обеспечивая их проникновение в митохондрии, L-карнитин высвобождается из этих соединений на внутренней стороне митохондриальной мембраны с уча-стием ферментов карнитин-трансферазы и карнитин-ацилтрансферазы [21]. Жирные кислоты, поступающие таким образом в матрикс митохондрий, используются в системе бета-окисления, которое по своей эффективности почти равно бета-окислению в цитоплазме клеток мозга апетит-коэнзим A в реакции окисления, а меньшая часть транспортируется из митохондрий в цитоплазму, где участвует в ряде пластических процессов. В частности, в цитоплазме клеток мозга апетит-коэнзим A вовлечен в синтез свободных жирных кислот, образование мембран клеток глии и нейро-

Применение карнитина (Элькар) и его производного ацетилкарнитина (Карницетин) в клинической практике / - Москва, 2010. - 20 с.

ISBN 987-5-86021-134-1

В методическом пособии автор подробно рассказывает об эффектах и механизмах действия карнитина (Элькар) и ацетилкарнитина (Карницетин) в клинической практике. Пособие предназначено для неврологов, кардиологов, эндокринологов и врачей других специальностей.

ISBN 987-5-86021-134-1

© ООО «ПИК-ФАРМА», 2010  
© ООО «Триада-фарм», 2010

нов [14]. Имеются данные о том, что карнитин принимает участие и в транспорте части внутримитохондриального ацетил-коэнзима А в цитозоль клетки.

Результаты многочисленных экспериментальных исследований позволяют сделать вывод, что карнитин абсолютно необходим для осуществления нормальных функций митохондрий и дефицит его может вызывать серьезные нарушения постгледствия, как для клеток, так и для организма в целом [27, 60]. В условиях метаболического стресса в митохондриях накапливается ацил-коэнзим А, баланс которого со свободными коэнзимом поддерживается за счет работы карнитинового челнока [32]. Избыточное накопление в митохондриях ацил-коэнзима А ведет к угнетению скорости фермент-зависимых процессов окислительного метаболизма в различных тканях организма [47]. Повышение концентрации карнитина приводит к повышению соотношения ацил-коэнзим А/коэнзим А, обеспечивая возможность для нормального функционирования митохондриальных энзимов [44]. Если активность ацетилтрансферазы снижается, в частности, в условиях окислительного стресса, наблюдается снижение мембранного потенциала митохондрий, изменение их структуры с уменьшением содержания некоторых фосфолипидов [41].

Все больше данных свидетельствует о возможности применения карнитина в клинической практике, изучаются различные аспекты его влияния на биохимические процессы, протекающие в организме. Накопленные данные свидетельствуют о том, что разное количество карнитина не может быть объяснено только его влиянием на энергетический метаболизм [16]. На протяжении последних 10 лет детально изучается способность карнитина уменьшать повреждающее действие на клетку и ее органеллы свободными радикалами и в значительной степени обрывать протективные эффекты препарата при его применении. Так, в условиях экспериментальной модели изучали эффекты введения в организм животных (и птиц) ацетил-коэнзима А (и его производных) в виде ацетил-С-3-нитропропионовой (митохондриальной) токсинической кислоты. Применение L-карнитина способствовало сохранности мозгового вещества, то, что меняло поведение больных с заболеваниями мозга. Применение L-карнитина в виде ацетил-С-3-нитропропионовой кислоты [15]. Введение L-карнитина животным, подвергшимся действию метамфетамина, ослабляет действие токсина, вследствие угнетения образования пероксинитрита и продукции свободных радикалов [69].

Влияние L-карнитина и некоторых его эфиров на экспрессию маркеров окислительного стресса (гемоглобина в культуре эндотелиальных клеток) проводилось в нормальных условиях и при окислительном

стрессе, индуцированном перекисью водорода [23]. Оказалось, что передварительное введение L-карнитина и его эфиров способствовало возвращению к исходному уровню нарастающей выработки гемоглобина и уменьшению -NO-синтазы. В условиях инкубации в среде с избытком перекиси водорода было зарегистрировано значительное повышение экспрессии генов указанных ферментов и их продукциями самими клетками. Очевидно, защитное действие L-карнитина реализуется за счет повышения синтеза антипролиферативных, противовоспалительных антиоксидантных молекул.

Экспериментальные данные о защитном действии L-карнитина на органеллы, в первую очередь - митохондрии, не ограничиваются подавлением процессов перекисного окисления липидов. Оказалось, что L-карнитин предотвращает повреждающее действие такого мощного нейротоксина, как МПТП (1-метил-2-фенилпиридин) [72].

Исключительный интерес вызывает способность L-карнитина предотвращать индукцию апоптоза. Ее экспериментальное подтверждение было получено в условиях применения ототоксического препарата гентамина, при введении которого пораженные нервные волокна и развивающаяся глухота обусловлены включением механизма апоптоза [37]. Введение L-карнитина экспериментальным животным, подвергшимся воздействию гентамина, предотвращает развитие глухоты. Введение препарата способствует снижению активности проапоптотического фактора Haraiki (Hrk), экспрессия которого регулируется митоген-активируемой протеинкиназой. Полученные данные позволяют выявить автарам расматривать регуляцию апоптоза как один из ведущих механизмов действия L-карнитина.

Защитный эффект L-карнитина способствовал уменьшению экспрессии белков апоптоза (Bax) при увеличении содержания апоптоза-инициаторных белков - Bcl-x, что позволяет предполагать его способность ингибировать процесс апоптоза. Выказано, что антиапоптотические эффекты карнитина связаны с большей способностью карнитина влиять на уровень хвостовой части при его введении в организм. При острой ишемии наблюдается уменьшение концентрации карнитина, активация процессов перекисного окисления липидов, увеличение содержания ацетил-С-3-нитропропионовой кислоты и ее производных [16]. Введение карнитина предотвращает или ослабляет выраженность апоптоза. Помимо указанных, могут существовать и другие механизмы, позволяющие карнитину предотвращать включение процессов окислительного повреждения клеток.

Удельная роль его отнюдь не важна для продуктов метаболизма L-карнитина в клетках животных, но она важна для поддержания гомеостаза в клетках. Применение L-карнитина, позволяющее карнитину предотвращать включение процессов окислительного повреждения, могут существовать и в других тканях организма. Введение карнитина предотвращает или ослабляет выраженность содержания карнитина в клетках печени, почек, селезенки, мышц, а также в крови [16].

Литература



предупреждают гликирование белков **Л-карнитин** превосходит амино-гуанидин - сахароснижающий лекарственный препарат, широко применяется для лечения пациентов сахарным диабетом.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАРНИТИНА

### *Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания*

Накоплен значительный клинический опыт применения Л-карнитина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сосудистым поражением головного мозга. Большой практический интерес вызывает влияние карнитина на функцию эндотелия. Имеются многочисленные сведения о том, что эндотелиальная функция является одной из основных причин ишемического поражения различных органов, в том числе, головного мозга.

Положительные результаты экспериментальных исследований способности карнитина устранять или уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции выявились основанном изучении возможности при лечении пациентов с острым коронарным синдромом. В острой стадии заболевания артериальное давление у пациентов с острым коронарным синдромом мультиплетировано и исследованы в котором были включены 472 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда или операцию аортокоронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней пациентам полагали 9 мг/кг в сутки Л-карнитина, а в последующем - по 6 г в сутки (so) на протяжении 12 месяцев. Более выраженные эффекты в виде ос-карнитина выявлены в исследовании, проведенном в течение 4 месяцев. В исследовании применялся препарат левометилкарнитин (левометилкарнитин). В исследовании участвовали 100 пациентов с острым коронарным синдромом и смертность от заболевания составила 20%. Авторы анализируют возможные механизмы эффективности препарата, в частности, исследовали влияние препарата на функцию эндотелия. В исследовании применялся препарат левометилкарнитин (левометилкарнитин). В исследовании участвовали 100 пациентов с острым коронарным синдромом и смертность от заболевания составила 20%. Авторы анализируют возможные механизмы эффективности препарата, в частности, исследовали влияние препарата на функцию эндотелия.

Итого экспериментальных исследований и клинических испытаний в этом исследовании выявлено влияние вазодилатации (широко использовались препараты эндотелиальной дисфункции) у пациентов с острым коронарным синдромом. В исследовании применялся препарат левометилкарнитин (левометилкарнитин). В исследовании участвовали 100 пациентов с острым коронарным синдромом и смертность от заболевания составила 20%. Авторы анализируют возможные механизмы эффективности препарата, в частности, исследовали влияние препарата на функцию эндотелия.

Имеющиеся данные о том, что применение карнитина ассоциировано с нарастанием мышечной силы в нижних конечностях и увеличением спо-

сособности к ходьбе у пациентов со стенокардией пораженном периферических артерий могут быть объяснены тем, что в исследовании применялись препараты левометилкарнитин (левометилкарнитин). В исследовании участвовали 100 пациентов с острым коронарным синдромом и смертность от заболевания составила 20%. Авторы анализируют возможные механизмы эффективности препарата, в частности, исследовали влияние препарата на функцию эндотелия.

Накоплен значительный клинический опыт применения Л-карнитина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сосудистым поражением головного мозга. Большой практический интерес вызывает влияние карнитина на функцию эндотелия. Имеются многочисленные сведения о том, что эндотелиальная функция является одной из основных причин ишемического поражения различных органов, в том числе, головного мозга.

Положительные результаты исследований способности карнитина устранять или уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции выявились основанном изучении возможности при лечении пациентов с острым коронарным синдромом. В острой стадии заболевания артериальное давление у пациентов с острым коронарным синдромом мультиплетировано и исследованы в котором были включены 472 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда или операцию аортокоронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней пациентам полагали 9 мг/кг в сутки Л-карнитина, а в последующем - по 6 г в сутки (so) на протяжении 12 месяцев. Более выраженные эффекты в виде ос-карнитина выявлены в исследовании, проведенном в течение 4 месяцев. В исследовании применялся препарат левометилкарнитин (левометилкарнитин). В исследовании участвовали 100 пациентов с острым коронарным синдромом и смертность от заболевания составила 20%. Авторы анализируют возможные механизмы эффективности препарата, в частности, исследовали влияние препарата на функцию эндотелия.



Имеется данные и об участии метаболита L-карнитина в синтезе ацетилхолина в головном мозге [54].

Исходя из указанных на возможную роль L-карнитина в восполнении дефицита ацетилхолина при некоторых патологических состояниях, были предприняты попытки использовать препарат для восстановления пула нейротрансмиттеров и ускорения выведения из организма демпний применения L-карнитина у животноных с токсической демпний привело к частичному восстановлению когнитивных функций после применения L-карнитина, прием положительно влиял на эффект близок к тому, который достигался при применении растительных факторов [11].

Было проведено исследование, посвященное определению конечной стадии в спинномозговой жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера и здоровых лиц сопоставившего возраста (контрольная группа) свободной карнитина и ацетилкарнитина [61]. Оказалось, что в спинномозговой жидкости концентрации указанный веществ существовали в равной мере, тогда как у пациентов с болезнью Альцгеймера содержание карнитина в плазме оказалось существенно ниже. Примечательно, что имелась тенденция к увеличению отношения карнитин/ацетилкарнитин у пациентов с болезнью Альцгеймера, что может быть обусловлено какой-либо активацией карнитин-ацетилкарнитинферазы. Интересно, что концентрации карнитина в спинномозговой жидкости у здоровых людей и у пациентов с болезнью Паркинсона, а также не была связана с длительностью заболевания, его тяжестью, приемом противопаркинсонических препаратов [6]. Имеются данные о том, что применение ацетилкарнитина способно в определенной степени компенсировать дефицит карнитина в головном мозге [36].

Эффективность применения ацетил-L-карнитина в качестве средства способного улучшить состояние когнитивных функций, изучена в ходе мета-анализа серии исследований двойным слепым способом [53]. Улучшение наблюдалось составила не менее трех месяцев. Оказалось, что в группе активного лечения имелись достоверно более выраженные улучшения в состоянии, по шкале общего впечатления пациента, а также по опроснику психометрических тестов. Авторы отмечают очень хорошую переносимость препаратов. Проводимая терапия, несомненно, оказывала положительный эффект, который заключался в большей сохранности когнитивных функций, замедлении процессов развития деменции по сравнению с контрольной группой (на протяжении 12 месяцев получали плацебо).

Сходное по своему дизайну исследование возможности применения на протяжении 12 месяцев группа пациентов с умеренно выраженными когнитивными нарушениями вследствие болезни Альцгеймера позволило ответить на вопрос о том, насколько эффективно терапия в отношении

увеличения времени наступления газовых нарушений. Исследование проводилось на протяжении 12 месяцев, в обеих группах к концу 12 месяцев имели место прогрессирующее когнитивное снижение. Вместе с тем, более выраженный характер оно носило у пациентов, получавших плацебо. Важно отметить, что своевременное лечение оказалось тесно взаимосвязанным с выраженностью симптомов когнитивной демпний. Имеются данные о положительном эффекте ацетилкарнитина у больных с когнитивными расстройствами и позволяют предполагать возможность достижения положительных эффектов при назначении пациентам с деменционными формами заболевания L-карнитина.

Серьезной клинической проблемой является сочетание сахарного диабета, метаболического синдрома и хронических прогрессирующих заболеваний головного мозга. На сегодняшний день хорошо установлено, что сахарный диабет является важным фактором риска как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения. У пациентов с нарушениями углеводного обмена значительно раньше дебютируют когнитивные расстройства, и чаще наступает развитие демпний, прием, в ее формировании, помимо основного сочетания нарушений, принимает участие нейротрофический фактор роста.

Учитывая эффективность L-карнитина в отношении угнетения перекисного окисления липидов, положительного влияния на углеводный обмен, со значительным оптимизмом рассматривается возможность его применения у пациентов с сахарными диабетом и метаболическим синдромом. В качестве защитных механизмов в мозге с помощью перекисно-липидной окислительной цепи участвуют в регуляции липидного обмена некоторые полипептиды, в частности, в корейской, нарушены обменные процессы ассоциированные с расстройством липидного обмена и метаболизма в виде усиления катаболизма липидов, в особенности, в условиях декомпенсации сахарного диабета. Изучение влияния применения L-карнитина (по 1 г 3 раза в сутки на протяжении 12 недель) проводилось в группе больных сахарным диабетом 2 типа [57]. Оказалось, что применение L-карнитина сопровождалось достоянием снижением концентрации глюкозы крови, при том, что в крови выявлялась концентрация триглицеридов, а уровень общего холестерина холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, гликированного гемоглобина оставался стабильным.





Таким образом, имеющийся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о достаточной высокой эффективности применения карнитина при различных заболеваниях центральной нервной системы. На российском фармацевтическом рынке препарат на основе L-карнитина, под торговым названием **Элькар®**, производит компания «ПНК-ФАРМА». Фармакологический профиль препарата характерен хорошей переносимостью, крайне низкой частотой побочных эффектов и возможностью одновременного применения других лекарственных препаратов.

## Литература

1. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин - ведущий фактор регенерации нервной ткани. Мед. информ-вестник 1999 (Февраль): 11-23.
2. Гусев Е.И., Кузин В.М., Кролесникова Т.И. и соавт. Метаболическая защита мозга аллигином. Методические рекомендации. М., 2001.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; 327.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2002; 1: 3-10.
5. Gusev E., Skvortsova V. Brain ischemia. New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003; 382.
6. Кузин В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). Рус. медицинский журнал (РМЖ). 2003; 11 (10): 5-9.
7. Попова Т.Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
8. Славов А. А., Нежица И. Н. Стрессофармакологические особенности карнитина. Русский физиологический журнал им. И.М.Сеченова 2005; 12: 42-47.
9. Суслина З. А., Федорова Т.Н. Максимова М.О. Ким Е.К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Эксп. клин. фарм. 3003; 66(3): 32-35.
10. Al-Majed A., Sayed-Ahmed M., Al-Omar F. et al. Carnitine esters prevent oxidative stress damage and energy depletion following transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006; 33(8): 725-733.
11. Ando S., Kobayashi S., Waki H. et al. Animal model of dementia induced by entorhinal synaptic damage and partial restoration of cognitive deficits by BDNF and carnitine. J Neurosci Res. 2002; 70(3): 519-527.
12. Barhwal K., Hota S., Prasad D. et al. Hypoxia-induced deactivation of

13. Basile A., Jones E. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: inter-tyl-L-carnitine. J Neurosci Res. 2008; 86(12): 2705-2721.
14. Bielarczyk H., Tomaszewicz M., Madziar B. et al. Relationships between cholinergic phenotype and acetyl-CoA level in hybrid murine neuroblastoma cells of septal origin. J Neurosci Res 2003; 73: 717-721.
15. Binienda Z. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003; 993: 289-295.
16. Binienda Z., Przybyla-Zawislak B., Virmani A., Schmued L. L-carnitine and neuroprotection in the animal model of mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1053: 174-182.
17. Blei A. Brain oedema and portal-systemic encephalopathy. Liver Transpl. 2000; 6: S14-20.
18. Brass E. Carnitine and sports medicine: use or abuse? Ann N Y Acad Sci. 2004; 1033: 67-1078.
19. Brass E., Hatt W. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. J Am Coll Nutr. 1998; 17(3): 207-215.
20. Breikreutz R., Babyon A., Hack V. et al. Effect of carnitine on muscular glutamate uptake and intramuscular glutathione in malignant diseases. Brit J Cancer. 2000; 82: 399-403.
21. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev 1983; 63: 1420-80.
22. Bresolin N., Fredo L., Vergani L., Angelini C. Carnitine, carnitine acyltransferases, and rat brain function. Experimental neurology 1982; 78(2): 285-292.
23. Calo L., Pagnin E., Davis P. et al. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters. Relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. International Journal of Cardiology 2006; 107: 1: 54-60.
24. Cha Y. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17 Suppl 1: 306-308.
25. Chace D., Pons R., Chiriboga C. et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. Pediatr Res. 2003; 53: 823-829.
26. Chen J., Tsai T., Liu C., Lu C. Acute hearing loss in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Acta Neurol Taiwan. 2007 Sep; 16(3): 168-72.
27. De Vivo D., Tein I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. Int Pediatr. 1990; 5: 134-141.
28. Gomez-Amores L., Mate A., Miguel-Carrasco J. et al. L-carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. J Nutr Biochem. 2007; 18(8): 533-440.
29. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carni-

time and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 79-91.

30. Frenkel R., Denis J., McCarry H. Carnitine, biosynthesis, metabolism and functions. *New-York,* 1980, p. 356.

31. Hassel B., Boldingh K., Narvesen C. et al. Glutamate transport, glutamate synthetase and phosphate-activated glutaminase in rat CNS white matter. A quantitative study. *J Neurochem.* 2003; 87: 230-237.

32. Helton E., Darragh R., Francis P. et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics.* 2001; 105: 1260-1270.

33. Hatt W. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann. N. Y Acad. Sci.* 1033 : 92-98. 2004.

34. Irat A., Aktan F., Ozansoy G. Effects of L-carnitine treatment on oxidant/antioxidant state and vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. *J Pharm Pharmacol.* 2003; 55(10): 1389-1395.

35. Jallon P., Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24(13):969-978.

36. Jimenez-Jimenez F., Rubio J., Molina J. Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1997; 145(2): 183-185.

37. Kallinec G., Fernandez-Zapico M., Urrutia R. et al. Pivotal role of Hara-kiri in the induction and prevention of gentamicin-induced hearing loss. *PNAS* 2005; 102; 44: 16019-16024.

38. Kazuo H., Manabu N., Eisuke S., Masayasu I. L-Carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain damage in the rat. *Brain Research.* 2005; 1053; 1-2: 77-87.

39. Kim E., Park H., Cha Y. Exercise training and supplementation with carnitine and antioxidants increases carnitine stores, triglyceride utilization, and endurance in exercising rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2004; 50(5): 335-3343.

40. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res.* 2001; 51(1): 21-29.

41. Liu J., Killilea D., Ames B. Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L-carnitine and/or  $\alpha$ -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 1876-1881.

42. Liansola M., Felipo V. Carnitine prevents NMDA receptor-mediated activation of MAP-kinase and phosphorylation of microtubule-associated protein 2 in cerebellar neurons in culture. *Brain Res.* 2002; 947: 50-56

43. Lockwood A., Yap E., Wong W. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 337-341.

44. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am Heart J.* 2000; 139: S115-S119.

45. Malaguarrera M., Pistone G., Astuto M. et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis* 2003; 21: 271-275.

46. Malaguarrera M., Pistone G., Elvira R. et al. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(45): 7197-7202.

47. Matsushita T., Stumpf D., Sellem M. et al. Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: Acyl CoA levels. *Biochem Med Metab Biol.* 1991; 45: 244-253.

48. Matsuoka M., Ijisu H., Kohriyama K., Inoue N. Suppression of neurotoxicity of ammonia by L-carnitine. *Brain Res.* 1991; 567: 328-331

49. McDaniel M., Maier SF, Einstein G. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition.* 2003; 19(11-12): 955-956.

50. McMackin C., Widiansky M., Hamburg N. et al. Effect of combined treatment with alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007; 9(4): 249-255.

51. Meyburg J., Schulze A., Kohimueeller D. et al. Postnatal changes in neonatal acylcarnitine profile. *Pediatr Res.* 2001; 49: 125-129.

52. Miguuel-Carrasco J., Mate A., Monserrat M. et al. The role of inflammatory markers in the cardioprotective effect of L-carnitine in L-NAMF-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2008; 21(11): 1231-1237.

53. Montgomery S., Thal L., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18(2): 61-71.

54. Natecz K., Milecz D., Berezowski V., Cecchelli R. et al. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol Aspects Med.* 2004; 25(5-6): 551-567.

55. Nomura K., Imai H., Koumura T. et al. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycemia-induced apoptosis. *Biochem J.* 2000; 351: 183-193.

56. Pitter M., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain.* 2008; 24(8):731-733.

57. Rahbar A., Shakerhossaini R., Saadat N. et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(4): 592-596.

58. Rajasekar P., Anuradha C. L-Carnitine inhibits protein glycation in vitro and in vivo: evidence for a role in diabetic management. *Acta Diabetol.* 2007; 44(2): 83-90.

59. Raskind J., El-Chaar G. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-638.

60. Rebouche C. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 30-41.

61. Rubio J, de Bustos F, Molina J, et al. Cerebrospinal fluid carnitine levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 1998; 155(2): 192-5.
62. Schols L, Zange J, Abele M, et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm.* 2005; 112(6):789-796.
63. Silva-Adaya D, Perez-De La Cruz V, Herrera-Mundo M, et al. Excitotoxic damage, disrupted energy metabolism, and oxidative stress in the rat brain: antioxidant and neuroprotective effects of L-carnitine. *J Neurochem.* 2008; 105(3): 677-689.
64. Sorbi S, Forleo P, Fani C, Piacentini S. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23(2):114-118.
65. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia.* 1987; 28: 373-377.
66. Svoboda Z, Kvetina J, Herink J, et al. Galantamine antiacetylcholinesterase activity in rat brain influenced by L-carnitine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005; 149(2): 335-337.
67. Therrien G, Giguere J, Butterworth R. Increased cerebrospinal fluid lactate reflects deterioration of neurological status in experimental portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1991; 6: 231-238.
68. Therrien G, Rose C, Butterworth J, Butterworth R. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology* 1997; 25: 551-556.
69. Virmani A, Gaetani F, Imam S, et al. The protective role of L-carnitine against neurotoxicity evoked by drug of abuse, methamphetamine, could be related to mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 965: 225-232.
70. Volek J, Judelson D, Silvestre R, et al. Effects of carnitine supplementation on flow-mediated dilation and vascular inflammatory responses to a high-fat meal in healthy young adults. *Am J Cardiol.* 2008; 102(10):1413-1417.
71. Wainwright M, Kohli R, Whittington R, Chace D. Carnitine Treatment Inhibits Increases in Cerebral Carnitine Esters and Glutamate Detected by Mass Spectrometry After Hypoxia-Ischemia in Newborn Rats. *Stroke.* 2006; 37:524-530.
72. Wang C, Sadovova N, Ali H, et al. L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture. *Neuroscience.* 2007; 144(1): 46-55.