

## Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста

С.И. ГАВРИЛОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Дан обзор литературы по оценке терапевтического потенциала ацетил-L-карнитина (карнитина) в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. Описаны спектр биохимической активности и механизмы действия препарата, проведена оценка эффективности и безопасности его применения в геронтологической практике. Приведен анализ результатов преclinical и клинических исследований ацетил-L-карнитина в мировой медицинской практике.

**Ключевые слова:** поздний возраст, деменция, когнитивные расстройства, депрессия, лечение, ацетил-L-карнитин (карнитин).

### The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in the elderly

S.I. GAVRILOVA

The Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

The review is based on the assessment of the therapeutic potential of acetyl-L-carnitine (carnicetin) in the treatment of cognitive and depressive disorders in the elderly. The review describes the range of biochemical activity and mechanisms of action of acetyl-L-carnitine, assesses the efficacy and safety of acetyl-L-carnitine in gerontological practice. The results of preclinical and clinical studies of the use of acetyl-L-carnitine in world medical practice are analyzed.

**Keywords:** old age, dementia, cognitive disorders, depression, treatment, acetyl-L-carnitine (carnicetin).

Болезнь Альцгеймера (БА) признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) приоритетной проблемой современного здравоохранения в связи с неуклонным ростом численности больных и особой тяжестью ее медико-социальных последствий. Успешно развивавшиеся в течение последней четверти века биологические исследования патогенетических механизмов БА, как и достижения нейрофармакологии, к сожалению, не привели ни к открытию этиотропной терапии этого разрушительного нейродегенеративного процесса, ни к внедрению в клиническую практику эффективных методов его лечения, способных остановить или существенно замедлить прогрессирование деменции. Зарегистрированные международными регуляторными органами препараты для лечения БА (ингибиторы холинэстеразы и мемантин) способны давать только ограниченный во времени, умеренный симптоматический эффект. Столь скромные результаты психофармакотерапии

БА обусловлены не только трудностями в поиске новых терапевтических мишеней и новых таргетных лекарственных средств, но и тем обстоятельством, что болезнь, как правило, впервые диагностируют и, соответственно, впервые начинают лечить только в стадии синдрома деменции, свидетельствующего о далеко зашедшем нейродегенеративном процессе с необратимыми распространенными патологическими изменениями в различных корковых и подкорковых структурах головного мозга, а также истощении компенсаторных механизмов, направленных на защиту и восстановление мозга.

В настоящее время установлено [1], что развитию деменции, обусловленной БА, предшествует длительный (до 20 лет) период субклинического течения заболевания. По данным расширенных популяционных исследований [2], не менее 5% пожилых (60 лет и старше) страдают деменцией, вызванной БА, а еще 18% — обнаруживают признаки когнитивных рас-

стройств, не достигающих уровня деменции. По результатам эпидемиологических исследований [3], среднегодовая частота конверсии синдрома мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment — MCI) в деменцию альцгеймеровского типа равна 10—12%, тогда как в пожилой популяции без когнитивных нарушений она не превышает 1—2%.

В связи с этим задачами первостепенной значимости стали диагностика БА на ее наиболее раннем (продромальном, или додементном) этапе и разработка методов болезнь-модифицирующей терапии, направленной на предупреждение или замедление перехода заболевания в стадию, клинически определяемую формированием синдрома деменции.

Последние годы ознаменовались существенным прогрессом в области ранней (додементной) диагностики БА, что привело к расширению ее диагностических границ. Исследовательская группа Национального института старения США и группа экспертов Альцгеймеровской ассоциации разработали новые критерии (NIA-AA) прижизненной диагностики БА на ее субклиническом этапе, клинически соответствующем синдрому MCI [4, 5]. Синдром MCI неоднороден как по клинической структуре, так и по вероятности прогрессирования до деменции. За 5 лет примерно только у 1/2 больных с синдромом MCI была диагностирована деменция, обусловленная БА. Как следствие, было признано необходимым, особенно в исследовательских целях, «идентифицировать» критерии додементной диагностики БА как с клинических, так и с биологических позиций.

В соответствии с критериями NIA-AA диагноз БА при отсутствии у пациента деменции альцгеймеровского типа может быть поставлен на основании двух следующих симптомов: присутствия амнестического типа синдрома MCI (aMCI) и биомаркеров, отражающих биологическую природу альцгеймеровской нейродегенерации. Диагностическими биомаркерами БА признаны ликворные маркеры (снижение содержания  $\beta$ -амилоида и увеличение уровня общего и фосфолированного  $\tau$ -протеина) и доказательства накопления амилоида (по данным исследования RET с амилоидным лигандом) в церебральных структурах. Однако исследование таких биомаркеров требует либо инвазивных, нередко травматичных для пожилых больных диагностических методик (таких как спинномозговая пункция), либо использования высокотехнологичных, весьма дорогостоящих диагностических методов, таких как RET с амилоидными лигандами. Таким образом, поиск надежных и доступных в массовом масштабе диагностических маркеров по-прежнему остается задачей первостепенной значимости как для исследователей и врачей, так и для самих пациентов и их семей.

Как свидетельствует анализ публикаций последних двух десятилетий, многочисленные попытки разработки превентивной терапии БА до сих пор не

увенчались успехом. В качестве возможных превентивных терапевтических подходов применялись разные виды терапевтического вмешательства, включающие как средства нового поколения, применяемые в настоящее время для лечения БА (в частности, до-непезил и галантамин), так и давно известные препараты (Гинкго билоба, нестероидные противовоспалительные средства, статины, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота и т.п.), однако ни один из них не показал клинически значимого превентивного эффекта.

Поиск возможных подходов к разработке превентивных противодементных терапевтических стратегий остается, наряду с разработкой новых методов ранней диагностики (нетравматичных и недорогих), одним из основных направлений научных исследований, выполняемых в последнее десятилетие в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ. Предметом особого внимания стали исследования, направленные на разработку превентивного нейропротективного и нейротрофического воздействия, которое может расцениваться как своего рода барьер на пути развития нейродегенеративного процесса, повышая выживаемость нейронов в патологических условиях (например, при аномальном амилоидогенезе, эксцитотоксичности, ишемии, гипоксии, накоплении свободных радикалов и др.).

Появились новые данные о роли митохондриальной дисфункции в развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа. Как известно, нормальное функционирование ЦНС зависит от адекватного церебральным метаболическим процессам поступления энергетических субстратов и кислорода, а также целого ряда веществ, необходимых для протекания физиологических, анаболических и катаболических процессов. Головной мозг имеет огромные энергетические потребности. В частности, известно, что ткань головного мозга должна получать для нормального функционирования до 40% от общего потребления организмом кислорода. Именно она при отсутствии адекватного снабжения кислородом оказывается наиболее уязвимой из всех жизненно важных систем организма. Причем наибольшей чувствительностью к ишемии обладают нейроны гиппокампа, пирамидные клетки, полосатое тело и клетки Пуркинье, которые в условиях ишемии необратимо повреждаются уже через 4—6 мин. Поскольку процессы памяти и другие когнитивные функции обеспечиваются корково-подкорково-гиппокампальными структурами мозга, именно когнитивная деятельность наиболее сильно страдает из-за гипоксии, ишемии и оксидантного стресса. В недавно проведенных исследованиях было установлено, что нарушение функций митохондрий играет триггерную роль в разрушении механизма, обеспечивающего энергетический метаболизм нейронов, и в запуске апоптоза — процесса программируемой клеточной гибели. В связи с этим возмож-

ность существенно уменьшить митохондриальную дисфункцию представляется актуальной задачей в разработке методов превентивной терапии БА и других деменций позднего возраста.

L-карнитин (ЛК) — природное низкомолекулярное вещество, которое синтезируется в печени и почках человека и животных. Одна из важных функций ЛК — перенос жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования в процессе  $\beta$ -окисления энергии, которая необходима для функционирования всех клеток организма [6]. Внутри митохондрий жирные кислоты, подвергаясь  $\beta$ -окислению, образуют ацетилкофермент А, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ в организме [7]. ЛК оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов и активностью каспаз. Нейропротективный эффект ЛК, установленный в серии экспериментальных исследований на животных [8], предположительно связан с предотвращением нарушения метаболических процессов, приводящих к энергетическому дефициту.

Из ЛК в мозговой ткани, печени и почках синтезируется ацетил-L-карнитин (АЛК). АЛК представляет собой мозгоспецифичное производное ЛК, он является легкодоступным субстратом для запуска энергетических обменных процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетилкофермента А без расходования АТФ и кислорода. Метаболическое равновесие между АЛК и ЛК является основой ацетильной буферной системы организма. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии, последствия которой связаны с запуском каскада эксайтотоксических реакций с накоплением в синаптической щели глутамата, активирующего NMDA-рецепторы, и вызывающих неконтролируемый вход кальция в нейроны и последующую их гибель [9, 10].

В ряде экспериментальных исследований [11—13] было установлено также антиоксидантное действие АЛК. Введение АЛК перед острой экспериментальной ишемией уменьшает образование свободных радикалов и способствует сохранению АТФ. Благодаря структурному сходству с ацетилхолином, АЛК оказывает холиномиметическое действие, а также модулирует активность дофаминергической и серотонинергической систем.

Препараты на основе ЛК и АЛК относятся к так называемым энерготропным средствам, способным восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм. В зарубежной медицине они нашли довольно широкое применение. Способность карнитина и ряда его производных обеспечивать ми-

тохондрии нейронов энергетическим субстратом послужила основанием для его назначения большим с острым ишемическим инсультом, нейродегенеративными заболеваниями и при ряде соматических заболеваний [14, 15].

Карнитин — отечественный препарат на основе АЛК. Он продемонстрировал в экспериментальных условиях выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие. При его пероральном введении экспериментальным животным (на модели БА) были выявлены его антиамнестическая активность и способность воздействовать на обучение при отсутствии нежелательных эффектов седативного или миорелаксирующего характера. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов АЛК защищает их при ишемии, последствием которой является запуск каскада патологических эксайтотоксических реакций с выбросом в синтетическую щель возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат), активирующих NMDA-рецепторы и вызывающих неконтролируемый вход кальцийзависимых протеаз с последующей гибелью нейронов.

По данным Т.А. Ворониной и Р.У. Островской [16], карнитин сопоставим по эффективности и безопасности с зарубежными препаратами на основе АЛК. По сравнению с карнитином АЛК обнаруживает выраженную нейропротективную и нейротрофическую активность, способствующую восстановительным процессам в структуре клетки, что доказано на различных экспериментальных моделях. В частности, было установлено моделирующее действие карнитина и способность поддерживать нормальное функционирование глиальной системы [17]. АЛК стимулирует синтез ацетилхолина из холина, действуя как поставщик активированных ацетильных групп. При длительном применении АЛК увеличивает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствует возрастзависимому уменьшению их плотности [18]. В серии экспериментальных исследований [19] было выявлено, что введение АЛК может замедлить патологические процессы, вызванные окислительной деструкцией митохондрий у старых крыс. На модели экспериментальной ишемии было показано [20], что последующее введение АЛК предохраняет структуры лобной коры от свободного радикального окисления и тем самым уменьшает выраженность мозгового повреждения.

Особую значимость с точки зрения разработки патогенетической терапии БА, представляют данные R. Eris и соавт. [19], касающиеся влияния АЛК на метаболизм  $\beta$ -амилоида, которое было установлено на моделях клеток нейробластомы и на нейронах гиппокампа экспериментальных животных. Полученные авторами результаты дали основание предполагать, что антиамнестическая активность АЛК, подтвержденная и в клинических, и в экспериментальных

исследованиях, может быть обусловлена не только увеличением продукции ацетилхолина, но и его специфическим метаболическим действием на аномальный метаболизм  $\beta$ -амилоида, который рассматривается как первичное звено в каскаде патогенетических событий при развитии альцгеймеровской нейродегенерации. АЛК способствует усилению физиологической  $\alpha$ -секретазной активности и тем самым снижает вероятность превращения (с помощью  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз) белка-предшественника амилоида в амилоидогенный метаболит, обладающий нейротоксическими свойствами.

Появляется все больше доказательств позитивного влияния АЛК на процессы нейрогенеза и дифференцировки стволовых клеток в гиппокампе [21, 22], что открывает новые возможности в применении АЛК при нейродегенеративных заболеваниях в качестве средства превентивной терапии.

Была выполнена серия клинических исследований [23—26] АЛК у больных с деменцией, включая БА, и при возрастзависимых (недементных) когнитивных расстройствах. Контролируемые клинические испытания, проводившиеся в Японии, США и ряде европейских стран у пациентов с БА или другой деменцией, доказали способность препаратов на основе АЛК улучшать память и другие когнитивные функции как у недементных пожилых людей, так и у пациентов с деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией. Результаты зарубежных клинических исследований эффективности препаратов АЛК при БА оказались не вполне сопоставимыми (из-за методологической неоднородности), однако большинство исследователей отметили позитивный эффект АЛК в отношении когнитивных функций, сопоставимый с эффектом антихолинэргических препаратов. Одно из исследований было посвящено изучению терапевтической эффективности комбинированной терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы (донепезила или ривастигмина) в сочетании с АЛК у тех пациентов с БА, которые оказались резистентными к лечению этими препаратами. Добавление АЛК к терапии донепезилом или ривастигином позволило повысить эффективность терапии с 38 до 50%.

Результаты метаанализа [26] данных 21 рандомизированного контролируемого клинического исследования у больных с синдромом МСИ и начальной стадией деменции при БА показали достоверные преимущества АЛК по сравнению с плацебо. В метаанализ были включены данные 1204 пациентов (средний возраст  $71,9 \pm 0,5$  года), из них 591 больной получал АЛК, 631 — плацебо. Суточная доза АЛК варьировала от 1,5 до 3,0 г в сутки. Отличалась и продолжительность лечения: от 3 до 12 мес. Поскольку набор когнитивных шкал в исследованиях различался, для анализа использовали специальный расчетный коэффициент, учитывавший изменение по всем

шкалам, а также отдельно оценивали коэффициент, отражающий эффективность по шкале общего клинического впечатления (CGI) или по шкале CIBIC. Результаты проведенного анализа показали значимо более высокую эффективность АЛК по сравнению с плацебо, как по данным психометрической оценки с помощью когнитивных шкал, так и по общей клинической оценке. При этом была установлена высокая степень корреляции между этими параметрами. Достоверные изменения по шкале CGI в большинстве исследований отмечались уже к концу 3 мес терапии, а суммарный показатель терапевтической эффективности по психометрическим шкалам достигал максимума через 6 мес лечения АЛК. Во всех исследованиях была установлена хорошая переносимость АЛК, количество нежелательных эффектов на фоне терапии АЛК оказалось сопоставимым с группой плацебо.

Также в течение последних 6 лет в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ была проведена серия клинических исследований по применению карнитетина у пациентов с начальной стадией деменции, обусловленной БА или сосудистой деменцией, у пациентов с аМСИ, а также у пожилых депрессивных больных с сопутствующими нерезко выраженными органическими церебральными нарушениями различного генеза.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании карнитетина у пожилых с мягкой деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией, приняли участие 60 больных, соответствующих критериям включения—исключения, из которых были составлены 2 сопоставимые по численности группы [27]. Все больные получали закодированные препараты: в 1-й группе — карнитетин в дозировке от 2250 до 3000 мг/сут, во 2-й — плацебо. Демографическое и синдромально-диагностическое распределение больных в обеих группах не имело значимых различий. Исследование продолжалось 4 мес, из которых 1 мес занимал скрининг, 3 мес — курсовое лечение. Эффективность терапии оценивали по клиническим и психометрическим шкалам: MMSE, CGI, субтестам «инициация», «концептуализация» и «память» шкалы деменции Маттиса, тесту рисования часов. Кроме того, оценивалась активность в повседневной жизни (шкала IADL). Оценка проводилась перед началом и после окончания лечения.

Результаты исследования показали достоверно большую частоту наступления положительного эффекта (по шкале CGI) у больных, принимавших карнитетин, по сравнению с группой плацебо. Терапевтический эффект карнитетина подтвержден значимым улучшением когнитивных функций больных при их оценке по ряду шкал: MMSE, тест рисования часов, по одному из тестов шкалы деменции Маттиса, а также по шкале оценки повседневного функционирования (IADL). При этом терапевтический эффект в отношении общего клинического улучшения (шка-



ла CGI) оказался достоверно выше у больных БА, чем у пациентов с сосудистой деменцией. Различия в терапевтическом эффекте карнитетина у пациентов с БА и сосудистой деменцией не зависели от исходной выраженности когнитивного дефицита.

С учетом спектра фармакологической активности карнитетина (способность нивелировать негативные воздействия патогенетических факторов, участвующих в развитии нейродегенерации, и усиливать компоненты внутренней системы защиты и восстановления мозга за счет свойственного ему нейротрофического, нейропротективного и антиапоптозного действия), а также в связи с доказанной безопасностью его длительного применения представлялась весьма перспективной попытка разработки стратегии и тактики применения препарата в рамках превентивной противодementной терапии, особенно пожилых из группы риска БА или другой нейродегенеративной деменции.

Для поиска подхода к решению этой задачи было предпринято открытое сравнительное исследование дозозависимых эффектов карнитетина при лечении пациентов из групп риска БА, т.е. пожилых, состояние когнитивных функций которых соответствовало синдрому аМСИ. В 3-месячном исследовании сравнивались две суточные дозы карнитетина: 1770 мг/сут (т.е. по 2 капсулы 3 раза в день) и 2360 мг/сут (по 2 капсулы 4 раза в день). По исходным и когнитивным характеристикам между группами пациентов, получавших разные дозы препарата, не было значимых различий. Критериями включения были: возраст от 50 до 90 лет, соответствие критериям диагностики синдрома аМСИ, оценка по шкале Хачинского менее 4 баллов и оценка по шкале Гамильтона менее 18 баллов.

Для оценки эффективности лечения применяли следующие шкалы и тесты: MMSE, батарею лобной дисфункции, тест рисования часов, Бостонский тест называния, тест запоминания 10 слов, звуковые и категориальные ассоциации шкалы деменции Маттиса. Для оценки общего клинического эффекта использовали шкалу CGI. Безопасность терапии определялась по показателям витальных функций и с помощью регистрации нежелательных явлений [28].

К середине курса лечения было отмечено значимое улучшение когнитивных функций по большинству применяемых тестов в обеих группах больных. К окончанию терапии в группе, получавшей карнитетин в дозе 1770 мг/сут, было установлено значимое улучшение по всем проводившимся оценочным тестам и шкалам, кроме батареи лобной дисфункции. В то же время у пациентов, применявших большую дозировку препарата (2360 мг/сут), наблюдалось значимое улучшение только по 3 из 7 шкал. Однако показатель терапевтического эффекта, определявшийся по разности между финальной и исходной оценкой, не имел значимых межгрупповых отличий.

По общему клиническому впечатлению терапевтический эффект оценивался как выраженное улучшение в большинстве случаев вне зависимости от применяемых доз препарата. Субъективная оценка пациентами эффекта лечения сводилась к улучшению концентрации внимания, запоминания, общительности и настроения. За период терапии наблюдались нежелательные явления у 2 пациентов — появление изжоги. Один пациент принимал препарат до еды, другой — после предварительного растворения в воде. У обоих больных изжога и чувство дискомфорта прошли после изменения режима приема лекарства.

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность карнитетина и целесообразность применения дозы 1770 мг/сут (6 капсул в 3 приема) для лечения когнитивных расстройств у пожилых из группы риска по БА (пациенты с синдромом аМСИ).

Полученные в ходе этого пилотного исследования результаты свидетельствуют о целесообразности проведения более масштабного специального проспективного плацебо-контролируемого клинического испытания карнитетина в дозе 1770 мг/сут (с пероральным приемом) в виде повторяющихся 2 раза в год 3-месячных курсов терапии. Основанием для такого заключения служат как фармакологические характеристики препарата и наличие полимодальных нейротропных свойств, так и его доказанная клиническая эффективность при лечении начальных стадий БА, сосудистой деменции и додементных когнитивных нарушений, а также удобство перорального способа введения и безопасность препарата.

Особый практический интерес вызвали сообщения, посвященные антидепрессивным эффектам АЛК, в частности данные о результатах его применения при так называемой «сенильной депрессии» [17]. Как было ранее доказано, депрессия сопровождается нейродегенеративными изменениями в зубчатой извилине гиппокампа, выраженность которых коррелирует с длительностью депрессии. Важнейшим компонентом действия современных антидепрессантов считают их влияние на нейропластичность за счет стимуляции выброса нейротрофинов. Установленные нейротрофические эффекты АЛК и наблюдавшееся в отдельных клинических исследованиях его тимолептическое действие стали основанием для проведения двойного слепого рандомизированного исследования [29] применения АЛК в сравнении с флуоксетином у пожилых. АЛК назначали в дозе от 1,5 до 3,0 г/сут, флуоксетин — 40 мг/сут. Результаты клинического исследования показали, что АЛК обладает антидепрессивным эффектом, сравнимым с действием флуоксетина. Более того, в группе АЛК он выявлялся уже через неделю приема, значительно опережая соответствующее действие флуоксетина. Преимуществом АЛК было также существенное улуч-

шение когнитивной деятельности к окончанию терапии, отсутствовавшее в группе флуоксетина. По данным этого исследования, свидетельствовавших об эффективности применения АЛК у пожилых пациентов с депрессией и возможной когнитивной дисфункцией, было высказано предположение о вероятности потенцирующего действия карнитина на терапевтический эффект антидепрессантов, по крайней мере, у больных пожилого возраста.

Для проверки указанной гипотезы в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ было предпринято открытое сравнительное исследование противодепрессивной монотерапии с использованием одного из современных антидепрессантов (венфлаксин, агомелатин или флувоксамин) и комбинированной терапии теми же препаратами в сочетании с карнитин [30]. В исследовании участвовали 40 больных в возрасте от 60 до 79 лет с депрессией легкой или умеренной тяжести (по МКБ-10), распределенных в две равные по численности, демографическим и клиническим характеристикам группы. Пациенты обеих групп получали антидепрессивную терапию. В группе комбинированной терапии карнитин принимали в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы в два раза в день). Длительность лечения составила 8 нед в обеих группах. Эффективность терапии оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-17) и по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A). Уровень когнитивной активности оценивали по шкале MMSE. Обследование проводилось в течение терапевтического курса 4 раза (до начала лечения, на 14, 28, 56-е сутки лечения). Оценка переносимости и безопасности терапии проводилась на основании шкалы регистрации нежелательных эффектов лечения (SARS).

Результаты проведенного исследования показали, что включение карнитина в суточной дозе 1000 мг в антидепрессивную терапию позволяет достигнуть более быстрого и полного терапевтического ответа: через 4 нед лечения полная ремиссия была достигнута в группе комбинированной терапии в 30% случаев, тогда как в группе монотерапии — только в 15,8%. Достигнутый к окончанию 8-недельного лечения эффект оказался более выраженным в группе комбинированной терапии: полная ремиссия была достигнута у большинства (73,6%) больных, принимавших дополнительно карнитин, и только у 26,3% пациентов, леченных только антидепрессантами. Преимущество комбинированной терапии (карнитин+антидепрессант) подтверждается и динамикой тестовых оценок по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона, а также по шкале общего клинического впечатления.

Динамика когнитивных показателей оказалась положительной в обеих группах, однако в группе комбинированной терапии (с включением карнитина) достоверный прокогнитивный эффект был достигнут уже к 28 сут лечения, тогда как в группе мо-

нотерапии — только к окончанию курса терапии. Переносимость применявшейся терапии оказалась лучшей также в группе сочетанной терапии. Нежелательные эффекты легкой или средней степени тяжести отмечались чаще (недостоверно) в группе монотерапии. Однако серьезных нежелательных эффектов не наблюдалось ни в одной из групп.

Таким образом, проведенное исследование позволило прийти к заключению об ускоряющем влиянии карнитина (в суточной дозе 1000 мг) на развитие антидепрессивного терапевтического ответа и рекомендовать сочетанную терапию с карнитин [30] для оптимизации антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

Некоторые авторы [31] связывают антидепрессивный эффект АЛК с его способностью участвовать в регуляции метаболитных рецепторов глутамата в гиппокампе и префронтальной коре. Однако механизмы антидепрессивного действия препаратов на основе АЛК, в том числе карнитина, по мнению авторов, требуют дальнейшего изучения.

Не так давно итальянские авторы опубликовали 2 метааналитических исследования, посвященных антидепрессивным эффектам ацетил-L-карнитина. N.Veronese и соавт. [32] провели анализ литературных источников по всем имеющимся базам данных. Рассматривались все опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований по применению ацетил-L-карнитина или комбинированных исследований с включением этого препарата при лечении депрессий. В качестве контрольной группы рассматривались пациенты с депрессией, получавшие плацебо или остававшиеся без лечения. Проанализированные данные касались 9 рандомизированных исследований, включавших 231 пациента, принимавшего ацетил-L-карнитин, и 216 больных, получавших плацебо или нелеченых. Общий вывод сводился к тому, что применение ацетил-L-карнитина достоверно редуцирует симптомы депрессии по сравнению с плацебо (или при отсутствии терапии). В 3 исследованиях, сравнивавших эффекты ацетил-L-карнитина и известных антидепрессантов (по 162 больных в каждой группе), было показано, что рассматриваемый препарат обнаруживает терапевтический эффект, аналогичный эффектам зарегистрированных антидепрессантов. При этом число нежелательных эффектов при лечении ацетил-L-карнитин [32] оказалось достоверно меньшим в сравнении с антидепрессантами. Указывается также на наибольшую эффективность ацетил-L-карнитина при лечении пожилых с депрессией.

В последнем из опубликованных в 2017 г. обзоров [33] анализируются эффекты ацетил-L-карнитина. Помимо роли препарата в улучшении энергетического метаболизма, авторы акцентировали внимание на современных исследованиях, в которых были установлены его антиоксидантные, нейромомо-

## Ацетил-L-карнитин в клинических исследованиях

Клиническое состояние	Автор, год исследования, ссылка на источник литературы
Болезнь Альцгеймера	L. Pettegrew и соавт. [10] A. Barrett [34] L. Thal и соавт. [35] S. Montgomery и соавт. [36]
Болезнь Паркинсона	T. Pusa и соавт. [37]
Болезнь Гентингтона	C. Goety и соавт. [38]
Синдром Дауна	F. De Falco и соавт. [39]
Дистимия и депрессия	G. Bersani и соавт. [40] R. Zanardi, E. Smeraldi [41]
Нейропатия при ВИЧ	M. Osio и соавт., [42]
Диабетическая нейропатия	D. De Grandis, C. Minardi [43] A. Sima и соавт. [44] S. Li и соавт. [45] S. Li и соавт. [46]
Туннельный синдром	M. Curran и соавт. [47]
Фибромиалгия	P. Leombruni и соавт. [48] M. Rossini и соавт. [49]

дуляторные и нейропротективные терапевтические свойства. Их результаты стали основанием для изучения терапевтических возможностей препарата при целом ряде неврологических расстройств, а также при лечении депрессивных состояний (см. таблицу).

Сегодня ацетил-L-карнитин зарегистрирован как препарат для лечения нейропатической боли. Недавние преклинические и клинические исследования, доказавшие его новые молекулярные, клеточные и энергетические механизмы действия, в сочетании с результатами клинических исследований дали основания авторам обзора рассматривать ацетил-L-карнитин как лекарственное средство нового поколения антидепрессантов, сопоставимое по эффективности с рядом других средств той же группы, но имеющего более высокий профиль безопасности.

Широкий диапазон возможных механизмов действия был предложен для объяснения множественных эффектов препарата. К наиболее значимым из вновь установленных механизмов фармакологического действия следует отнести его нейротрофическое свойство, реализуемое через повышение активности фактора роста нерва (NGF) и повышение экспрессии NGF в рецепторах стриатума и гиппокампа. Этот механизм действия был доказан в ряде экспериментальных исследований на старых крысах [50–52]. Результаты экспериментов, проведенных авторами рассматриваемого обзора [53, 54], показывают, что ацетил-L-карнитин регулирует активность NF- $\kappa$ B-сигнального пути, тем самым повышая транскрипционную активность белка. Этот эффект коррелирует со способностью препарата индуцировать экспрессию глутаматного рецептора 2-го типа (mG-

lu2), что может рассматриваться как потенциальный механизм, лежащий в основе широкого спектра его фармакологической активности от анальгетических до пронейрогенных и антидепрессивных компонентов действия.

В настоящее время антидепрессивный эффект ацетил-L-карнитина еще не вполне ясен. Очевидно, что препарат имеет иной механизм действия, нежели классические антидепрессанты. По мнению авторов [54], механизм антидепрессивного действия ацетил-L-карнитина может объясняться его высокой потенциальной нейрогенетической активностью, сопровождающейся влиянием на нейрональную дифференциацию прогениторных нейронов в гиппокампе. В этом отношении препарат обнаруживает сходство с классическими антидепрессантами, которые также повышают нейрогенез у экспериментальных животных при хроническом введении [55]. Однако вызванный ацетил-L-карнитином нейрогенный эффект оказался более продолжительным, чем у классических антидепрессантов, и продолжался более 2 нед после прекращения введения препарата, тогда как после окончания введения трициклического антидепрессанта он исчезал немедленно.

Другое объяснение антидепрессивного эффекта ацетил-L-карнитина было предложено T. Lau и соавт. [56], которые предположили, что препарат может действовать как антидепрессант через повышение уровня глиального нейротрофического фактора артемин.

Кроме того, показано [57], что ацетил-L-карнитин повышает уровень норадреналина и серотонина в гиппокампе, которые являются позитивными модуляторами нейрогенеза у взрослых животных.

И, наконец, авторы [56] допускают возможность того, что антидепрессивный эффект ацетил-L-карнитина реализуется через повышение энергетического синаптического механизма. В экспериментальных исследованиях выявлено, что не только гиппокамп, но и префронтальная кора, и нейроны миндалины являются теми структурами, в которых препарат улучшает структурную пластичность.

Таким образом, ацетил-L-карнитин, представляющий собой препарат с широким спектром действия, по-видимому, превосходит классические моноаминергические антидепрессанты, что выражается в быстрой наступления терапевтического эффекта при лучшей его переносимости. Установленные мульти-модальные механизмы действия ацетил-L-карнитина открывают новые возможности его применения не только в терапии когнитивных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях, но и в лечении хронической боли при миалгических синдромах (в том числе, широко распространенных у пожилых больных фибромиалгий), а также депрессивных расстройств. Необходимо подчеркнуть, что этот препарат может найти широкое применение в гериатрии



как эффективное и безопасное средство лечения широко распространенных в пожилой популяции когнитивных, депрессивных и болевых синдромов, которые в значительной части случаев выступают в рам-

ках одного клинического состояния, независимо от его этиологии.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's and progression of AD as reflected by Braak stage 30, 37, 38 In disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1996;165:3-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb05866.x>
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестник РАМН.* 2002;9:15-20. [Gavrilova SI, Kalyn YaB. Socio-environmental factors and the mental health of the elderly. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2002;9:15-20. (In Russ.).]
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
4. Dubois B, Feldman H, Jacova C, Kosky S, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser P, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;8:734-746. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3)
5. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. *Clinician's manual on mild cognitive impairment.* London: Science Press Ltd; 2001.
6. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev.* 1983;63:1420-1480. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.4.1420>
7. Rasanu T, Meheduti-Mancu M, Alexiani M. Carnitine deficiency. *Rom J Morpho Embriol.* 2012;53(2):203-206.
8. Taghialatela G, Caprioli A, Giuliani A, Ghirardi O. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment. *Exp Gerontol.* 1996;31:577-587. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(96\)00052-6](https://doi.org/10.1016/0531-5565(96)00052-6)
9. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React.* 1999;21:1-6.
10. Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K, Kanfer G, McClure R. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995;16:1-4. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)80001-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)80001-8)
11. Tempesta E, Janiri L, Pirrongelli C. Stereospecific effects of acetylcarnitine on the spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetylcholine and serotonin. *Neuropharmacology.* 1985;24:43-50. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(85\)90094-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(85)90094-2)
12. Harsing LG Jr, Serphen H, Toth E, Hashim A, Ramacci M, Lajtha A. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol.* 1992;218:117-121. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90154-v](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90154-v)
13. Imperato A, Ramacci MT, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats. *Neurosci Lett.* 1989;107:251-255. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90826-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90826-4)
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsov VI. *Ischemia of the brain.* М.: Medicina; 2001. (In Russ.).]
15. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике). *РМЖ.* 2003;11(10):5-9. [Kuzin VM. Carnitine chloride (25 years in clinical practice). *Breast cancer.* 2003;11(10):5-9. (In Russ.).]
16. Воронина Т.А., Островская Р.У. *Отчет об экспериментальном изучении нейрорепродуктивной активности ацетил-L-карнитина.* М.: НИИ фармакологии РАМН; 2000. [Voronina TA, Ostrovskaya RU. *Report on the experimental study of neuroreproductive activity of acetyl-L-carnitine.* М.: Institute of Pharmacology RAMS; 2000. (In Russ.).]
17. Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Molecular Psychiatry.* 2000; 5(6):616-632. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000805>
18. Castorina M, Ambrosini AM, Pacific L, Ramacci M, Angelucci L. Age-dependent loss of NMDA receptors in hippocampus, striatum, and frontal cortex of the rat: prevention by acetyl-L-carnitine. *Neurochem Res.* 1994; 19:795-798. <https://doi.org/10.1007/bf00967446>
19. Epis R, Marcello E, Gardoni F, Longhi A, Calvani M, Iannuccelli M, Cat-tabeni F, Canonico P, Di Luca M. Modulatory effect of acetyl-L-carnitine on amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol.* 2008;597(1-3):51-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.09.001>
20. Bagetta V, Barone I, Ghiglieri V. Acetyl-L-Carnitine selectively prevents post-ischemic LTP via a possible action on mitochondrial energy metabolism. *Neuropharmacology.* 2008;55(2):223-229. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.05.015>
21. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultra-structural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics.* 2005;6(3):107-126. <https://doi.org/10.1007/s10048-005-0218-3>
22. Nalecz K, Miecz D, Berezowski V, Cecchelli R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain. *Mol Aspects Med.* 2004;25(5-6):551-567. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.001>
23. Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:166-176. <https://doi.org/10.1097/mog.0b013e3283505a3b>
24. McMackin C, Widlansky M, Hambur GN, Huang A, Weller S, Holbrook M, Gokce N, Hagen T, Keane JF, Vita JA. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients. *J Clin Hyper-tens (Greenwich).* 2007;9(4):249-255. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06052.x>
25. Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Justo ML, Alvarez de Sotomayor M, Herrera MD. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:169-176. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s14356>
26. Montgomery SA, Thal LJ, 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;18:61-71. <https://doi.org/10.1097/00004850-200303000-00001>
27. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Кольхалов И.В., Рошина И.Ф., Селезнева Н.Д. Ацетил-L-карнитин (карнитин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9):16-22. [Gavrilova SI, Kalyn YaB, Kolikhlov IV, Roshina IF, Selezneva ND. Acetyl-L-carnitine (carnitine) in the treatment of the initial stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(9):16-22. (In Russ.).]
28. Федорова Я.Б., Кольхалов И.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения ацетил-L-карнитина (Карнитин) у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения. *Неврология.* 2014;1:60-65. [Fedорова YaB, Kolykhalov IV, Gavrilova SI. Experience in the clinical use of acetyl-L-carnitine (Carnitine) in patients with an amnesic type of soft cognitive decline syndrome. *Consilium medicum. Neurology.* 2014;1:60-65. (In Russ.).]
29. Bersani G, Meco G, Denaro A, Liberati D, Colletti C, Nicolai R, Francesco Bersani S, Koverech A. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *European Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1219-1225. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.013>
30. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(2-6):46-54. [Gavrilova SI, Kalyn YaB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. Optimization of antidepressant therapy in a gerontopsychiatric hospital. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(2-6):46-54. (In Russ.).]
31. Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matriciano F, Battaglia G, Mathe AA, Pittaluga A, Lionetto L, Simmaco M, Nicoletti F.



- L-acetyl-carnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *PNAS*. 2013;110(12):4804-4809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216100110>
32. Veronese N, Sergi G, Stubbs B. The EUGMS special interest group on diabetes. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2017;8(2):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.002>
  33. Chiechio S, Canonico P, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):11-13. <https://doi.org/10.3390/ijms19010011>
  34. Barrett AM. A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology*. 2001;56:425. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.3.425>
  35. Thal LJ, Calvani M, Amato A, Carta A. A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology*. 2000;55:805-810. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.805>
  36. Montgomery SA, Thal LJ, 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;18:61-71. <https://doi.org/10.1097/00004850-200303000-00001>
  37. Puca FM, Genco S, Specchio LM, Brancasi B, D'Ursi R, Prudeniano A, Miccoli A, Scarcia R, Martino R, Savarese M. Clinical pharmacodynamics of acetyl-L-carnitine in patients with Parkinson's disease. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1990;10:139-143.
  38. Goety CG, Tanner CM, Cohen JA, Thelen JA, Carroll VS, Klawans HL, Fariello RG. L-acetyl-carnitine in Huntington's disease: Double-blind placebo controlled crossover study of drug effects on movement disorder and dementia. *Mov Disord*. 1990;5:263-265.
  39. De Falco FA, D'Angelo E, Grimaldi G, Scafuro F, Sacher F, Caruso G. Effect of the chronic treatment with L-acetylcarnitine in Down's syndrome. *Clin Ter*. 1994;144:123-127.
  40. Bersani G, Meco G, Denaro A, Liberati D, Colletti C, Nicolai R, Bersani FS, Koverech A. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: A double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1219-1225. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.013>
  41. Zanardi R, Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:281-287. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.10.005>
  42. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailland E, Cargnel A, Mariani C. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: An open label study. *J Peripher Nerv Syst*. 2006;11:72-76. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00066.x>
  43. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levaccarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2002;3:223-231. <https://doi.org/10.2165/00126839-200203040-00001>
  44. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: An analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:89-94. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.89>
  45. Li S, Li Q, Li Y, Li L, Tian H, Sun X. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129991>
  46. Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y, Xu M, Li Q, Lei M, Wang C, Zheng S, Zhang X, Yu H, Shi J, Tao S, Feng P, Tian H. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2016;7:777-785. <https://doi.org/10.1111/jdi.12493>
  47. Curran MW, Olson J, Morhart M, Sample D, Chan KM. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) to enhance nerve regeneration in carpal tunnel syndrome: Study protocol for a randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2016;17:200. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1324-2>
  48. Leombruni P, Miniotti M, Colonna F, Sica C, Castelli L, Bruzzone M, Parisi S, Fusaro E, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Torta RG. A randomised controlled trial comparing duloxetine and acetyl L-carnitine in fibromyalgic patients: Preliminary data. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:82-85.
  49. Rossini M, di Munno O, Valentini G, Bianchi G, Biasi G, Cacace E, Malesci D, La Montagna G, Viapiana O, Adami S. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:182-188.
  50. Piovesan P, Pacifici L, Tagliatalata G, Ramacci MT, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine treatment increases choline acetyltransferase activity and NGF levels in the CNS of adult rats following total fimbria-fornix transection. *Brain Res*. 1994;633:77-82. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91524-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91524-5)
  51. Tagliatalata G, Navarra D, Cruciani R, Ramacci MT, Alemà GS, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine treatment increases nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. *Exp Gerontol*. 1994;29:55-66. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(94\)90062-0](https://doi.org/10.1016/0531-5565(94)90062-0)
  52. Foreman PJ, Perez-Polo JR, Angelucci L, Ramacci MT, Tagliatalata G. Effects of acetyl-L-carnitine treatment and stress exposure on the nerve growth factor receptor (p75NGFR) mRNA level in the central nervous system of aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19:117-133. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00109-u](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00109-u)
  53. Chiechio S, Copani A, de Petris L, Morales ME, Nicoletti F, Gereau RW IV. Transcriptional regulation of metabotropic glutamate receptor 2/3 expression by the NF-kappaB pathway in primary dorsal root ganglia neurons: A possible mechanism for the analgesic effect of L-acetylcarnitine. *Mol Pain*. 2006;2(1):20. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-2-20>
  54. Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, Ubezio F, Koverech A, Canonico PL, Grilli M. Upregulation of mGlu2 receptors via NF- $\kappa$ B p65 acetylation is involved in the proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2220-2230. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.121>
  55. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP, Artymyshyn RP, Gardier AM, Gerald C, Antonijevic IA, Leonardo ED, Hen R. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron*. 2009;62:479-493. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017>
  56. Lau T, Bigio B, Zelli D, McEwen BS, Nasca C. Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2017;22:227-234. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.68>
  57. Meneghini V, Cuccurazzu B, Bortolotto V, Ramazzotti V, Ubezio F, Tzschentke TM, Canonico PL, Grilli M. The noradrenergic component in tapentadol action counteracts  $\mu$ -opioid receptor-mediated adverse effects on adult neurogenesis. *Mol Pharmacol*. 2014;85:658-670. <https://doi.org/10.1124/mol.113.091520>