



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76405** (13) **C2**
(51) **МПК****A61K 31/202** (2006.01)**A61P 25/14** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКООЧИЩЕНОЇ ЕТИЛЕЙКОЗАПЕНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИМ РОЗЛАДАМ (ВАРІАНТИ)**

1

(21) 2001085934
(22) 21.01.2000
(24) 15.08.2006
(86) PCT/GB00/00164, 21.01.2000
(31) 9901809.5
(32) 27.01.1999
(33) GB
(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.
(72) Піт Малколм, GB, Ваддаді Крішнарао Сітам-
рао, AU
(73) ЛАКСДЕЙЛ ЛІМІТЕД, GB
(56) WO, A, 98/16216, 23.04.1998
JP, A, 04 182426, 30.06.1992
EP, A, 0 606 012, 13.07.1994
WO, A, 97/39759, 30.10.1997
US, A, 5 589 508, 31.12.1996
Shah S. et al.: "Eicosapentaenoic acid (EPA) as an
adjunct in the treatment of schizophrenia",
SCHIZOPHRENIA RESEACH, 1998, vol. 29, no.
1/02, p.158
Yoshimura, Toshihiro et al.: "Effects of highly purified
eicosapentaenoic acid on plasma beta
thromboglobulin level and vascular reactivity to
angiotensin II", ARTERY, 1987, vol.14, no. 5, pages
295-303
Yamazaki, Katsuya et al.: "Changes in fatty acid
composition in rat blood and organs after infusion of
eicosapentaenoic acid ethyl ester", BIOCHIM.
BIOPHYS. ACTA, 1992, 1128(1), pages 35-43
URAKAZE, MASAHARU et al.: "Infusion of emulsified
trienicosapentaenoic glycerol into rabbits. The effects
on platelet aggregation, polymorphonuclear leukocyte
adhesion, and fatty acid composition in plasma and
platelet phospholipids", THROMB. RES., 1986, 44(),
pages 673-682
Black K.L. et al.: "Effect of intravenous
eicosapentaenoic acid on cerebral blood flow, edema
and brain prostaglandins in ischemic gerbils",
PROSTAGLANDINS, 1984, 28 (4), pages 545-556
Sato M. et al.: "General pharmacological studies on
5,8,11,14,17 eicosapentaenoic acid ethyl ester EPA-
E", FOLIA PHARMACOL JPN, 1989, 94 (1), pages
35-48

2

Madhavi N. et al.: "Effect of n-6 and n-3 fatty acids on
the survival of vincristine sensitive and resistant
human cervical carcinoma cells in vitro", CANCER
LETTERS, 1994, vol. 84, no. 1, pages 31-41
Watanabe, Ikuyoshi et al.: "Usefulness of EPA-E in
preventing neointimal formation after vascular injury",
KOKYU TO JUNKAN, 1994, 42 (7), pages 673-677
(57) 1. Застосування композиції, що містить ейко-
запентенову кислоту (EPA) у придатній для засво-
єння формі, причому з усіх жирних кислот, присут-
ніх у згаданій композиції, щонайменше 90%
присутні у формі EPA та менше ніж 5% присутні у
формі докозагексенової кислоти (DHA), для приго-
тування лікарського засобу для лікування хореї
Гентингтона або будь-якого розладу, зумовленого
триплектодними повторами, у тому числі спад-
кової атаксії Фридрейха, аміотонічної дистрофії та
синдрому недосконалої Х-хромосоми.
2. Застосування за п.1, де з усіх жирних кислот, що
містяться у згаданій композиції, щонайменше 95%
присутні у формі EPA та менше ніж 3% присутні у
формі DHA.
3. Застосування за п.1 або 2 для лікування хореї
Гентингтона.
4. Застосування за будь-яким з пп.1-3, де згадана
композиція додатково містить лікарський засіб, що
діє, головним чином, на метаболізм або рецептори
нейромедіатору.
5. Застосування за п.4, де згаданим додатковим
лікарським засобом є клозапін.
6. Застосування за п.4, де згаданим додатковим
лікарським засобом є будь-який лікарський засіб із
класу типових або атипових нейролептиків, у тому
числі хлорпромазин, галоперидол, рисперидон,
оланзапін, сертиндол, ципразидон, зотепін або
амісульпірид.
7. Застосування за будь-яким з пп.1-6, де EPA
знаходиться у формі етил-EPA, літій-EPA, моно-,
ди- або тригліцериду EPA або будь-якого іншого
ефіру або солі EPA, або у вільнокислотній формі
EPA, або у формі іншої відповідної біодоступної
похідної EPA, яка підвищує рівні EPA в організмі.
8. Застосування за будь-яким з пп.1-7, де EPA

(13) **C2**(11) **76405**(19) **UA**

знаходиться у формі 2-заміщеної похідної або іншої похідної, яка зменшує швидкість окисдування без погіршення його біологічної активності.

9. Застосування композиції, що містить ЕРА у придатній для засвоєння формі, причому з усіх жирних кислот, присутніх у згаданій композиції, щонайменше 90% присутні у формі ЕРА та менше ніж 5% присутні у формі докозагексенової кислоти (DHA), для приготування лікарського засобу для лікування розсіяного склерозу.

10. Застосування за п.9, де з усіх жирних кислот, що містяться у згаданій композиції, щонайменше 95% присутні у формі ЕРА та менше ніж 3% присутні у формі DHA.

11. Застосування за п.9 або 10, де згадана композиція додатково містить лікарський засіб, що діє, головним чином, на метаболізм або рецептори нейромедіатору.

12. Застосування за п.11, де згаданим додатковим лікарським засобом є клозапін.

13. Застосування за п.11, де згаданим додатковим лікарським засобом є будь-який лікарський засіб із класу типових або атипових нейролептиків, у тому числі хлорпромазин, галоперидол, рисперидон, оланзапін, сертиндол, ципразидон, зотепін або амисульпірид.

14. Застосування за будь-яким з пп.9-13, де ЕРА знаходиться у формі етил-ЕРА, літій-ЕРА, моно-, ди- або тригліцериду ЕРА або будь-якого іншого ефіру або солі ЕРА, або у вільнокислотній формі ЕРА, або у формі іншої відповідної біодоступної похідної ЕРА, яка підвищує рівні ЕРА в організмі.

15. Застосування за будь-яким з пп.9-14, де ЕРА знаходиться у формі 2-заміщеної похідної або іншої похідної, яка зменшує швидкість окисдування

без погіршення його біологічної активності.

16. Застосування композиції, що містить ЕРА у придатній для засвоєння формі, причому з усіх жирних кислот, присутніх у згаданій композиції, щонайменше 90% присутні у формі ЕРА та менше ніж 5% присутні у формі докозагексенової кислоти (DHA), для приготування лікарського засобу для лікування епілепсії.

17. Застосування за п.16, де з усіх жирних кислот, що містяться у згаданій композиції, щонайменше 95% присутні у формі ЕРА та менше ніж 3% присутні у формі DHA.

18. Застосування за п.16 або 17, де згадана композиція додатково містить лікарський засіб, що діє, головним чином, на метаболізм або рецептори нейромедіатору.

19. Застосування за п.18, де згаданим додатковим лікарським засобом є клозапін.

20. Застосування за п.18, де згаданим додатковим лікарським засобом є будь-який лікарський засіб із класу типових або атипових нейролептиків, у тому числі хлорпромазин, галоперидол, рисперидон, оланзапін, сертиндол, ципразидон, зотепін або амисульпірид.

21. Застосування за будь-яким з пп.16-20, де ЕРА знаходиться у формі етил-ЕРА, літій-ЕРА, моно-, ди- або тригліцериду ЕРА або будь-якого іншого ефіру або солі ЕРА, або у вільнокислотній формі ЕРА, або у формі іншої відповідної біодоступної похідної ЕРА, яка підвищує рівні ЕРА в організмі.

22. Застосування за будь-яким з пп.16-21, де ЕРА знаходиться у формі 2-заміщеної похідної або іншої похідної, яка зменшує швидкість окисдування без погіршення його біологічної активності.

Незважаючи на те, що впродовж останніх двадцяти років було викрито багато нових лікарських засобів, психіатричні розлади все ще лікуються відносно погано. Щодо більшості психіатричних захворювань лікування лікарськими засобами успішно лікує не усіх пацієнтів. Це стосується шизофренії, шизоафективних розладів та розладів, що нагадують шизофренію, біполярного розладу (маніакально-депресивного), уніполярного розладу, деменцій, нападів панічного страху, стривоженості, розладів сну, розладів уваги, гіперактивності та розладів поведінки, аутизму, розладів особистості та усіх інших психіатричних станів. Наприклад, у стані депресії стандартні лікарські засоби забезпечують 50% зниження стандартних показників депресії у приблизно двох третин пацієнтів; інші не реагують. У разі шизофренії середній рівень поліпшення досягає лише порядку 20-30% [С.Льюхт (S.Leucht) та інші, Schizophrenia Research 1999; 35:51-68], хоча у окремих пацієнтів цей показник може бути набагато краще.

Те ж саме стосується неврологічних розладів, наприклад, хвороби Альцгеймера та інших деменцій, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, аполексії, епілепсії та хорей Гентингтона. І, знову ж таки, багато пацієнтів не реагує на існуючі лікувальні заходи або реагує у обмежених рамках. Для жодного зі згаданих станів не існує лікарських за-

собів, які б надійно викликали повну ремісію симптомів. Існує, таким чином, велика потреба у нових лікувальних заходах, зокрема, у таких які мають нові механізми дії.

[У заявці PCT WO 98/16216] увагу було привернуто до значення конкретної жирної кислоти, ейкозапентенової кислоти (ЕРА), та її похідних, у лікуванні шизофренії, депресії та деменцій. ЕРА є високоненасиченою жирною кислотою, яку можна одержати з харчової незамінної жирної кислоти, α -ліноленової кислоти, за допомогою трьох реакцій (Фіг.1). ЕРА представляє собою жирну кислоту, до складу якої входить 20 атомів вуглецю та 5 подвійних зв'язків, усі з цис-конфігурацією. Згадані подвійні зв'язки займають 5, 8, 11, 14 та 17 положення і повною хімічною назвою згаданої кислоти, таким чином, є повністю цис (або повністю z) 5, 8, 11, 14, 17-ейкозапентенова кислота (або, інколи, ікозапентенова кислота). Скороченням, яке завжди використовують, є ЕРА. ЕРА є однією з високоненасичених жирних кислот, головні типи яких наведено на Фіг.2. Реакції, які перетворюють альфа-ліноленову кислоту на ЕРА, у людському тілі відбуваються повільно і лише невелика частина харчової α -ліноленової кислоти перетворюється на ЕРА. ЕРА знаходять також у морських мікроорганізмах, і згадана кислота, через харчовий ланцюг, складає від 3% до 30% природних морських олій,

які одержують з жирної риби та морських ссавців. Встановлено, що EPA є зв'язаною з багатьма різними хімічними структурами. Її можна знайти у формі фосфоліпідів, три-, ди- та моногліцеридів, амідів, ефірів багатьох різних типів, солей та інших сполук. У кожному випадку EPA складову можна нормально відщепити від комплексної молекули з одержанням вільної кислоти, яку, у подальшому, можна знову зв'язувати з іншими комплексними молекулами.

За описом, який було наведено [у заявці WO 98/16216], несподівано було встановлено, що олія, збагачена EPA, є важливою для лікування шизофренії, у той час як олія, збагачена близькоспорідненою жирною кислотою, докозагексеновою кислотою (DHA), такого значення не має. Це викликало подив, оскільки DHA знаходиться у значній кількості у головному мозку людини, у той час як EPA знаходиться лише у слідових кількостях. Завдяки цьому очікували, що DHA повинна бути ефективною, а EPA ні. Фактично було встановлено протилежне. [У WO 98/16216] розкрито застосування EPA та її похідних для лікування психіатричних розладів.

Цей винахід надає фармацевтичний препарат, до складу якого EPA входить у відповідно придатній для засвоєння формі, де як мінімум 90%, за переважним варіантом як мінімум 95%, усіх жирних кислот, присутніх у згаданому препараті, знаходяться у формі EPA та менш ніж 5%, за переважним варіантом менш ніж 3%, знаходяться у формі докозагексенової кислоти. Такі препарати призначені для лікування будь-якого розладу, за виключенням хвороби периферичних кровоносних судин та гіпертригліцеридемії.

За переважним варіантом серед інших присутніх жирних кислот менше ніж 5%, та за переважним варіантом менше ніж 3%, складають, кожна окремо, арахідонова кислота (AA) та докозапентенова кислота-*n*-3 (DPA-*n*-3). Те ж саме за переважним варіантом стосується будь-яких інших жирних кислот, які можуть конкурувати з EPA.

Перевага надається тому, щоб сукупний вміст DHA, AA та/або DPA-*n*-3 становив менше ніж 10% від загального вмісту присутніх жирних кислот, за переважним варіантом менше ніж 5%.

EPA може бути у вигляді етил-EPA, літій-EPA, моно-, ди- або тригліцеридної EPA, іншого ефіру або солі EPA, або вільнокислотної форми EPA. EPA може бути також у формі 2-заміщеної похідної або іншої похідної, яка уповільнює швидкість свого окиснення, однак жодним іншим суттєвим чином не змінює свого біологічного впливу на психіатричні розлади або розлади діяльності головного мозку [Н. Уїлламсен (N. Willumsen) та ін., *Biochimica Biophysica Acta*, 1998, 1369:193-203].

Такі фармацевтичні препарати можна застосовувати для лікування психіатричного розладу або розладу центральної нервової системи, у тому числі: шизофренії, шизоафективного розладу або розладу, що нагадує шизофренію; депресії або маніакально-депресивного стану (біполярного розладу); стану тривоги або розладу, пов'язаного з нападами панічного страху, або соціальних фобій; розладу сну або розладу, пов'язаного з порушенням уваги, розладу поведінки, гіперактивності або

розладу особистості; аутизму; хвороби Альцгеймера, деменції, пов'язаної з ураженням кровоносних судин, або деменції іншого типу, у тому числі мультиінфарктної деменції, деменції, пов'язаної з хворобою тілець Луї та хвороб, пов'язаних, як гадають, з пріонними розладами; хвороби Паркінсона, або інших розладів рухової системи; розсіяного склерозу; апоплексії; епілепсії; хореї Гентінгтона або будь-якого іншого нейродегенеративного розладу.

Цей винахід додатково надає лікарські форми для застосування з метою лікування психіатричних та неврологічних розладів, у яких лікарський засіб, який впливає головним чином на метаболізм нейромедіаторів або рецептори, готують для спільного введення з фармацевтичним препаратом за першим аспектом цього винаходу, а також фармацевтичні лікарські форми, до складу яких входить препарат за першим аспектом цього винаходу разом з лікарським засобом, який впливає головним чином на метаболізм нейромедіаторів або рецептори. Згаданий традиційний лікарський засіб може вводиться у стандартній дозі, та згадані лікарські форми EPA за першим аспектом цього винаходу можуть вводиться пацієнту окремо. Традиційний лікарський засіб може комбінуватися із препаратами EPA за першим аспектом цього винаходу у комбінованій лікарській формі, або вони можуть надаватися у вигляді окремих роздільних лікарських форм, але у комбінованому пакунку.

Препарати, до складу яких входить EPA, за цим винаходом можуть вводиться із будь-яким лікарським засобом, який, як відомо, має вплив на лікування психіатричних розладів та розладів центральної нервової системи, для поліпшення ефективності згаданого лікувального засобу або зменшення його побічних ефектів.

Придатними лікарськими засобами для введення разом із препаратами EPA за першим аспектом цього винаходу є клозапін (clozapine) або будь-який лікарський засіб із класу типових або атипівних нейролептиків, у тому числі хлорпромазин (chlorpromazine), галоперидол (haloperidol), рісперидон (risperidone), оланзапін (olanzapine), сертиндол (sertindole), ципразидон (ziprasidone), зотепін (zotepine) або амисульпірид (amisulpride). Інші лікарські засоби згадуються далі.

Цей винахід додатково надає також спосіб лікування або запобігання побічним ефектам лікарського засобу, який застосовується для лікування психіатричних або неврологічних розладів шляхом введення згаданого лікарського засобу та фармацевтичного препарату за першим аспектом цього винаходу.

Під час лікування психіатричного розладу важливо застосовувати чисті або майже чисті EPA та похідні EPA. Подив викликає висновок, суть якого полягає у тому, що DHA та споріднені жирні кислоти можуть не тільки бути неефективними, але фактично зменшувати ефективність EPA та її похідних.

Фосфоліпіди є головними складовими мембран нервових клітин. У нервових клітинах середній атом вуглецю фосфоліпідів, відомий як Sn2, є, звичайно, зв'язаним із високоненасиченою жирною кислотою (HUFA), наприклад, DHA, арахідоною

кислотою (AA) та, іноді, EPA. Високоненасичені жирні кислоти (HUFAs) представляють собою жирні кислоти, до складу яких входять (18-26) атомів вуглецю та три або більше подвійних зв'язків. У разі активації нервових клітин, наприклад, допаміном або серотонином, часто підвищується активність групи ферментів, колективно відомих під назвою фосфоліпази A2 (PLA2). PLA2 вивільняє HUFAs з положення Sn2, надаючи вільну молекулу HUFAs та молекулу того, що є відомим під назвою лізофосфоліпиду (LyPL) (фосфоліпід без жирної кислоти, прикріпленої до положення Sn2) (Фіг.3). Обидві згадані молекули можуть самі по собі бути високоактивними клітинно-сигналізуючими факторами і можуть змінювати функціонування клітини багатьма різноманітними шляхами. На додаток до цього, HUFAs може перетворюватись на простагландини, лейкотриєни, оксикислоти та цілий ряд короткоіснуючих молекул, які регулюють функцію нейронів. Наприклад, одна зі згаданих молекул, яку було одержано з арахідонової кислоти, лейкотриєн C4, видається абсолютно необхідною для нормального росту та розвитку нервових клітин [E.Маятепек (E.Mayatepek) та Б.Флок (B.Flock), *Leukotriene C4-synthesis deficiency: a new inborn error of metabolism linked to a fatal developmental syndrome*, *Lancet*, 1998; 352:1514-7].

Для нормального функціонування клітини важливо, щоб згадана активація була тимчасовою та закінчувалась видаленням вільної HUFAs та LyPL. У протилежному разі наслідком може бути пошкодження мембрани, оскільки LyPL може бути руйнівним. Окрім того, вільні HUFAs легко оксидуються до високоактивних вільних радикалів, які можуть накоїти багато шкоди. Складається загальна узгоджена думка, що таке пошкодження мембрани може бути фундаментальною патологічною основою багатьох нейродегенеративних розладів, у тому числі хвороби Альцгеймера та інших деменцій, хвороби Паркінсона, апоплексії, хореї Гентінгтона, ішемічних пошкоджень усіх типів та розсіяного склерозу. Цілий ряд стимулювальних причинних факторів може спричинювати пошкодження тим же самим загальним шляхом. Розщеплення фосфоліпідів на LyPLs та вільні HUFAs може також бути важливим при епілепсії.

Процеси трансдукції сигналу, які залучають HUFAs та LyPLs, закінчуються, у більшості випадків, двома послідовними реакціями. По-перше, HUFAs зв'язується з коферментом А групою ферментів, відомих як лігази, які зв'язують жирну кислоту та кофермент А (FACLs). Ці ферменти відомі також як ацил-СоА-синтетази. Після цього похідна HUFAs-коферменту А зв'язується з LyPL групою ферментів, відомих як ацил-СоА-лізофосфоліпідацилтрансферази (ACLATs), які під час цього процесу вивільняють кофермент А [А.Ямашіта (A.Yamashita) та ін., *Acyltransferases and transacylases involved in fatty acid remodelling of phospholipids and metabolism of bioactive lipids in mammalian cells*. *J.Biochem.*, 122:1-16, 1997]. Таким чином, ця послідовність видаляє з нервової клітини HUFAs та LyPLs та кладе кінець явищам, пов'язаним із трансдукцією сигналу, готуючи таким чином нейрон для наступного збудника (Фіг.3).

Зараз існує значна кількість даних, які демон-

струють, що три головні психічні захворювання мають підвищену активність однієї або декількох фосфоліпазних груп ферментів, зокрема, однієї або декількох груп PLA2. Трьома згаданими хворобами є шизофренія, біполярний розлад та класичний депресивний синдром: три згадані розлади часто виявляються разом у тих же самих родинах і часто мають симптоми, діапазон яких перекривається. Здавна висловлюють думку про те, що як мінімум частина цієї біохімічної основи є загальною для усіх трьох розладів, і можливо також, що цим загальним фактором є розлад PLA2. При шизофренії спостерігаються підвищені рівні PLA2 у системі кровообігу. У разі біполярного розладу було показано, що літій, який є головним встановленим лікарським засобом, пригнічує активність PLA2. При класичному депресивному синдромі спостерігається вичерпання HUFAs ряду n-3 з мембран разом з активацією запальних реакцій, яка відбувається у разі підвищеної активності PLA2. Кожне зі згаданих захворювань, однак, спричинює більше одного біохімічного відхилення від норми: у той час як розлад функціонування PLA2 або спорідненої фосфоліпази може бути загальним для усіх трьох, інші відхилення від норми є, можливо, специфічними для кожної хвороби.

Щодо шизофренії, нещодавно було відкрито існування другого відхилення від норми у циклі жирних кислот. Це розлад функціонування FACL-4, фермента, який зв'язує HUFAs з коферментом А у головному мозку людини [I.Kao (Y.Cao) та ін., *Cloning, expression and chromosomal localization of human long-chain fatty acid-CoA ligase 4 (FACL4)*, *Genomics*, 1998; 49:327-330]. Відомо про існування порушення у включенні HUFAs до фосфоліпідів при шизофренії, але точний фермент залишався невідомим. Однак FACL-4, який знаходиться у головному мозку, є специфічним для HUFAs і, у разі відсутності, викликає розлади у функціонуванні головного мозку, а також незначні відхилення від фізичної норми, наприклад, піднебіння з високим склепінням, яке є типовим для пацієнтів, хворих на шизофренію [M.Піккіні (M.Piccini) та ін., *FACL-4, a new gene encoding long-chain acyl-CoA synthetase 4, is deleted in a family with Alport Syndrome, elliptocytosis and mental retardation*. *Genomics*, 1998; 47:350-358]. Згадана хвороба викликається сукупною присутністю обох згаданих ферментативних розладів.

Друге або інші відхилення від норми при біполярному розладі та при класичному депресивному синдромі поки що залишаються невідомими. До біполярного розладу може бути утягнута інша фосфоліпаза, PLC, яка діє у положенні Sn3 із вивільненням інозитолфосфатів та діацилгліцеролу. Обидві ці молекули, як і LyPL та HUFAs, утягнуті до клітинного сигналізування: з біполярним розладом, ймовірно, пов'язується надактивація як PLC, так і PLA2.

При нейродегенеративних станах спостерігається неконтрольована активація ферментів руйнування мембрани, наприклад, фосфоліпаз, поєднана з підвищеним утворенням вільних радикалів, пов'язаним з оксидуванням HUFAs та пошкодженням мембрани, яке викликається LyPL. Явище цього типу, з пошкодженням мембрани, яке пов'яз-

зують з надлишковою активацією фосфоліпази, було добре описано багатьма дослідниками хвороби Альцгеймера та інших деменцій, розсіяного склерозу, апоплексії та інших розладів діяльності головного мозку, викликаних ішемією або пошкодженням, хвороби Паркінсона, епілепсії та хореї Гентингтона. При розладах, пов'язаних з порушенням уваги, відомих також як гіперактивність, спостерігається недостатність у крові високоненасичених жирних кислот, на які можуть діяти фосфоліпази.

В усіх згаданих ситуаціях, таким чином, існує деяка ознака підвищеної фосфоліпазної активності та активності трансдукції сигналу, які можуть не закінчуватись нормальним шляхом. Таким чином, фосфоліпази, FACLs та ацилтрансферази представляють собою нові мішені для дії лікарських засобів. Наше спостереження, суть якого полягає у тому, що збагачені EPA матеріали є благотворними при лікуванні психіатричних розладів, може, таким чином, пояснюватись декількома шляхами.

Відомо, що EPA пригнічує фосфоліпазу A₂ [М.Дж.Фіннен (M.J.Finnen) та К.Р.Ловелл (C.R.Lovell), *Biochem. Soc. Transactions*, 1991; 19:915] і, таким чином, буде допомагати у регуляції початкового процесу активації за типом зворотного зв'язку.

Цікаво те, що у цій системі випробувань споріднена жирна кислота, докозагексенова кислота (DHA), не мала ефекту.

EPA має надзвичайно високу спорідненість до ферменту FACL-4 головного мозку людини (І.Као (Y. Cao) та інші, 1998, дивись вище). Як правило, у разі ферментів, які діють на HUFAs, активність із HUFAs, наприклад, EPA, DHA та AA є подібною, або, дуже часто, DHA та AA є більш активними, аніж EPA. Із FACL-4, однак, активність з AA більше ніж удвічі перевищувала активність з DHA, у той час як відповідний показник відносно EPA майже на 50% перевищував відповідний показник для AA (І. Као (Y. Cao) та інші, 1998). Це означає, що EPA буде з більшою готовністю, аніж інші HUFAs, вступати до циклу, утворювати похідну EPA-CoA, зв'язуватись з LyPL і таким чином припиняти активність вільного LyPL. Таким чином, EPA з більшою ефективністю, аніж інші HUFAs, буде припиняти активацію після її започаткування.

Оскільки EPA буде конкурувати з AA за включення до положення Sn2 фосфоліпідів, EPA буде також зменшувати кількість AA, включеної до цього положення. Це, ймовірно, буде особливо важливим у депресивному стані, де рівні AA є відносно або абсолютно патологічно великими.

EPA є HUFA, яка може перетворюватись на бажані сполуки, наприклад, простагландин I₃ (PGI₃) та простагландин E₃ (PGE₃), які мають діапазон протизапального та антитромбоцитарного впливу, та які можуть бути особливо придатними під час нейродегенеративних розладів та у депресивному стані. Сполуки, одержані з EPA, як видається, є менш потенційно шкідливими, аніж еквівалентні сполуки, одержані з AA. Заміщення AA на EPA, таким чином, може, мабуть, мати особливе значення під час усіх нейродегенеративних розладів, опис яких було наведено перед тим, де як мінімум частину пошкодження відносять на рахунок

надактивних фосфоліпаз, які виділяють AA, яка може перетворюватись на передзапальні сполуки.

Процес очищення EPA є важким та складним. Оскільки усі її п'ять подвійних зв'язків повинні займати правильні положення у вуглецевому ланцюзі та усі повинні мати цис-конфігурацію, EPA важко синтезувати. За природних умов EPA майже завжди знаходиться у суміші з іншими жирними кислотами у формі тригліцеридів та фосфоліпідів. Принципи очищення EPA є добре відомими фахівцям у цій галузі та включають низькотемпературну кристалізацію, фракціонування сечовини, кристалізацію літію, фракційну перегонку, рідинне хроматографування високого тиску, хроматографування на діоксидновуглецевих колонках за суперкритичних умов та різні інші форми хроматографування з використанням силікагелевих та інших наповнювачів колонки. Відомі способи важко застосувати на практиці у значних масштабах і тільки нещодавно чиста EPA (чистіша за 90% та за більш переважним варіантом чистіша за 95%) стала доступною для випробувань у психіатрії та при розладах центральної нервової системи. За одним із варіантів процесу очищення тригліцериди природного риб'ячого жиру, багаті на EPA, омилюються, і жирні кислоти переходять до етилового ефірної форми. Після цього, шляхом молекулярної перегонки зі збиранням відповідної фракції, одержують препарат, збагачений етил-EPA. Після цього одержану фракцію, шляхом осадження сечовиною, перетворюють на препарат, до складу якого входить більше за 80% етил-EPA. Кінцевий препарат чистішою за 96% етил-EPA одержують шляхом гелевого хроматографування або шляхом рідинного хроматографування високого тиску.

У більшості досліджень щодо застосування EPA та споріднених жирних кислот традиційно використовували матеріали, частково збагачені EPA, до складу яких входили також значні кількості інших жирних кислот, зокрема, докозагексенової кислоти (DHA), яка, разом з EPA, входить до складу більшості природних олій. Згадані жирні кислоти знаходились, як правило, у тригліцеридній формі або формі етилового ефіру, подеколи, у формі вільних кислот та фосфоліпідів. Докозапентенова кислота (DPA n-3) також є традиційним складником таких матеріалів. Нове розуміння можливих механізмів дії EPA, розроблене нами, дозволило, однак, зрозуміти, що чим чистішою є EPA, тим кращою є її активність. Це не просто питання дози, хоча і це є дійсно важливим аспектом застосування чистої EPA. Із точки зору пацієнта, зокрема, пацієнта з порушеною психікою, очевидно, краще одержати, скажімо, 1г EPA як препарат 95% чистоти, аніж, скажімо, 5г препарату 19% чистоти, який забезпечує ту ж саму загальну кількість EPA. Пацієнт набагато скоріше погодиться з нижчими об'ємами, які є необхідними у разі високоочищеної сполуки.

Важливішим є те, що інші жирні кислоти, наприклад, AA, DPA n-3 та DHA, структура яких є відносно подібною до структури EPA, але які не мають того ж самого спектру біологічної активності, конкурують з EPA за зв'язування з активними центрами усіх відповідних ферментів. Таким чином, інші згадані жирні кислоти будуть конкурувати

з ЕРА за зайняття згаданих активних центрів та зниження її активності. Чим чистішим є препарат ЕРА, тим більшою є ймовірність того, що він захопить відповідні активні центри зв'язування і тим ймовірніше буде його здатність до здійснення необхідних біологічних ефектів.

Нашу увагу, неочікувано, було звернуто на важливість високоочищеної ЕРА нашим досвідом із пацієнтом, жінкою віком 35 років у стані депресії. Вона мала тривалу історію хвороби на депресію з оцінками за шкалою оцінювання депресії Гамільтона у межах від 15 до 25. Випробування декількох різних антидепресантів, у тому числі традиційних трициклічних сполук та більш нових вибірних інгібіторів реабсорбування серотоніну, не принесло жодного результату. Завдяки даним про значення ЕРА при депресії згадана жінка впродовж трьох місяців випробування одержувала в дозі 4г/день збагачений ЕРА риб'ячий жир, до складу якого входило 25% ЕРА, а також 8% DHA та 10% інших високоненасичених жирних кислот. На початку цього випробування оцінка її стану за шкалою Гамільтона знаходилась у межах 20-22 балів; перед завершенням випробування відповідна оцінка за шкалою Гамільтона становила 16-18 балів, невелике і не дуже значне поліпшення. Вона продовжувала приймати збагачену ЕРА олію впродовж двох наступних місяців без жодних додаткових змін. На цей час у мене з'явилась можливість одержання препарату етил-ЕРА 96% чистоти з менш ніж 3% DHA; було запропоновано переведення жінки з дози 4г/день 25% препарату ЕРА на дозу 1г/день 96% препарату. Ми сподівались, що це буде більш зручним, але не очікували жодного клінічного поліпшення, оскільки денна доза ЕРА залишалась незмінною. Однак на наш подив через приблизно 3-4 тижні вона відчула значне поліпшення; оцінка за шкалою Гамільтона вперше за декілька років впала нижче 6 балів. Як результат цього та за результатами аналізу даних відносно зв'язування ЕРА з FACI-4 та, ймовірно, з іншими білками, ми прийшли до висновку про важливість для клінічної ефективності введення ЕРА у високоочищеній формі для одержання максимальної клінічної ефективності. Викликає подив те, що та ж сама денна доза ЕРА у очищеній формі видається значно ефективнішою, аніж ця ж сама доза у суміші з іншими жирними кислотами, які можуть конкурувати з ЕРА за зв'язування з відповідними центрами дії.

Цей початковий досвід зараз підтверджено багатьма іншими історіями хвороб для цілого ряду психіатричних розладів. До деяких прикладів зроблених спостережень належать наведені далі:

Шизофренія: Пацієнт з десятирічною історією хвороби добре контролювався 16×0,5г капсулами на день риб'ячої олії, до складу якої входило 24% ЕРА та 8% DHA. Це забезпечувало одержання приблизно 1,9г/день ЕРА та 0,6г/день DHA. Інших антипсихотичних лікарських засобів згаданий пацієнт не приймав. Однак йому не подобалось прийняття високих доз риб'ячої олії і він пробував зменшити дозу. Однак, коли він вдався до цього, симптоми відновились; прийшли до висновку, що для зберегання доброго стану він повинен приймати приблизно 2г/день ЕРА. Коли доступною стала

очищена етил-ЕРА, згаданого пацієнта переключили на 4×0,5г капсули, що також забезпечувало приблизно 2г/день. Це дуже добре контролювало його симптоми. Пацієнт зменшив дозу до 1г/день. У протиляжність до попередньої ситуації зі змішаною риб'ячою олією, яка забезпечувала одержання 1,9г/день ЕРА та 0,6г/день DHA, зменшення дози етил-ЕРА до 1г/день не викликало відновлення симптомів. Таким чином, 1г/день у чистій формі виявився ефективною дозою і, можливо, ефективнішою, аніж 1,9г на день ЕРА у суміші з DHA та іншими жирними кислотами.

Біполярний розлад: У разі біполярного розладу епізодичним є депресивний або маніакальний стан, або депресивний та маніакальний стани по чергово змінюються. Стандартними лікувальними заходами є застосування похідних літію або вальпроату, або ж антипсихотичних нейролептичних лікарських засобів, які, зокрема, застосовуються для контролювання маніакальних станів. Інколи застосовують стандартні антидепресанти, але вони повинні застосовуватись з обережністю, оскільки існує ризик того, що вони можуть прискорити настання маніакального стану.

Повідомлялось, що дуже високі дози (9-10г/день) змішаних ЕРА та DHA є придатними для надання допомоги пацієнтам з біполярними розладами, оскільки поліпшують стан депресії та зменшують ризик рецидиву депресивного або маніакального нападу [А. Столл (A. Stoll) та інші, Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 1999; 56:407-412]. Перед тим як доступною стала чиста етил-ЕРА, п'ять пацієнтів із біполярним розладом, стан яких лише частково контролювався літієм із періодичним введенням нейролептиків для боротьби з маніакальними нападами, одержували 10-20г/день риб'ячої олії, яка вміщувала 18% ЕРА та 12% DHA. Це забезпечувало одержання 1,8-3,6г ЕРА та 1,2-2,4г DHA на день. У разі застосування цих лікарських заходів пацієнти були менш депресованими та менш схильними до зміни настрою, що засвідчується результатами аналізу клінічного ходу їхнього захворювання впродовж року. Їм було, однак, далеко до повністю нормального стану. Коли доступною стала чиста етил-ЕРА, їх переключили з риб'ячої олії на чисту ЕРА у дозі 2г/день у формі чотирьох 0,5г м'яких желатинових капсул. У кожному випадку їхній клінічний стан значно поліпшився. Їхні депресії стали значно кращими і вони демонстрували меншу схильність до зміни настрою. Усі вони, зокрема, помітили поліпшення того, що важно виміряти за допомогою традиційних психіатричних оціночних шкал. Це відчуття внутрішньої напруги або дисфорії, стану, який асоціюється з захворюванням, але який може загострюватись або змінюватись антипсихотичними лікарськими засобами на стан сплутаного напруження, який іноді описують як відчуття того, що головний мозок заміщується ватою, та затруднення чіткого послідовного мислення. Слід звернути увагу на те, що пацієнти повідомляли, що це відчуття дисфорії, напруження та "ватного мислення" значно зменшилось або повністю зникло. Вони не помічали цього ефекту під час лікування підвищеною дозою ЕРА у формі суміші ЕРА/DHA у риб'ячій олії. Таким чином, зно-

ву очищена EPA мала більший ефект, який кількісно відрізнявся від змішаних EPA та DHA, що надавало підтвердження ідеї про те, що DHA фактично зменшує терапевтичний ефект EPA і що високоочищена EPA є терапевтично більш ефективною.

Розлад уваги (гіперактивність) (ADHD): ADHD та близькоспоріднені стани, наприклад, розлад уваги та розлади поведінки, звичайно виявляються у дітей. Іноді їх можна успішно лікувати шляхом модифікування поведінки, за допомогою інших психологічних способів або дбайливою увагою до харчування. У більшості випадків, однак, необхідним є парадоксальне лікування з застосування одного зі стимулювальних лікарських засобів, які за своєю дією нагадують дію амфетаміну. Найчастіше вдаються до метилфенідату (methylphenidate) та декстроамфетаміну (dextroamphetamine). Хлопець у віці семи років із небезпечним ADHD з дитинства, доводив своїх батьків до нервово-психічного збудження. Психологічні заходи та раціон не дали жодних результатів і його стан лише частково контролювався метилфенідатом. Батьків турбували довгострокові наслідки застосування стимулювальних лікувальних засобів. Унаслідок цього хлопчика спробували перевести на дві капсули чистої етил-EPA на день. Впродовж перших двох тижнів зміна була незначною, однак потім з'явилося значне поліпшення поведінки. Хлопець став не таким напруженим та дратівливим, менш гіперактивним, більш відкритим для розумного обговорення та набагато спокійнішим як удома, так і у школі. Навіть після припинення приймання метилфенідату його поведінка залишалась поліпшеною.

Деменція: У 75-річної жінки з'явилась деменція, ймовірно, альцгеймерівського типу, але, можливо, з мультиінфарктними внесками у зв'язку з асоційованою серцево-судинною хворобою. Як часто трапляється, у неї з'явилися ознаки аутизму та депресії, однак, на жаль, цей стан порушувався іраціональними та сильними вибухами гніву, які, як правило, спрямовувались на членів її родини, але також, іноді, на зовсім незнайомих сторонніх людей. Її спробували лікувати двома холінергічними лікарськими засобами: незважаючи на те, що вони дещо поліпшили стан її пізнавальної діяльності, вони не спричинили ніякого впливу на її депресію, роздратування та гнів. Вона почала одержувати дозу 4x0,5г капсул чистої етил-EPA, дві з яких вранці та дві ввечері. Впродовж чотирьох тижнів вона відчувала значне поліпшення, стала більш бадьорою та приязною, значно зменшилась також її дратівливість. Її родина гадає також, що поліпшилась і її пізнавальна діяльність, однак важко мати впевненість щодо цього завдяки її поліпшеному настрою.

Розлади, які супроводжуються панічним страхом та тривогою, дуже розповсюджені. Вони пов'язуються з нападами панічного страху, які виникають зовсім несподівано без будь-яких факторів, які б їх прискорювали, або можуть пов'язуватись із незначними стресовими ситуаціями, які у нормальної людини не викликали б таких реакцій. Характерними ознаками нападів панічного страху є відчуття сильного занепокоєння, важке дихання,

потіння, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, відоме як "метелики у животі", та відчуття підламування ніг. Дуже часто з усіма цими психологічними симптомами пов'язується тахікардія, яка представляє собою суб'єктивне відчуття прискореного серцебиття. Звичайним є безсоння, і пацієнти часто несподівано прокидаються серед ночі із прискореним серцебиттям та відчуттям панічного страху. Пацієнти також часто знаходяться у стані депресії. Традиційними лікувальними заходами є застосування лікарських засобів від тривоги, наприклад, бензодіазепінів, бета-блокаторів для контролювання прискореного серцебиття, та антидепресантів.

Ми лікували декілька пацієнтів, які мали розлади, пов'язані з нападами панічного страху та тривоги, очищеною етил-EPA з надзвичайно добрими результатами. Далі наведено три історії хвороби. 29-річна жінка втратила працездатність як наслідок частих та неконтрольованих нападів панічного страху та прискореного серцебиття. Лікування бензодіазепінами, бета-блокаторами та антидепресантами виявилось лише частково ефективним щодо контролювання її симптомів. Після цього їй призначили етил-EPA у дозі 2г на день у вигляді чотирьох 500мг капсул. Її стан різко поліпшився і впродовж трьохмісячного періоду напади панічного страху та прискореного серцебиття були майже повністю відсутні, за виключенням лише двох відносно слабких нападів. Це лікування було набагато ефективнішим за будь-які попередні лікувальні заходи, які були нею одержані. 56-річна жінка страждала на незначні напади стривоженості та панічного страху впродовж більшої частини життя; однак цей стан значно погіршився впродовж декількох попередніх років у зв'язку з різними проблемами, які були пов'язані з її дітьми. Антифобічні седативні засоби та антидепресанти мали лише скромний ефект і прискорене серцебиття не піддавалось контролюванню навіть за допомогою відносно високих доз бета-блокаторів. І знову вдались до її лікування за допомогою етил-EPA впродовж чотирьох місяців. Напади тривоги та панічного страху стали набагато легшими і навіть під час проходження вони були позбавлені прискореного серцебиття, яке раніше значною мірою занепокоювало її. Третім пацієнтом була 55-річна домогосподарка, яка перенесла два розлучення і знаходилась у довгостроковому зв'язку. Кожного тижня вона мала декілька нападів панічного страху, іноді серед ночі, які завжди супроводжувались сильним серцебиттям, яке її дуже занепокоювало. Ці напади панічного страху супроводжувались депресією. Вона майже не покидала домівки з огляду на напади, і це серйозно погіршило її життя. І у цьому випадку антидепресанти, бета-блокатори та антифобічні седативні засоби мали лише обмежений благотворний ефект. Її також лікували етил-EPA; впродовж чотирьох місяців вона відчувала значне зменшення випадків нападу панічного страху та прискореного серцебиття. Іноді вона відчувала наближення нападу прискореного серцебиття, однак вони рідко дійсно траплялись. Як результат, вона відчувала зростання впевненості і змогла відновити набагато нормальніше життя. Ці спостереження демон-

струють, що очищена етил-EPA є ефективним засобом надання допомоги при розладах, пов'язаних із нападами панічного страху.

Іншим варіантом застосування етил-EPA є її застосування як додаткового лікувального заходу при наданні допомоги у разі тяжкої депресії з застосуванням електроконвульсивної терапії (ЕСТ). До ЕСТ найчастіше вдаються тоді, коли інші лікувальні заходи виявились неефективними. Це лікування включає здійснення електрошоку під анестезією, однак, незважаючи на ефективність, до нього з небажанням вдаються як пацієнти, так і лікарі з страху перед тим, що воно може пошкодити головний мозок та викликати втрату пам'яті. Впродовж курсу лікування може бути здійснено від п'яти до двадцяти або навіть більше електрошоків. Вкрай бажаною була б можливість обмеження кількості електрошоків, необхідної для досягнення благотворного ефекту і нам це дійсно вдалось виявити у невеликої кількості пацієнтів.

Ці спостереження вказують на те, що чиста етил-EPA є цінною для лікування цілого ряду психіатричних та неврологічних розладів, що відображає сумісне ураження мембрани та відхилення функціонування фосфоліпідів від норми при цих станах.

Однак Е-EPA є придатною не лише як терапевтичний засіб сам по собі. Е-EPA може спільно вводиться зі стандартними лікарськими засобами, які застосовуються для лікування різних психіатричних та неврологічних станів, і може значно підсилювати реакцію на стандартні терапевтичні заходи, а також зменшувати багато побічних ефектів стандартної терапії. Цей винахід надає комбінований спосіб лікувального впливу, який включає спільне введення Е-EPA зі стандартними лікарськими засобами, які входять до складу однієї лікарської форми або одного пакунку.

Наша увага була привернута до цієї можливості вражаючою історією хвороби. Пацієнт середнього віку з довгою історією захворювання на шизофренію припинив реагувати на лікування "типовими" нейролептиками. "Типовими" нейролептиками є лікарські засоби із сильним блокуванням рецепторів допаміну D₂ [Б.Леонард (B.Leonard), *Fundamentals of Psychopharmacology*, 2 видання, Wiley, New York, 1997]. Гадають, що цим механізмом пояснюється їх швидкий вплив на так звані "позитивні" симптоми шизофренії (такі як галюцинації, марення та порушення мислення). Ці лікарські засоби, однак, мають незначний вплив на так звані "негативні" симптоми шизофренії, такі як ангедонізм, відсутність емоційних реакцій, емоційний та соціальний аутизм. Наслідком блокування D₂ є також численні негативні ефекти цих лікарських засобів, які включають екстрапірамідальні рухові розлади, надлишкове секретування пролактину та пізню дискінезію. Прикладами широко розповсюджених лікарських засобів цього класу є хлорпромазин (chlorpromazine), тіорідазин (thioridazine), галоперидол (haloperidol), пімозид (pimozide), флупентіксол (flupenthixol) та сульпірид (sulpiride).

Пацієнт не реагував, незважаючи на лікування повними дозами декількох зі згаданих лікарських засобів. Унаслідок цього йому був призначений перший з так званих "атипових" нейролептиків,

клозапін (clozapine). Ці атипові лікарські засоби мають дуже низьку спорідненість до рецепторів D₂, і часто мають широкий діапазон інших рецепторних впливів. Сюди може входити блокада одного або декількох інших рецепторів допаміну, таких як D₁, D₃ або D₄, а також, як правило, блокада одного або декількох класів рецепторів серотоніну. Вони не викликають значного секретування пролактину та рідко спричиняють екстрапірамідальні рухові розлади. Вони можуть також впливати на інші рецептори, у тому числі рецептори гістаміну, глутамату та ацетилхоліну. До лікарських засобів цього класу належить клозапін (clozapine), оланзапін (olanzapine), кетіапін (quetiapine), рісперидон (risperidone), ципразидон (ziprasidone), сертиндол (sertindole) та, можливо, зотепін (zotepine) та амисульпірид (amisulpiride). На початковому етапі розробки знаходиться багато лікарських засобів цього типу, усі з яких характеризуються більш низькою спорідненістю до рецепторів D₂, аніж "типові" нейролептики.

Згаданого пацієнта лікували клозапіном, кінцева максимальна доза якого досягла 900мг/день. Це викликало деяке поліпшення, однак пацієнт залишався тяжко хворим. Він був напруженим, страждав на аутизм та підозрілість, а також демонстрував дивну поведінку. Наприклад, він забороняв будь-який звук, коли включав телевізійний приймач, із причини параноїдальної підозрілості щодо людей, які нібито розмовляли з ним. Це, природно, дратувало тих, хто пробував дивитись телевізор разом із ним. Пацієнта спробували лікувати оланзапіном, кетіапіном та рісперидоном без суттєвого поліпшення. Із клінічної точки зору, найпридатнішим для нього видавався клозапін, тому його й утримували впродовж багатьох місяців на дозі 900мг/день. Головним побічним ефектом клозапіну, який непокоїв його, була гіперсалівація.

Клозапін було доповнено Е-EPA у дозі 2г/день. Незважаючи на те, що EPA є ефективним лікувальним засіб для шизофренії, початок її дії є повільним і значне поліпшення спостерігається, як правило, лише через 4-8 тижнів після започаткування лікування [Б.Парі (B.Puri) та інші, *Sustained remission of positive and negative symptoms of schizophrenia following treatment with eicosapentaenoic acid*, *Archives of General Psychiatry* 55:188-189, 1998]. Однак у цього пацієнта, якого було ліковано оланзапіном та який був дуже серйозно хворим впродовж багатьох років, ефект лікування став очевидним через декілька днів і різко вираженим через два тижні. Ефект лікування було помічено як самим пацієнтом, так і його родиною та друзями. Зокрема, замість депресії він став бадьорим, замість напруженості він розслабився, замість аутизму та відмови від розмов він став відкритим та говірливим. Для його родини та друзів один із перших та найбільш вражаючих ефектів полягав у тому, що він дозволив включити телевізійний приймач із нормальним звуком. Психіатр, який займався цим пацієнтом, сказав: "Не пам'ятаю, щоб мені доводилось колинебудь бачити таке різке поліпшення при шизофренії впродовж менше 2 тижнів". Особливо важливим аспектом цього випадку було те, що викликана клозапіном гіперсалівація значно зменшилась.

У цього пацієнта клозапін та інші нейролептики як типові, так і атипові, безсумнівно мали дуже обмежені благотворні ефекти. Із іншого боку, Е-ЕРА мала напрочуд великий та неочікувано швидкий ефект, який, як правило, не спостерігається у разі, якщо Е-ЕРА вводиться самостійно. Це дозволяє припустити можливість сильної благотворної взаємодії між клозапіном та Е-ЕРА, а також висунути припущення про те, що клозапін та Е-ЕРА слід вводити разом як мінімум деяким пацієнтам.

Існують суттєві причини того, чому Е-ЕРА повинна мати адитивні і навіть синергічні ефекти у поєднанні із традиційними психотропними лікарськими засобами не тільки для шизофренії, але також для усіх інших психіатричних та неврологічних розладів. Це пояснюється тим, що більшість лікарських засобів, які застосовуються для надання допомоги у разі психіатричних та неврологічних розладів, впливають на метаболізм нейромедіатору або на рецептори нейромедіатору з модулюванням синтезу, інактивації, реабсорбування або реакцій на нейромедіатори, такі як норадреналін, серотонін, допамін, глутамат, ацетилхолін та гамма-аміномасляна кислота (GABA). Однак багато явищ у нервових клітинах відбувається після того як рецептор було зайнято нейромедіатором або блокатором. Наслідком зайняття рецептора є багато змін у функціонуванні клітини, які відбуваються під загальною назвою "трансдукція сигналу" або "передача сигналу клітиною", та які включають зміни у G білках, у переміщенні кальцію, у переміщенні натрію та калію, у метаболізмі фосфоліпідів та ейкозаноїдів, у циклічних нуклеотидних змінах та у генетичній регуляції. Це лише деякі приклади процесів, які відбуваються під загальною назвою трансдукції сигналу. Конкретний приклад активації циклу PLA_2 , яка може відбуватись після активації рецепторів допаміну, серотоніну, ацетилхоліну або глутамату, наведено на Фіг.3.

Зростає кількість даних, які вказують на те, що деякі відхилення від норми, які викликають психіатричні та неврологічні розлади, знаходяться не на нейромедіаторному або рецепторному рівні, але на рівні пострецепторної трансдукції сигналу. Багато цих даних відносно психіатричних розладів були узагальнені у недавно опублікованій книжці [Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry, редактори М.Піт (M.Peet), І.Глен (I.Glen), Д.Ф.Хорробін (D.F.Horrobin), Marius Press, Carnforth, Великобританія, 1999]. Якщо це дійсно так, тоді більшість лікарських засобів, які застосовуються зараз та діють на нейромедіаторному або рецепторному рівні, будуть мати обмежену ефективність. Це стосується лікарських засобів для лікування психіатричних та неврологічних розладів багатьох типів, більшість з яких діє, головним чином, на нейромедіаторному або рецепторному рівні. До захворювань, які на цей час лікуються лікарськими засобами, які впливають на метаболізм нейромедіаторів та рецептори нейромедіаторів, належать шизофренія, депресія, біполярний розлад, порушення уваги, розлади поведінки та спадковий розлад, хвороба Паркінсона, деменція, розлади, пов'язані з нападами тривоги, панічного страху, соціальні фобії та передменструальний синдром. Можна було б очікувати, що сучасні лі-

карські засоби повинні мати адитивні або синергічні ефекти з лікарськими засобами, які діють на рівні пострецепторної трансдукції сигналу, оскільки у цьому випадку комбінація лікарських засобів діяла б на двох різних рівнях у нейроні.

Головним ефектом Е-ЕРА є модулювання пострецепторної трансдукції сигналу, пов'язаного з фосфоліпідами. Після цього ці дії опосередковано модулюють інші процеси або ферменти, наприклад, протеїнкінази, переміщення кальцію, метаболізм циклічних нуклеотидів або експресію генів. Існують, таким чином, сильні та потенційно важливі взаємодії між ЕРА та лікарським засобом будь-якого з інших згаданих класів.

Ця історія хвороби одного пацієнта неочікувано звернула нашу увагу на загальний принцип, а саме, на ідею про те, що Е-ЕРА або фактично будь-яка інша форма біологічно активної ЕРА може ефективно вводитись спільно із будь-яким психотропним або неврологічним лікарським засобом, який діє, головним чином, на метаболізм нейромедіаторів або рецептори нейромедіаторів.

До лікарських засобів, які можуть ефективно вводитись спільно із ЕРА, належать типові та атипові протишизофренічні лікарські засоби, антидепресанти усіх класів, лікарські засоби, які використовують для подолання тривоги або панічного страху, лікарські засоби, які застосовують для регулювання сну та лікарські засоби, які застосовують для надання допомоги при хворобі Паркінсона або деменції. Усі ці лікарські засоби діють, головним чином, на рівні нейромедіаторів або їхніх рецепторів.

Загальний принцип, який полягає у тому, що Е-ЕРА може підсилювати ефекти стандартної фармакотерапії, може бути проілюстрований додатковими історіями хвороби. 50-річного чоловіка, який страждав на сильну депресію, безуспішно лікували декількома антидепресантами. На кінцевому етапі його лікували вибірним інгібітором реабсорбування серотоніну (SSRI), який має назву циталопрам (citalopram), який, напрочуд, полегшив стан його депресії, незважаючи на те, що застосування інших SSRI виявилось невдалим. Цей лікарський засіб спричинив поліпшення, яке утримувалось впродовж декількох місяців, незважаючи на те, що впродовж цього періоду часу він продовжував залишатись у помірно депресованому стані. На додаток до циталопраму, він одержував етил-ЕРА у дозі 1г/день. Через чотири тижні, вперше за декілька років, він відчув покращення настрою і у нього відновився інтерес до життя, який він вважав втраченим назавжди. Іншим випадком була молодша жінка у віці 21 року, яка покинула коледж у зв'язку з шизофренічним зривом. Вона мала слухові галюцинації; голоси постійно казали їй, що один з її викладачів збирався знищити її кар'єру у коледжі, вона почала ставитись з абсолютною недовірою до своїх близьких друзів-студентів, і вона написала дивну серію учбових есе, які ілюстрували тяжке порушення мислення. Її лікували оланзапіном у дозі 10мг/день, який припинив її галюцинації, зменшив параною та порушення мислення, однак, за її заявою, зробив її дисфорійною, "невизначеною" та нездатною до чіткого мислення. Він також зробив її дуже сонною та спричинив великий апе-

тит, завдяки чому вона набрала у вазі. Їй був призначений етил-EPA у дозі 2г/день; через приблизно 4 тижні дівчина заявила, що її думки стали більш чіткими і апетит зменшився, завдяки чому вона позбавилась ваги. Через рік вона змогла повернутись до коледжу, де знову почала постійно займатись на рівні дуже добрих оцінок.

40-річний чоловік захворів на шизофренію у 25-річному віці. Він мав химерні галюцинації та параною, а також відокремився від більшості своїх друзів та жив на самотині. Він пробував лікуватись різними лікарськими засобами, деякі з яких викликали побічні ефекти, які йому не подобались. Нарешті було встановлено дозу типового нейролептику, галоперидолу, яка поклала край більшості з його галюцинацій та утримувала його параною у розумних межах, однак, як видається, підсилила його аутизм. Він залишався самотнім, припинив спілкування з більшістю своїх друзів, блукав по місту наодинці та щось бурмотів про себе. Його психіатр почув про етил-EPA і вирішив спробувати застосувати її разом зі стандартним лікарським засобом. Через вісім тижнів лікування у дозі 4г/день його вигляд докорінно змінився. Залишкові галюцинації зникли; емоційно він став набагато теплішим та більш приязним. Його навіть переконали виїхати на вихідні зі своєю родиною, де він добре відпочив та познайомився з новими друзями. Таким чином, EPA надала зворотне спрямування його екстремальному аутизму, який, видається, був загострений галоперидолом.

Типові нейролептики викликають у деяких пацієнтів патологічний стан, який має назву пізня дискінезія. Це частково обумовлене незворотними змінами головного мозку, оскільки згаданий стан часто не зменшується у разі припинення фармакотерапії. У пацієнта спостерігаються неконтрольовані сипання та інші рухи. Вони можуть уражати будь-яку частину тіла, однак, як правило, уражають обличчя, де вони викликають особливе відчуття дискомфорту. Відбувається сипання та рухання обличчя, у тому числі висовування та неконтрольовані рухи язиком. Декілька пацієнтів, яких ми лікували за допомогою EPA, відчули значне полегшення від пізньої дискінезії. Рухи стали значно меншими а у деяких пацієнтів зовсім зникли.

Клозапін багатьма психіатрами вважається особливо ефективним лікарським засобом, однак він має цілий ряд тяжких побічних ефектів. Із точки зору пацієнта одним із тих ефектів, який завдає найбільше турбот, є гіперсалівація. Це може звучати не дуже серйозно, але постійний потік великої кількості слини є фактично дуже дискомфортним для самого пацієнта та для тих, хто з ним пов'язаний. Механізм гіперсалівації є невідомим. Зовсім неочікувано у трьох пацієнтів, які лікувались клозапіном та для яких гіперсалівація була важливою проблемою, лікування етил-EPA не тільки викликало значне поліпшення психічного стану, але також різко зменшило слиновиділення до нормального рівня на велике полегшення пацієнтів, та тих, хто за ними ходив.

Ожиріння є іншим загальним побічним ефектом антипсихотропних лікарських засобів. У цьому відношенні деякі з нових лікарських засобів, на-

приклад, оланзапін, часто виглядають ще гіршими кривдниками, аніж типові нейролептики. Молоду жінку, яка мала шизофренічний зрив у віці, дещо старішому за двадцять років, лікували типовими нейролептиками впродовж приблизно 10 років, після чого, впродовж двох останніх років, оланзапіном. Жінка надавала перевагу оланзапіну, однак вона не позбавилась аутизму та була нездатною до нормального спілкування з друзями або родиною. На її біду оланзапін викликав зростання її маси більше ніж на 10кг. Її лікар на додаток до оланзапіну вирішив випробувати етил-EPA. Впродовж подальших шести місяців симптоми аутизму поступово поліпшились і вона знову почала виступати як музика, чим не займалась впродовж декількох років. Однаково важливою для її самооцінки була втрата більшості зайвих кілограмів, які вона набрала, коли вперше почала лікуватись оланзапіном.

Ці історії хвороби чітко демонструють те, що наведено далі:

1. Чиста етил-EPA має свій власний терапевтичний вплив на шизофренію, біполярний розлад, депресію, розлад, пов'язаний з порушенням уваги, та деменцію. Подібно іншим лікарським засобам з антипсихотичною дією, вона, ймовірно, має деякий благотворний вплив на більшість психіатричних розладів, а також на неврологічні розлади, пов'язані з пошкодженням мембрани. До них належать різні типи деменції (у тому числі хвороба Альцгеймера, деменція, пов'язана з ушкодженням кров'яних судин унаслідок численних інфарктів та хвороби тілець Луї), розсіяний склероз, хвороба Паркінсона та хорея Гентингтона.

2. Чиста етил-EPA підсилює благотворні ефекти різноманітних психіатричних та неврологічних лікарських засобів. Це є дуже важливим, оскільки все зрозумілішим стає те, що багато відхилень від норми у психіатрії та невропатології знаходиться за межами рецептора нейромедіатора у системах трансдукції сигналів нейрону та інших клітин. EPA впливає на ці системи трансдукції сигналу, що надає раціональне пояснення позитивним взаємодіям між EPA та іншими лікарськими засобами.

3. Повністю неочікуваною була здатність EPA до зменшення шкідливих ефектів психіатричних та неврологічних лікарських засобів. Цей механізм залишається невідомим, однак це видається відносно загальним явищем, оскільки воно було зареєстровано у разі індукованого лікарськими засобами ожиріння, рухових розладів, седативного ефекту, дисфорії та слиновиділення.

Незважаючи на те, що історії хвороб з ефектами етил-EPA є переконливими та у деяких випадках навіть ефективними, однозначний доказ її ефективності можуть надати лише рандомізовані плацебо-контрольовані випробування. Для цього ми провели рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження EPA на 34 пацієнтах, які мали шизофренію за критеріями, викладеними у "Пораднику по діагностиці та статистиці психіатричних порушень" Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (4 видання, DSM-FV). Усіх цих пацієнтів лікували лікарськими засобами з клозапіном, од-

нак усі вони залишались серйозно хворими з симптомами шизофренії. Подібно багатьом шизофренікам, деякі зі згаданих пацієнтів мали також депресію. Стан усіх пацієнтів оцінювали на вихідному рівні та через 12 тижнів за допомогою шкали позитивних та негативних симптомів при шизофренії (Positive and negative Symptom Scale) (PANSS), а також за допомогою шкали оцінки депресії Монтегі-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (MADRS).

Після надання письмової згоди усіх пацієнтів довільно на основі подвійного сліпого принципу розподіляли до однієї з трьох груп: плацебо, 1г/день або 2г/день етил-EPA у вигляді 0,5г капсул. Капсули з плацебо та EPA зовні не відрізнялись одна від одної.

У таблиці наведено відсоткові зміни у чотирьох групах, порівняно з вихідним рівнем. Стан усіх пацієнтів до деякої міри поліпшився, тому усі зміни наведено як відсоткове поліпшення.

Оцінна шкала	Плацебо	1г EPA	2г EPA
Загальна оцінка за PANSS	5,2%	18,8%	17,1%
Позитивна оцінка за PANSS	9,5%	20,0%	25,0%
Негативна оцінка за PANSS	11,1%	22,7%	22,7%
MADRS	13,3%	35,7%	35,7%

Як видно, за усіма оцінними шкалами групи EPA виглядали значно краще, ніж група плацебо. Е-EPA (етил-EPA) ефективно зменшували симптоми шизофренії, симптоми депресії та побічні ефекти існуючих лікарських засобів. Особливо важливим є одночасний вплив на депресію, на що вказує шкала MADRS, та шизофренію, на що вказує шкала PANSS. Таким чином, ці результати підтверджують повідомлення окремих пацієнтів та однозначно демонструють, що Е-EPA має сильний терапевтичний ефект.

Слід звернути особливу увагу на відсутність повідомлень про побічні ефекти, пов'язані з Е-EPA, та повну відсутність різниці у побічних ефектах, за повідомленнями, між плацебо та активним лікуванням. Це означає, що, на різку відміну від майже усіх інших лікарських засобів, які застосовуються у психіатрії або неврології, EPA зовсім не має важливих побічних ефектів.

Хорея Гентингтона у багатьох відношеннях є найбільш спустошливим з усіх захворювань, які уражають головний мозок. Це, переважним чином, генетично успадкований розлад, який, як правило, проявляє себе у віці від 30 років до 50 років і наслідком якого є смерть після курсу, який, як правило, триває впродовж приблизно 15-25 років. У половини дітей пацієнтів також розвивється ця хвороба [В.Дж.Корошець (W.J.Koroshetz), стор.654-661 у "Office Practice of Neurology", під редактуванням М.А.Самуєлса (M.A.Samuels) та С.Феске (S.Feske), Churchill Livingstone, New York, 1996].

Уражений ген, який знаходиться на хромосомі 4p16.3, кодує білок, який називають гентингтін. Згаданий ген включає ділянку повторення поліморфного тринуклеотиду CAG. У нормальних індивідуумів кількість повторів CAG є, як правило, меншою ніж 35, у той час як у разі хореї Гентингтона кількість повторів перевищує згадану кількість. Чим більшою є кількість повторів, тим раніше

розвивється згадана хвороба. Наслідком повторів є надекспресія гентингтину, який утворює агрегати у уражених нейронах. Згадані агрегати можуть пов'язуватись із мембранами та з цитоскелетом та спричинювати порушення функції та, в остаточному випадку, загибель залучених нейронів. Пошкоджуватись може майже будь-яка ділянка головного мозку, однак особливо страждають структури базальних ядер головного мозку, хвостате ядро та шкаралупа сочевицеподібного ядра.

Зараз відомо, що з надлишковою кількістю тринуклеотидних повторів у інших генах пов'язується декілька інших неврологічних захворювань. Гадають, що залученими можуть бути подібні механізми накопичення білку та пошкодження нейронів [С.Т.Уоррен (S.T.Warren), The expanding world of trinucleotide repeats, Science 1996; 271:1374-1375; П.Джон (P.Djion) та інші, Codon repeats in genes associated with human diseases, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1996; 93:417-421]. На додаток до хореї Гентингтона, до хвороб, які, як відомо, викликаються подібним же шляхом, належать синдром недосконалої Х-хромосоми, спадкова атаксія Фридрейха, атрофія спинально-бульбарних м'язів, спинально-церебелярна атаксія типу I, збучаста палідорубральна атрофія, синдром річки Хо, хвороба Мачадо-Джозефа та дистрофічна міотонія.

Хорея Гентингтона може проявляти себе надзвичайно широким діапазоном симптомів та ознак (В.Дж.Корошець (W.J.Koroshetz), 1996), та може демонструвати характерні особливості шизофренії, депресії, тривоги, дратівливості, втрати емоційного контролю, епілепсії, хвороби Паркінсона та деменції. Було висунуто припущення, що фундаментальним кінцевим механізмом різноманітних неврологічних захворювань, у тому числі хореї Гентингтона, бокового амиотрофічного склерозу, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера та інших деменцій, а також мозочкової дегенерації є окисдигенне пошкодження мембран та білків [М.Ф.Біл (M.F.Beal), Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases, Annals of Neurology, 1995; 38:357-366]. Стверджується, що під час цих захворювань нормальні та аномальні білки утворюють агрегати та пошкоджують внутрішні та зовнішні мембрани. Різниці між хворобами пов'язуються із природою білків та місцем знаходження найбільш уражених нейронів, однак загальні процеси є подібними.

У типового пацієнта з хоресою Гентингтона хвороба розпочинається з незначної рухової дискоординації, забутливості, повільності у здійсненні дій та емоційної лабільності із дратівливістю. Дискоординація у подальшому прогресує до очевидного неврологічного пошкодження з раптовими різкими рухами та повторними неконтрольованими судомами та збудженістю, модель, яка має загальну назву хорея. Часто спостерігається значна втрата маси, яка, можливо, частково пов'язана із "вправою" унаслідок неконтрольованих рухів. Зрештою пацієнт втрачає здатність до ходіння, стає недоумкуватим із тяжкою втратою пам'яті та потребує цілодобового нагляду. Смерть часто спричинюється запаленням легень унаслідок вдихання їжі або рідини до легень унаслідок нездат-

ності до нормального ковтання.

Жоден спосіб лікувального впливу не має будь-якого суттєвого значення. Аномальні рухи та психоз можуть частково реагувати на стандартні протишизофренічні лікарські засоби, у той час як антидепресанти, транквілізатори та протиепілептичні лікарські засоби можуть тимчасово допомогти полегшити деякі симптоми. Ніщо не зупиняє невблаганне погіршення.

Оскільки хорея Гентингтона на початковому етапі може мати характерні особливості, які нагадують шизофренію, рандомізоване випробування етил-EPA 96% чистоти було проведено на сімох тяжко уражених пацієнтах на кінцевих етапах хореї Гентингтона. Усі пацієнти потребували 24-годинного догляду, мали тяжкі рухові розлади, були дратівливими та частково недоумкуватими. Їх було довільно поділено за подвійним сліпим принципом на групи, які одержували етил-EPA у дозі 2г/день або плацебо у дозі 2г/день впродовж 6 місяців. Впродовж 6-місячного періоду чотири пацієнти продемонстрували прогресуюче погіршення, у той час як у трьох пацієнтів хвороба набула зворотного спрямування, вони продемонстрували поліпшення зі зниженням аномальних рухів, зниженням емоційної лабільності та дратівливості, а також поліпшення пам'яті та пізнавальної функції. Коли код було відкрито, виявилось, що усі чотири пацієнти, стан яких погіршився, одержували плацебо, у той час як три пацієнти з поліпшенням одержували етил-EPA. У чотирьох згаданих пацієнтів, двох, які одержували етил-EPA, та двох, які одержували плацебо, дегенерацію головного мозку оцінювали на початку та на закінченні дослідження за допомогою ЯМР-томографії (MRI). ЯМР-томографія дозволяє точно оцінювати розмір бокових шлуночків, заповнених рідиною проміжків у напівкулях головного мозку. Під час прогресування хореї Гентингтона бокові шлуночки збільшуються, що вказує на втрату тканини головного мозку. У двох пацієнтів, які одержували плацебо впродовж 6 місяців, шлуночки збільшувались, як і очікувалось. У двох пацієнтів, які одержували етил-EPA, ЯМР-томографія продемонструвала зменшення розміру бокових шлуночків, що вказувало на фактичне зворотне спрямування процесу втрати тканин головного мозку.

Ці вражаючі результати у пацієнтів на кінцевому етапі раніше невиліковної хвороби, яка спричинюється аномальним накопиченням білку, демонструють значення етил-EPA при нейродегенеративних розладах. Такі розлади все ще пов'язуються з пошкодженням мембрани, оксидативним стресом та активацією фосфоліпаз. EPA є здатною до репарації мембран, до пригнічення фосфоліпаз та до підсилення антиоксидантного захисту. Результати, які було одержано при лікуванні хореї Гентингтона, підтримують тезу про придатність застосування етил-EPA для лікування неврологічних розладів, пов'язаних із тринуклеотидними повторами та розладів, пов'язаних з оксидативними пошкодженнями мембрани, які іноді можуть бути наслідком аномального накопичення білка, у тому числі хвороби Альцгеймера та інших деменцій, деменції, яку викликає хвороба тілець Луї, хвороби Паркінсона, епілепсії, розсіяного

склерозу, апоплексії, пошкодження голови, постапоплексичних та посттравматичних синдромів та хвороб тварин та людей унаслідок накопичення пріонів, наприклад, куру, губкоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби, хвороби Крейтцфельда-Якоба та скрепі.

Нещодавно було показано, що хорея Гентингтона пов'язується з активацією ферменту, який називають каспазою I або інтерлейкінконвертувальним ферментом (ICE). Цей фермент втягнений до різноманітних нейродегенеративних хвороб головного мозку. Він утворює інтерлейкін-1-бета, який активує різноманітні передзапальні явища, які пошкоджують клітину [B.O.Она (V.O.Она) та інші, Inhibition of caspase-I slows disease progression in a mouse model of Huntington's disease. Nature 1999; 399:263-267]. Таким чином, одним можливим додатковим механізмом дії етил-EPA є пригнічення каспази-I.

Цей винахід вказує на високу ефективність етил-EPA. Ймовірно, однак, що будь-яка форма високоочищеної EPA, здатна до підвищення рівнів EPA у крові, є цінною для психіатричних розладів. Усі ці сполуки EPA будуть мати цінність для лікування психіатричних та неврологічних розладів у разі одержання у чистому вигляді. Завжди буде важливо утримувати на абсолютному мінімумі присутність споріднених жирних кислот, які можуть перешкоджати дії EPA. Відомими сполуками, які раніше не одержували або не пропонували у такому чистому вигляді для застосування при лікуванні психіатричних розладів та розладів центральної нервової системи, є:

1. Етил-EPA, яка широко застосовується у Японії для лікування серцево-судинних захворювань.

2. Літій-EPA, яку раніше було розкрито [у патенті США №5,252,333], та яку, однак, тоді не відрізняли від будь-якої іншої похідної літій-HUFA, як особливо цінну у разі психіатричних порушень. Цінність цієї похідної полягає у тому, що сам літій є придатним лікарським засобом у разі біполярного розладу і, як відомо, має також терапевтичні ефекти при шизофренії, шизоафективному розладі та депресії. Нещодавно було продемонстровано, що пригнічення PLA_2 та інозитолфосфатного циклу PLC є важливими діями літію. Оскільки EPA має подібні ж дії, літієва похідна EPA буде мати особливу цінність.

3. Тригліцериди, моногліцериди або дигліцериди, жирні кислоти у молекулах яких більше ніж на 90%, за переважним варіантом більше ніж на 95%, складаються з EPA.

4. Інші ефіри та сполуки, здатні до доставки жирних кислот до тіла, у яких жирні кислоти більше ніж на 90%, за переважним варіантом більше ніж на 95%, представлено у вигляді EPA.

У кожному з вищенаведених випадків повинно бути менше ніж 5% та за переважним варіантом менше ніж 3% кожної з DHA, DPA, AA або іншої конкурентної жирної кислоти окремо. Агрегат повинен мати менше ніж 10%, а за переважним варіантом менше ніж 5% цих конкурентних жирних кислот.

Усі ці сполуки, у формах 90% та за переважним варіантом 95% або навіть більшої чистоти,

можуть вводитись перорально за допомогою систем доставки, відомих фахівцям у цій галузі, у тому числі м'яких або твердих желатинових капсул; мікрокапсул у порошковій, таблетованій або інкапсульованій формі; таблеток для твердої сполуки, літій-ЕРА; або емульсій, які одержують за допомогою природних або синтетичних емульгаторів, у тому числі фосфоліпідів або галактоліпідів. Згадані сполуки можуть також вводитись парентерально (безпосередньо) або шляхом включення до складу лікарських форм у різних оліях або у емульсіях або дисперсіях, з введенням інтравенозним, внутрішньочеревинним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхами. У межах обсягу цього винаходу знаходиться місцеве введення за допомогою пластиру, а також вагінальна або ректальна форми застосування.

Згадані сполуки ЕРА можуть корисно для деяких пацієнтів вводитись спільно з іншими лікарськими засобами, які застосовуються у психіатрії та неврології. Такі лікарські засоби можуть включати лікарські засоби типового нейролептичного класу, такі як хлорпромазин, галоперидол, тіоксантен (thioxanthene), сульпірид, дроперидол (droperidol), перфеназин (perphenazine), локсапін (loxapine), тіорідазин (thioridazine), флуфеназин, периціазин (pericyazine), метотримепразин (methotrimeprazine) або пімозид (pimozide), у тому числі клозапін; лікарські засоби атипового нейролептичного класу, у тому числі оланзапін, рісперидон, сертиндол (sertindole), ципразидон, кетіапін, зотепін та амисульпірид; лікарські засоби, які мають антидепресорну дію, у тому числі трициклічні та споріднені антидепресанти, інгібітори реабсорбування норадреналіну, інгібітори реабсорбування серотоніну, інгібітори моноаміноксидази та лікарські засоби з атиповою антидепресорною дією: лікарські засоби для лікування розладів сну, розладів, пов'язаних із тривогою, розладів, пов'язаних із нападами панічного страху, соціальних фобій, розладів поведінки, розладів особистості та дефіциту уваги (гіперактивності); лікарські засоби для лікування будь-якої форми деменції, у тому числі хвороби Альцгеймера, деменцій, пов'язаних з ушкодженням кровоносних судин та множинними інфарктами, хворобою тілець Луї та інших деменцій; лікарські засоби для лікування будь-якої форми неврологічної хвороби, у тому числі хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, хореї Гентінгтона та інших нейродегенеративних розладів.

У кожному з вищезгаданих випадків згадана сполука ЕРА та інший лікарський засіб можуть вводитись окремо, кожен у своїй власній лікарській формі. Вони можуть пакуватись окремо або бути присутніми у загальному пакунку. За альтернативним варіантом вдаючись до способів, добре відомих фахівцям у цій галузі, ЕРА та інший лікарський засіб можуть разом вводитись до складу однієї лікарської форми, завдяки чому денна доза ЕРА, яка дорівнює 0,1-10г/день та за більш переважним варіантом 0,5-5г/день, надається з нормальною денною дозою іншого лікарського засобу.

У разі самостійного постачання придатна денна доза ЕРА може бути у межах від 0,05г/день до 50г/день, за переважним варіантом у межах від 0,1г/день до 10г/день, та за дуже переважним ва-

ріантом у межах від 0,5г/день до 5г/день.

Раніше було висунуте припущення про те, що омега-3 жирні кислоти, подібні ЕРА, можуть бути цінними для лікування запальних захворювань суглобів, дихальної системи, шлунково-кишкової системи, нирок, шкіри, репродуктивної системи та усіх інших органів. Однак значення чистоти ЕРА раніше не визнавалось. Таким чином, цей винахід буде цінним також у разі згаданих розладів, і цей винахід надає також фармацевтичні композиції для лікування таких запальних захворювань.

На Фіг.1 показано шлях синтезу ейкозапентенової кислоти (ЕРА) у людському тілі з альфаліноленової кислоти. На Фіг.2 показано інші незамінні жирні кислоти, які за структурою є спорідненими до ЕРА. На Фіг.3 показано роль фосфоліпази А₂ у трансдукції сигналу у нервових клітинах. Різні нейромедіатори, у тому числі допамін, активують PLA₂, наслідком чого є утворення лізофосфоліпиду та HUFA обидва з яких активують клітину. Активація завершується лігазою жирної кислоти-коферменту А (FACL), зокрема, FACL-4, яка зв'язує кофермент А з HUFA, а потім ацил-кофермент А-трансферазою (ACT), яка зв'язує HUFA-кофермент А з лізофосфоліпідом. Впродовж цього процесу вивільнюється кофермент А, знову утворюється стабільна молекула фосфоліпиду і процес активації завершується.

Іншими похідними ЕРА, які можуть використовуватись, є 2-заміщені похідні ЕРА, [які описали Н.Уілламсен (N.Willumsen), І.Ваагенсом (I.Vaagenes), Г.Холмсен (H.Holmsen) та Р.К.Берг (R.K.Berge), (Biochim. Biophys. Acta 1369:193-203, 1998)]. їхня перевага полягає у тривалішій дії, оскільки вони не так легко оксидуються.

Прикладові лікарські форми

У кожному з наведених далі прикладів продукт має як мінімум 90% та за більш переважним варіантом 95% або більшу чистоту. Це дуже важливо, оскільки інші жирні кислоти будуть конкурувати з ЕРА за центри зв'язування та знижувати її ефективність. Зокрема, жирні кислоти, такі як DHA, AA, DPA-n-3, будуть, кожна окремо, присутніми у концентраціях менше ніж 5% та за переважним варіантом менше ніж 3%. Загальний агрегат таких конкурентних сполук повинен бути меншим ніж 10% та за переважним варіантом меншим ніж 5%. Цей ступінь чистоти є також важливим для зведення до мінімуму об'єму матеріалу, який повинен споживатись кожного дня; це головний фактор, який допомагає піддатливості психіатричних пацієнтів, у яких брак піддатливості є серйозною проблемою.

1. Капсули із твердої або м'якої желатини, які вміщують 250мг, 500мг або 1000мг етил-ЕРА, тригліцериду ЕРА або іншої відповідної форми ЕРА.

2. Таблетки, до складу яких входить 250мг, 500мг або 1000мг літій-ЕРА або тверді желатинові капсули, які вміщують такі ж самі кількості.

3. Емульсії, розчини або дисперсії, у вигляді яких літій-ЕРА, етил-ЕРА, тригліцерид ЕРА або іншу відповідну форму ЕРА одержують у смачній рідинній формі для перорального введення.

4. Супозиторії або пєсарії, до складу яких включають від 100мг до 5г однієї зі згаданих сполук ЕРА.

5. Інтравенозні розчини або емульсії, до скла-

ду яких входить від 10мг/мл до 500мг/мл однієї зі згаданих сполук ЕРА.

5-10. Як у прикладах 1-5, але з використанням 2-заміщених похідних ЕРА.

11-20. Як у 1-10, але згадану сполуку ЕРА вводять до складу лікарської форми зі звичайною

дозою будь-якого іншого лікарського засобу, який застосовують для лікування психіатричних або неврологічних розладів.

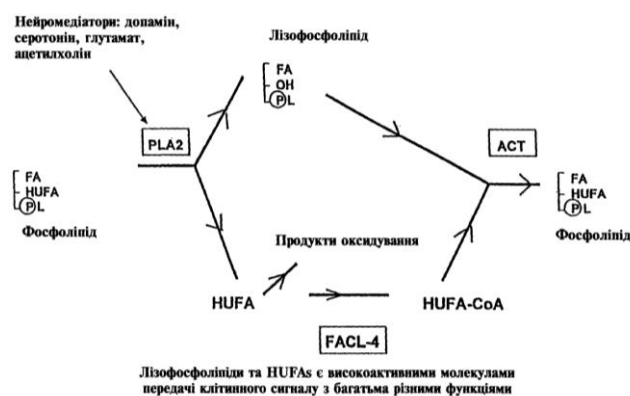
21-30. Як у 1-10, але згадану сполуку ЕРА вводять до складу лікарської форми з клозапіном.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3