

Л.В. Деримедвідь, д.м.н., професор, кафедра фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків; Л.М. Грозна, к.м.н., кафедра терапевтичних та фахових медсестринських дисциплін Черкаської медичної академії

Переваги застосування Фібринази в комплексній фармакотерапії захворювань дихальних шляхів

Серед хвороб респіраторного тракту однією з найчастіших причин звернень хворих по амбулаторну допомогу є гострий бронхіт (ГБ). Щорічна захворюваність на ГБ коливається від 20 до 40%. Статистика свідчить, що ГБ найчастіше виявляють у чоловіків віком <40 років. Захворювання уражає ≈5% дорослого населення щороку, причому 82% випадків трапляються в осінній та зимовий час [1, 5].



Л.В. Деримедвідь

Початок XXI ст. наочно показав, що в комплексній терапії інфекційних хвороб, окрім антибактеріальних засобів, необхідно активно залучати й препарати інших груп. Це справедливо і при лікуванні захворювань респіраторної системи.

Будь-який інфекційний процес у дихальних шляхах супроводжується змінами мукоциліарного апарату (часто з утворенням патологічного в'язкого секрету). Прояви порушень мукоциліарного кліренсу загально-відомі – це кашель, в'язке слизове мокротиння, хрипи або розвиток бронхообструктивного синдрому. Накопичення слизу та підвищення в'язкоеластичності мокротиння посилює запалення і сприяє інфільтрації нейтрофілів [14].

Одним зі шляхів покращення ефективності терапії хвороб респіраторного тракту є застосування ліків полімодальної дії.

Як патогенетичну терапію в разі ГБ за умов малопродуктивного кашлю застосовують секретомоторні (відхаркувальні, експекторанти) та секретолітичні (муколітики) лікарські засоби. Ці препарати сприяють покращенню реологічних властивостей мокротиння та його евакуації з просвіту бронхіального дерева. Деякі з цих препаратів (амброксол, ацетилцистеїн) також впливають на біоплівки, що значно розширює спектр їхнього медичного застосування [2, 3].

Останніми роками постійно з'являються дані щодо можливості застосування в терапії захворювань респіраторного тракту препаратів з інших фармакологічних груп. Одним із таких засобів є серратіопептидаза.

Серратіопептидаза (або серрапептаза) – протеолітичний фермент, який виділяють з непатогенних штамів ентеробактерій *Serratia E15* [7], виявлених у шовкопрядів. Препарати серратіопептидази застосовують у медичній практиці майже 40 років [2, 17, 21] насамперед як проти-запальний та фібринолітичний засіб.

Механізм протизапальної дії серратіопептидази обумовлений її високою спорідненістю із ферментами – циклооксигеназами ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а також інгібуванням активності прозапальних цитокінів (насамперед інтерлейкіну-6) за відсутності впливу на продукцію ліпоксинів, що запобігає хронізації запалення [2-4, 18, 20].

На відміну від традиційних протизапальних засобів протизапальний ефект серратіопептидази обумовлений додатковими механізмами – вона сприяє розщепленню білків запальних ексудатів: С-реактивного білка, гаптоглобіну, лізоциму тощо. Серратіопептидаза добре проникає до осередків запалення, лізує некротизовані тканини та продукти їхнього розпаду [2, 3, 20].

Особливість серратіопептидази – вона утворює комплекс з α_2 -макроглобуліном у співвідношенні 1:1, що сприяє маскуванню антигенності ферменту без втрати його фармакологічної активності. Саме ця форма забезпечує транспортування ферменту із крові системою мононуклеарних фагоцитів до осередку запалення у ферментативно активній формі [4].

Препарати серратіопептидази потенціюють антимікробні властивості антибіотиків, НПЗП, анальгетиків,

фібринолітиків тощо. Існують дані щодо ефективності серратіопептидази як засобу, що запобігає легенеvim ускладненням при COVID-19, у т. ч. і фіброзу легень. Як відомо, легеневий фіброз характеризується активацією TGF- β і матричної металопротеїнази, проліферацією фібробластів, опосередкованою накопиченням колагену та позаклітинного матриксу, а також ушкодженням альвеолярного епітелію, паренхіми, капілярів, що може зумовити утруднення дихання, гостру дихальну недостатність [13]. TGF- β_1 – один з основних чинників фіброзу та продукції активних форм кисню. Здатність серратіопептидази пригнічувати фактори росту, зокрема TGF- β , разом із пригніченням окисного стресу та експресії прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії свідчить про доцільність використання ферменту в профілактиці й лікуванні фіброзу легень [12].

Установлено також синергічні властивості серратіопептидази з вітаміном D у здатності запобігати тяжким наслідкам COVID-19 [10, 18].

У пацієнтів із хворобами респіраторного тракту серратіопептидаза покращує мукоциліарний транспорт і мукоциліарний кліренс шляхом зменшення рівня нейтрофілів, протеолізу структурних білків мокротиння і зміни його в'язкопружності [9]. Усе це покращує реологічні властивості мокротиння та сприяє його відходженню. Аналогічно серратіопептидаза зменшує в'язкість виділень з носа, полегшуючи процес санації приносних пахуз.

Серратіопептидаза, кон'югована із фолієвою кислотою та супероксиддисмутазою, підсилює їхній антиоксидантний ефект і зменшує ушкоджувальну дію активних форм кисню, що утворюються в процесі фагоцитозу [20]. Також серратіопептидаза сприяє руйнації біоплівок і може модифікувати фенотип вірулентних бактерій, посилювати протимікробні властивості антибактеріальних засобів [6], у т. ч. β -лактамів, фторхінолонів, макролідів, тетрациклінів, ванкоміцину тощо [2].

Існують дані, що додавання серратіопептидази до протитуберкульозних препаратів дозволяє поліпшити стан хворих із туберкульозним гідропневмотораксом, а в окремих випадках навіть уникнути оперативного лікування [19].

Отже, застосування серратіопептидази в комплексній терапії захворювань дихальних шляхів є патогенетично обґрунтованим.

Метою роботи було експериментально довести переваги застосування серратіопептидази як допоміжного засобу в лікуванні інфекцій респіраторного тракту.

Матеріали та методи

Було проаналізовано анкети щодо ефективності та безпеки застосування препарату серратіопептидази (таблетки Фібриназа, Organosyn) при ГБ й інших захворюваннях дихальних шляхів пацієнтів від 325 сімейних лікарів із різних регіонів України. Розподіл хворих відповідно до їхніх клінічних діагнозів, статі та віку наведено в таблицях 1, 2 і рисунку 1.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів відповідно до їхніх діагнозів

Захворювання	Кількість пацієнтів
ГБ	271
Гострий риносинусит	5
Гострий трахеїт, гострий трахеобронхіт, ларинготрахеїт	7
ГВРЗ	6
ХОЗЛ	4
Обструктивний бронхіт у фазі загострення	1
Негоспітальна пневмонія	20
Хронічний бронхіт у фазі загострення	10
Плеврит	1
Усього	325

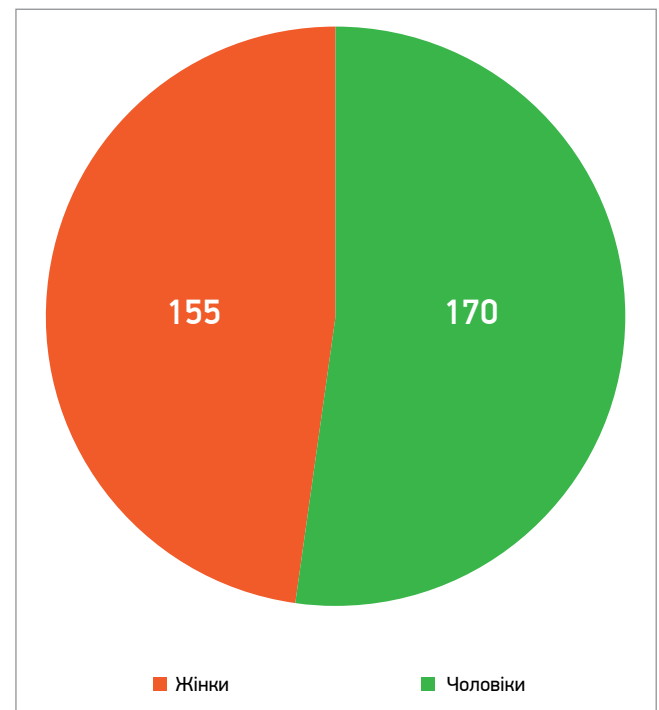


Рис. 1. Співвідношення жінок і чоловіків в аналізі

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за віком

Вік, років	Загальна кількість пацієнтів	Пацієнти, яким призначали Фібриназу (Фібриназа)	Пацієнти, яким не призначали Фібриназу (контроль)
19-25	17	12	5
26-30	24	15	9
31-35	45	26	19
36-40	42	22	20
41-45	39	21	18
46-50	30	24	6
51-55	41	36	5
56-60	30	21	9
61-65	36	22	14
66-70	9	5	4
71-75	8	7	1
76-80	2	2	0
81-85	1	1	0
86-90	1	1	0
Разом	325	222	103

Продовження на стор. 28.

Л.В. Деримедвідь, д.м.н., професор, кафедра фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків;
Л.М. Грозна, к.м.н., кафедра терапевтичних та фахових медсестринських дисциплін Черкаської медичної академії

Переваги застосування Фібринази в комплексній фармакотерапії захворювань дихальних шляхів

Продовження. Початок на стор. 27.

Таблетки Фібриназа в комплексній терапії захворювань дихальних шляхів застосовували 222 пацієнти. Лікарський засіб використовували в дозі 20-30 мг/добу за такими схемами: по 10 мг 2-3 р/день – 142 призначення; по 20 мг 1 р/день – 80 призначень.

103 хворих (контрольна група) лікувалися без застосування Фібринази.

За потреби пацієнти отримували також антибактеріальну терапію (перорально), протикашльові, муколітичні або відхаркувальні препарати. Антибактеріальна терапія призначалася в 214 випадках (65,8% хворих). У 37,3% пацієнтів застосовували азитроміцин; у 52,3% – β-лактамі антибіотики; фторхінолони – в 10,2% випадків. 34,2% хворих антибактеріальну терапію не отримували.

Жарознижувальні (парацетамол) і нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен, мефенамінова кислота) додатково застосовували 79% пацієнтів. Найбільше хворі використовували препарати ібупрофену (52,3% випадків) і парацетамолу (42,4% пацієнтів); мефенамінову кислоту – в 5,2% випадків. Усі інші жарознижувальні засоби – в поодиноких випадках. Відхаркувальні засоби та муколітики застосовував 171 хворий, протикашльові – 35 пацієнтів. Як додаткову терапію використовували антигістамінні засоби – 3 пацієнти, пробіотики – 11 хворих.

Не фіксувалося суттєвих відмінностей у відносній кількості пацієнтів, котрі застосовували чи не використовували антибактеріальні, жарознижувальні й інші лікарські засоби (в групах Фібринази та контролю).

У процесі дослідження оцінено динаміку змін температури, вираженість клінічних симптомів (кашлю, хрипів) упродовж 7 діб лікування. Результати дослідження обраховували за допомогою програми Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Статистичну значущість відмінностей між групами оцінювали за кутовим перетворенням Фішера (φ).

Результати та обговорення

Результати дослідження наведено на рисунках 2-4.

Як свідчать результати випробування, в групах пацієнтів, які отримували Фібриназу, спостерігалася швидша нормалізація температури тіла. Так, із 3-ї доби кількість хворих із лихоманкою 38 °С у групі Фібринази зменшилася на 61% порівняно з попередньою добою ($p \leq 0,05$), тоді як у контрольній групі така редукція склала лише 7%. Аналогічна тенденція спостерігалася і на 4-ту добу.

На 5-ту добу лікування серед хворих, котрі застосовували Фібриназу, порівняно з пацієнтами, що отримували стандартну терапію, нормотермія (до 37° С) спостерігалася в 65,7% випадків, у контрольній групі – лише в 28,1% ($p \leq 0,05$). На 7-му добу таких хворих було 89,6 та 67,9% ($p \leq 0,05$) відповідно. Отже, використання препарату серратіопептидази в комплексній терапії захворювань дихальних шляхів достовірно сприяє швидшій нормалізації температури.

Установлено, що використання Фібринази сприяло швидшому регресу кашлю порівняно з контрольною групою.

Вже із 2-ї доби застосування Фібриназа збільшує кількість пацієнтів, у яких кашель з виразного стає помірним або зникає узагалі. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно з аналогічним показником контрольної групи із 2-ї по 7-му добу спостереження включно.

Аналогічна тенденція спостерігається з динамікою хрипів у легенях пацієнтів.

Уже із 3-ї доби лікування Фібриназою і до 7-ї доби включно спостерігається достовірне відносно контролю збільшення кількості пацієнтів без хрипів.

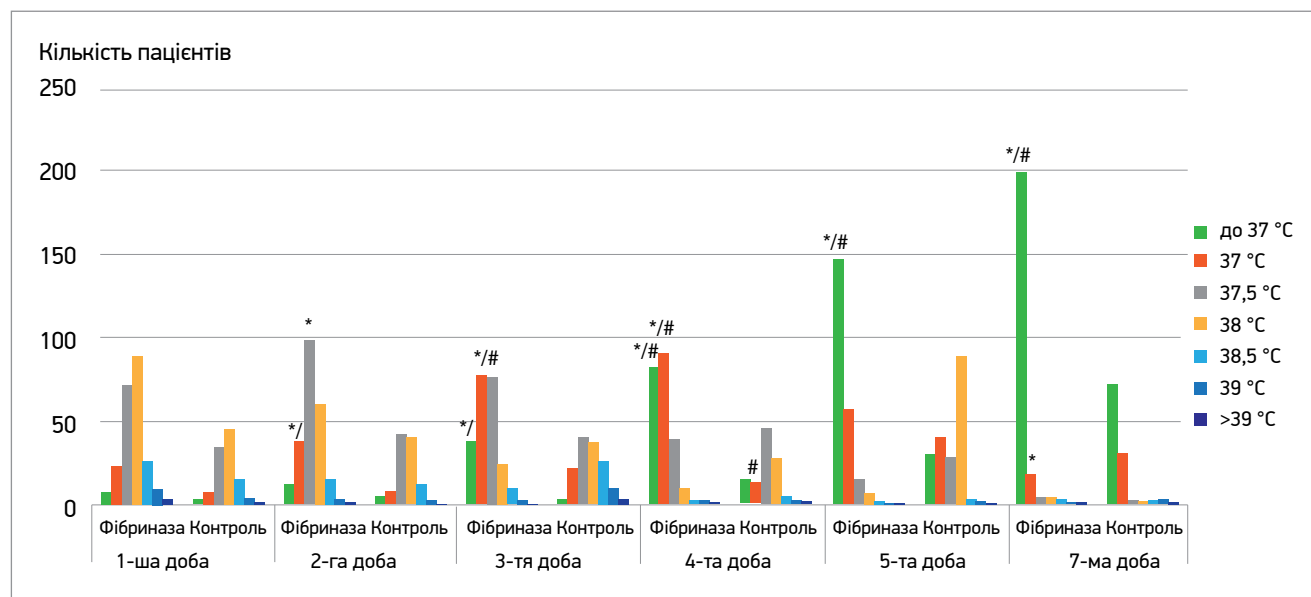


Рис. 2. Динаміка температури тіла пацієнтів на тлі застосування Фібринази

Примітки: * – достовірно порівняно з контролем (лікування без Фібринази; $p \leq 0,05$); # – достовірно порівняно з попередньою добою лікування ($p \leq 0,05$).

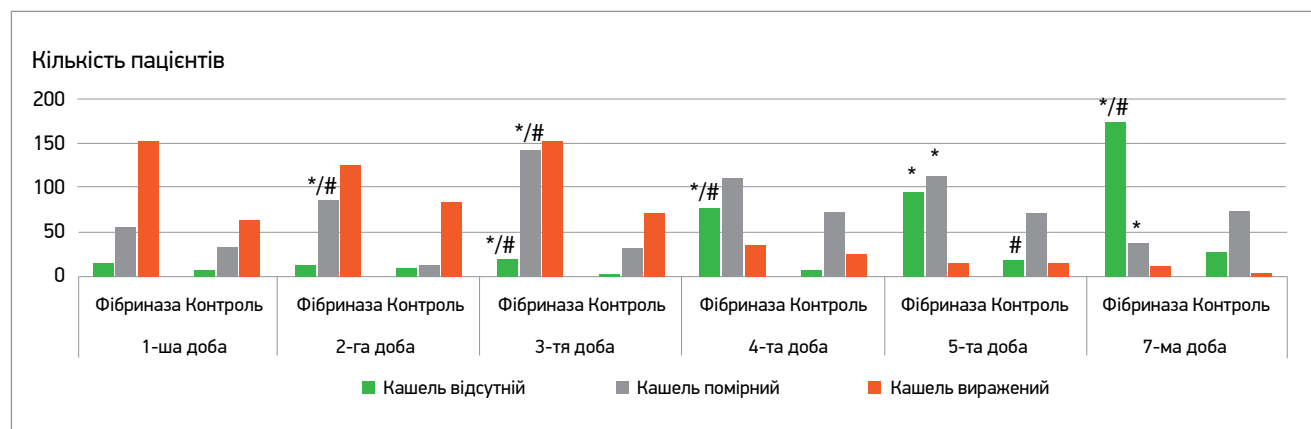


Рис. 3. Динаміка кашлю в пацієнтів на тлі застосування Фібринази

Примітки: * – достовірно порівняно з контролем (лікування без Фібринази; $p \leq 0,05$); # – достовірно порівняно з попередньою добою лікування ($p \leq 0,05$).

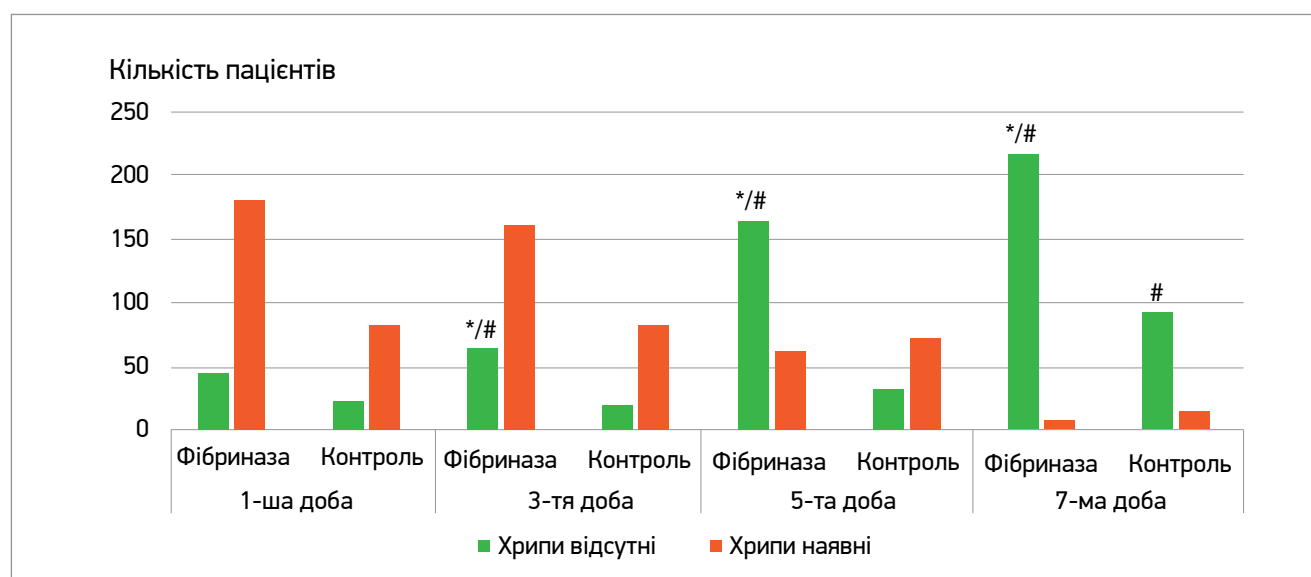


Рис. 4. Динаміка хрипів у пацієнтів на тлі застосування Фібринази

Примітки: * – достовірно порівняно з контролем (лікування без Фібринази; $p \leq 0,05$); # – достовірно порівняно з попередньою добою лікування ($p \leq 0,05$).

З огляду на виражену ефективність Фібринази в редукції лихоманки, кашлю та хрипів можна дійти висновку щодо позитивного впливу препарату серратіопептидази на перебіг запальних захворювань респіраторного тракту.

Препарати серратіопептидази загалом добре переносяться. В анкетуванні повідомлялося про 4 випадки побічних реакцій (ПР) при лікуванні Фібриназою (нудота – 3, біль в епігастрії – 1) та 3 випадки в контрольній групі (діарея – 2, головний біль – 1). Усі зафіксовані ПР є передбачуваними та несерйозними. Слід зазначити, що при одночасному застосуванні серратіопептидаза здатна посилювати дію антикоагулянтів, отже, такі комбінації ліків необхідно застосовувати з обережністю та під наглядом лікаря.

Висновки

Встановлено, що використання лікарського засобу Фібриназа (серратіопептидаза) в комплексній фармакотерапії захворювань дихальних шляхів є не лише ефективним, оскільки сприяє швидкому регресу симптомів хвороби (лихоманки, кашлю, хрипів), а й відносно нешкідливим. Отримані результати свідчать про доцільність включення препаратів серратіопептидази до схем комплексного лікування інфекційно-запальних хвороб респіраторного тракту.

Список літератури знаходиться в редакції.

СЕРРАТИОПЕПТИДАЗА ВІД «ORGANOSYN»



Фібриназа – фібринолітична, протизапальна, протинабрякова дія для системної терапії!¹

- Чинить фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову дію та послаблює біль¹
- Потенціює дію НПЗЗ, покращує їх ефективність, при цьому додатково знижує набряк та запалення¹
- Перешкоджає утворенню бактеріальних біоплівок, посилює дію **антибіотиків**²
- Поліпшує реологічні властивості мокротиння та сприяє його відходженню¹
- Потрапляє точно в ціль за рахунок **подвійного захисту діючої речовини**¹

Комбінація допоміжних компонентів (ойдрагіт L+гіпромелоза) забезпечує контрольоване вивільнення діючої речовини незалежно від pH³

Показання¹



Хірургічні захворювання: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією



Захворювання органів дихання: зменшення в'язкості мокротиння та полегшення його відходження з дихальних шляхів



Захворювання ЛОР-органів: полегшення відходження секрету придаткових пазух



Захворювання шкіри: гострі запальні дерматози



Захворювання жіночих статевих органів та молочних залоз: гематоми, застій у молочних залозах

Спосіб застосування та дози¹

10 мг



1 табл.
до 3х разів на добу

20 мг



1 табл.
1 раз на добу

Максимальна добова доза – 30 мг

10 мг
20 мг

2 дозування
Можливість
індивідуального
підбору дози

Кислотозахисна
оболонка
таблетки¹

Не містить
лактози¹

Дози серратіопептидази у більшості клінічних досліджень варіюють від 10 до 60 мг/добу. Тривалість застосування зазвичай становить 2-4 тижні (залежно від мети)²

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фібриназа, РП № UA/10426/01/01, № UA/10426/01/02, термін дії необмежений з 04.08.2020

² Л. Стрільчук Серратіопептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19 // Медична газета Здоров'я України - Вересень 2021 р. - № 18 (511)

³ Mašková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, et al. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. J Control Release. 2020;324:695-727