

Серратіопептидаза як протизапальний та фібринолітичний засіб при COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), стала суттєвою загрозою для громадського здоров'я. З огляду на високі показники смертності при COVID-19 існує нагальна потреба пошуку дієвих препаратів, здатних протидіяти вірусу, зменшувати тяжкість перебігу хвороби та покращувати прогноз (Altay et al., 2020). В умовах пандемії переосмислення і використання добре відомих препаратів набуло переваги над пошуком нових медикаментів. Зокрема, серратіопептидаза (СП) може бути корисним ад'ювантом в лікуванні COVID-19.

За даними досліджень, кашель (поряд із лихоманкою) є одним із провідних симптомів COVID-19, що спостерігається в 76% пацієнтів (Huang et al., 2020). Інші автори називають кашель найчастішим симптомом (40,1%) у пацієнтів з помірно тяжким перебігом COVID-19 (Kim et al., 2020), у зв'язку з чим складно недооцінити роль муколітичної та бронходилатуючої терапії у зменшенні смертності від коронавірусної інфекції (Fagoacci et al., 2020).

Протеолітичні ферменти використовуються в лікуванні низки нозокоміальних, вірусних і резистентних інфекцій у зв'язку з хорошими показниками безпеки й переносимості, а також синергічно дією з деякими іншими медикаментами (Uma Maheswari et al., 2016). Переваги ферментних засобів – потужне зв'язування з молекулярною мішенню, висока специфічність та здатність зумовити перетворення молекул-мішеней (Reshma, 2019). **Оскільки протеолітичні ферменти можуть контролювати надходження вірусів до макроорганізму, їхню реплікацію і проникнення до клітин, вони можуть застосовуватися в лікуванні COVID-19 (Gioia et al., 2020).** Так, СП запропоновано як терапевтичний засіб при COVID-19 (Holloway et al., 2020; Kobakova et al., 2020).

Серратіопептидаза має не лише муколітичні, а й протизапальні, антимікробні, антитромботичні та фібринолітичні властивості; вона протягом тривалого часу успішно застосовується в клініці. Ці властивості обґрунтовують доцільність її застосування при COVID-19 з метою зменшення тяжкості хвороби, запобігання її прогресуванню та мінімізації ризику ускладнень і смерті.

Серратіопептидаза як протизапальний препарат при COVID-19

Протизапальну дію СП було виявлено наприкінці 1960-х років (Gupte, Luthra, 2017; Tiwari, 2017; Jadhav et al., 2020). Цей препарат широко застосовується для лікування болю та запалення при хворобах суглобів, спортивних травмах, розтягненнях і розривах зв'язок, синуситах, оториноларингологічних патологічних станах (Mazzone et al., 1990), середніх отитах (Bellussi et al., 1984), хронічних захворюваннях легень (Nakatama et al., 2003), бронхітах, у постопераційному періоді різноманітних втручань (Mazzone et al., 1990; Klein, Kullich, 2000; Tiwari, 2017).

Здатність СП протидіяти запаленню ґрунтується на спроможності цієї речовини зменшувати вміст запальних цитокінів, а також молекул адгезії, запобігаючи в такий спосіб міграції клітин запалення до місця ураження (Tiwari, 2017). Відомо, що СП притаманні кращі показники безпеки, ніж нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП), здатність діяти синергічно з останніми (Tiwari, 2017). Додатково пришвидшують усунення запального процесу протинабряжковий та фібринолітичний вплив СП (Mazzone et al., 1990).

Як уже зазначалося, СП зменшує кількість нейтрофілів у пацієнтів з респіраторними хворобами (Nakatama et al., 2003). Своєю чергою, зниження кількості нейтрофілів зумовлює зменшення вмісту еластази – серинової протеази, яка вивільняється активованими нейтрофілами в процесі захисту від білків патогена (Thierry, 2020). Еластаза

здатна зумовлювати надмірне всмоктування рідини в легенях, що спричиняє зневоднення слизу та зменшує ефективність мукоциліарного кліренсу.

Іншими несприятливими ефектами еластази є утворення активних форм кисню, підвищення проникності легеневого бар'єра й активація синтезу прозапальних цитокінів, у зв'язку з чим **інгібування еластази за допомогою серратіопептидази може сприяти пригніченню цитокінового шторму** – причини гострого ушкодження легень при COVID-19, а також поліпшувати рух ворсинок війчастих клітин і зменшувати гіперсекрецію бронхіального слизу (Thierry, 2020).

У патогенезі ускладнень COVID-19 та прогресуванні цієї хвороби значна роль належить запальним цитокінам, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (Cummings et al., 2020; Hojo et al., 2020; Wang J. et al., 2020). Різне підвищення рівня ІЛ-6 супроводжує гострий респіраторний дистрес й асоціюється з тяжким перебігом хвороби, несприятливим прогнозом (Giamarellos-Bourboulis et al., 2020; Han et al., 2020). Закономірно, що зниження вмісту ІЛ-6 здатне запобігти гострому ушкодженню легень (Goldman et al., 2014; Pelaia et al., 2020).

У дослідженні *in vitro* була доведена здатність серратіопептидази інгібувати активність ІЛ-6 у макрофагах людини (Jaiswal, Mishra, 2018), а в ході інших випробувань виявлено спроможність серратіопептидази пригнічувати прозапальні цитокіни, а також вивільнення брадикініну, серотоніну й гістаміну (Gupta et al., 2017; Malshe, 2000).

Потенціал серратіопептидази при коагулопатії і тромботичних ускладненнях

У пацієнтів із COVID-19 спостерігаються підвищення рівня фібриногену та зниження вмісту антитромбіну, які асоціюються з тяжкістю перебігу, смертністю і прогнозом (Tang et al., 2020). Розвиток тромбозу зі значним підвищенням вмісту D-димерів і продуктів деградації фібрину/фібриногену є однією із провідних причин серцево-судинних ускладнень COVID-19 (Connors, Levy, 2020). Слід зауважити, що продукти деградації фібрину беруть участь у внутрішньосудинному згортанні крові – одному з елементів патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому (Kipshidze et al., 2020).

Фібринолітичне лікування за допомогою СП запропоновано застосовувати як компонент лікування COVID-19 (Lechowicz et al., 2020). СП характеризується високою афінністю до субстрату та потужними фібринолітичними властивостями (Kotb, 2013). Так, СП здатна сприяти руйнуванню згортків крові й атеросклеротичних бляшок, знижуючи ризик інсульту, атеросклерозу та тромбозу (Mazzone et al., 1990).

Поєднання фібринолітичних властивостей серратіопептидази з іншими сприятливими ефектами цього ферменту (протеолітичним, антифібротичним, протизапальним, антиатеросклеротичним, антиоксидантним) забезпечує серратіопептидазі переваги у зменшенні тяжкості судинних ускладнень COVID-19 (тромбозу, коагулопатії).

Потенціал серратіопептидази в протидії окисному стресу

До позалегенових ускладнень COVID-19 належать гострі ушкодження печінки та серця, гостре запалення кишечника, гострі неврологічні розлади. Зазначені стани можуть спричинити сепсис і поліорганну недостатність, яким притаманний незадовільний прогноз (Wang et al., 2020; Xu et al., 2020). Важливою ланкою патогенезу таких ускладнень є різке порушення балансу окисного стресу й антиоксидантного захисту на тлі надмірної системної запальної відповіді (Henderson et al., 2020). Серинової протеази, в т. ч. СП, здатні протидіяти вільним радикалам (Davies, 1986; Srivastava et al., 2017). Саме тому **антиоксидантна активність може бути ще одним піддруктям**

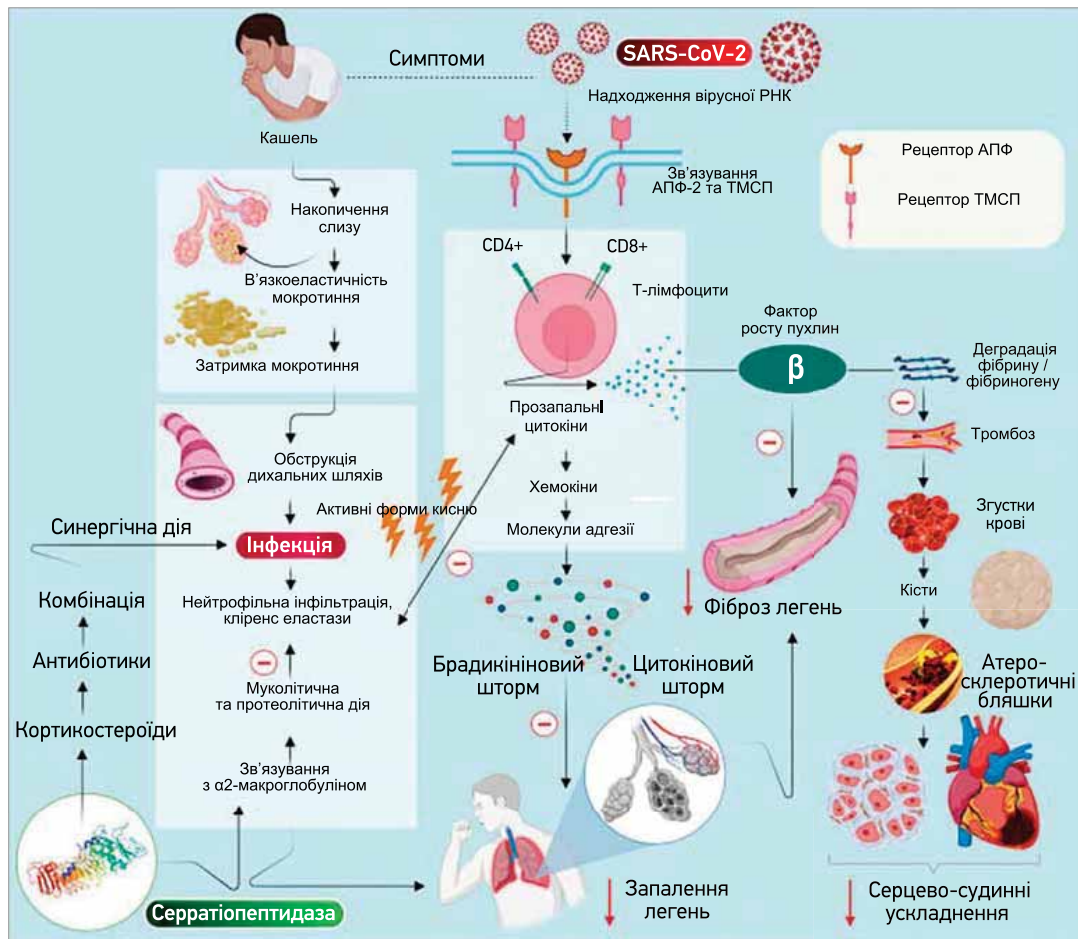


Рис. Схема потенційного впливу серратіопептидази на інфекційний процес, імунітет і запалення при COVID-19

Примітки: АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент; ТМСП – трансмембранна серинова протеаза.

протекторного впливу серратіопептидази на тканини та здатності цього препарату запобігати ускладненням COVID-19.

Синергічна з антибіотиками та кортикостероїдами дія серратіопептидази

Ризик вторинної бактеріальної інфекції при COVID-19 збільшує сумарний запальний тягар, який лягає на пацієнта. Приєднання таких інфекцій збільшує імовірність розвитку ускладнень та смерті (Fu et al., 2020). СП властива синергічна дія з низкою класів антибіотиків: пеніцилінами, цефалоспорином, фторхінолонами та тетрациклінами (Maheshwari et al., 2006). Здатність СП усувати інфекції продемонстрована на тваринній моделі стафілококової інфекції (Mecikoglu et al., 2006). Додавання СП до антибіотиків і протизапальних засобів покращує лікування запального процесу (Sannino et al., 2013).

Продемонстровано, що СП покращує всмоктування антибіотиків і запобігає утворенню бактеріальних біоплівки у тканинах легень пацієнтів, яким проводилася торакотомія (Koayama et al., 1986). В експерименті на щурах поєднання СП із левофлоксацином продемонструвало потужну антимікробну дію щодо *Staphylococcus aureus* і здатність знижувати резистентність бактерій за рахунок пригнічення утворення біоплівки.

Автори дослідження дійшли висновку, що синергічна дія серратіопептидази та антибіотика підвищує ефективність лікування і дозволяє зменшити дозу антибактеріального засобу (Gupta et al., 2017). За допомогою доклінічних досліджень виявлено здатність СП підвищувати рівень антибіотика цефотіаму в легенях при пневмонії (Ishihara et al., 1983) та підгострому бронхіті (Kase et al., 1982), а також підсилювати антибактеріальний вплив ампіциліну, цефалексину, міноцикліну в разі стафілококових інфекцій ясен (Aratani et al., 1980).

Водночас повідомлено про синергічний ефект СП і кортикостероїдів метилпреднізолону та дексаметазону (Murugesan et al., 2012), які здобули визнання лікарів як засіб лікування COVID-19 (Tomazini et al., 2020). У разі гострого респіраторного дистресу кортикостероїди покращують оксигенацію, зменшують потребу в штучній вентиляції легень та знижують смертність (Steinberg et al., 2006). Однак високі дози чи тривале застосування кортикостероїдів можуть зумовити надмірну імуносупресію та асоційоване з нею підвищення смертності. Отже, при прогресуванні патологічного процесу від запалення до фіброзу побічні ефекти протизапальних засобів можуть переважати над сприятливим впливом.

Що стосується серратіопептидази, то цей препарат безпосередньо не взаємодіє з ліпооксигеназами – головною мішенню НПЗП, унаслідок чого характеризується відсутністю притаманних останнім побічних ефектів і синергізмом із НПЗП. Здатність серратіопептидази діяти синергічно з метилпреднізолоном і дексаметазоном свідчить про потенціал серратіопептидази обмежувати респіраторний дистрес, а також зменшувати потребу в штучній вентиляції легень (Murugesan et al., 2012).

Серратіопептидаза може протидіяти фіброзу легень, асоційованому з COVID-19

Фіброз легень – частий наслідок COVID-19 (Lechowicz et al., 2020), при якому спостерігаються активація фактора росту пухлин β і матриксних металопроїназ, проліферація фібробластів, накопичення колагену та позаклітинного матриксу. Ушкодження епітелію альвеол, паренхіми легень та легневих капілярів, що з'явилися внаслідок цього, можуть зумовити утруднення дихання та дихальну недостатність (MacLaren, Stringer, 2007). Фактор росту пухлин β також сприяє продукуванню активних форм кисню.

Здатність серратіопептидази пригнічувати фактори росту, в т. ч. фактор росту



Оксана Михайлівна Цімбота, головний позаштатний пульмонолог Закарпатської області, завідувачка COVID-центру Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака:

– Медична спільнота не очікувала такої драматичної глобальної проблеми, як пандемія COVID-19, тому в умовах швидкого наростання захворюваності та високої смертності лікарям довелося переосмислювати наявні на фармацевтичному ринку препарати з іншими показаннями, щоб за патогенетичною дією підібрати ті, що могли б допомогти пацієнтам вистояти в боротьбі з новим коронавірусом. Широкий спектр ефектів серратіопептидази – протизапальний, фібринолітичний, антиоксидантний, антифібротичний – обумовлює доцільність призначення цього препарату при низці патологічних станів з ураженням легень, у т. ч. при COVID-19 та постковідному синдромі.

На жаль, через свою біологічну природу та гідрофільність СП схильна до високого ризику ферментативної деградації у шлунково-кишковому тракту та має низьку проникність у кишечнику, а оптимальним рН для виходу СП і збереження її ферментативної активності є рН >6,5. Саме тому всі ці фактори вимагають не тільки захистити СП від руйнування в шлунково-кишковому тракту, а й забезпечити її доставку в системний кровоток через відділи тонкого кишечника для збереження максимальної ферментативної активності. Саме контролюване вивільнення СП є життєво важливим підходом для збереження максимального

Комент р експертів

ефекту терапевтичного дозування. В нашому центрі ми призначаємо препарат Мовіназа® (компанія «Мові Хелс ГмбХ», Швейцарія), адже він має подвійний захист діючої речовини та спеціальну систему контролюваної доставки СП до відділів тонкого кишечника для збереження високої ферментативної активності.

У терапевтичній практиці нашого COVID-центру ми призначали препарат Мовіназа® постковідним хворим на декілька місяців у такому режимі: 20 мг 3 р/добу протягом 1-го місяця та 10 мг 3 р/добу протягом подальших 3 місяців.



Оксана Леонідівна Побережець, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук, лікар-пульмонолог вищої категорії:

– При застосуванні препарату Мовіназа® (30 мг/добу) в комплексному лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ у фазі загострення було доведено скорочення термінів лікування, покращення перебігу захворювання, полегшення виділення мокротиння. Було відзначено значне покращення стану в короткі терміни лікування.

У пацієнтів із ХОЗЛ, які продовжували прийом Мовінази (30 мг/добу) впродовж тривалого терміну (30-60 днів), спостерігалася значна позитивна динаміка в попередженні розвитку пневмофіброзу.

У хворих, які після перенесеної COVID-19 продовжували прийом Мовінази (30 мг/добу) з 1-го дня захворювання і до 1-2 місяців, відзначалася значно менша кількість випадків розвитку фіброзу легень.



Ярослава Олександрівна Безпала, лікар загальної практики – сімейної медицини КНП «Зіньківський ЦПМСД»:

– Давно відомо, що застосування серратіопептидази (Мовіназа®) сприяє позитивній динаміці перебігу інфекційних захворювань дихальних шляхів. Особливо слід наголосити на антифібротичній дії препарату, адже фіброз легень є одним з найнебезпечніших наслідків COVID-19 у пацієнтів, які вижили. Крім того, фіброз може бути наслідком будь-якого запального процесу в легенях. Порівняння комп'ютерних томограм органів грудної клітки свідчить, що у хворих, яким було призначено препарат Мовіназа®, на 25% рідше спостерігалися фібротичні зміни тканини легень, ніж у пацієнтів, котрі не приймали його. Також ми помітили хорошу переносимість терапії препаратом Мовіназа®; таблетка має подвійний захист і не містить лактози, що також є важливою перевагою над іншими препаратами серратіопептидази.

Крім того, дуже важливою є синергічна дія препарату Мовіназа® з антибіотиками: при їхньому одночасному застосуванні період амбулаторного лікування скорочувався на 3 дні. При лікуванні гострих форм COVID-19 в амбулаторних умовах препарат Мовіназа® призначають у дозі 20 мг 2 р/добу впродовж 20 днів.

пухлин β, у поєднанні з антиоксидантною дією та зниженням експресії прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії (Fadl et al., 2013; Gupta et al., 2017; Jaiswal and Mishra, 2018) є свідченням потенціалу цієї молекули в лікуванні фіброзу легень.

Дози, безпека та побічні ефекти серратіопептидази

Серратіопептидаза зазвичай добре переноситься, а побічні ефекти є рідкісними. СП розповсюджується тканинами та стає біодоступною у плазмі й лімфі після зв'язування з α-2-макроглобуліном. СП не є алер-

генною і зберігає свою ферментну активність на системному та клітинному рівнях впродовж 1 години.

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

На рисунку наведено ймовірні механізми впливу СП на продукцію слизу, інфекцію, запалення та імунітет у контексті COVID-19. СП може бути багатобачущим засобом у лікуванні COVID-19 у зв'язку з імуномодулювальними, протизапаль-

ними, муколітичними, антифібротичними, антигемоботичними, противірусними та фібринолітичними властивостями.

Важливо, що серратіопептидаза – відомий, доступний, природний препарат з хорошою переносимістю.

Sharma C. et al. Serratiopeptidase, a Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 603997.

Підготувала Лариса Стрільчук

МОВІНАЗА®



МОВІНАЗА® - подвійний захист для ензимотерапії запалення та набряків з фібринолітичною дією¹



серратіопептидаза
10 мг або 20 мг

Спеціальна система контролюваної доставки діючої речовини (серратіопептидази) еудрагіт^{1,7}



Для забезпечення високої ферментативної активності в місці запалення та набряку^{1,7}

- **Перешкоджає утворенню фіброзної тканини^{1,2}**
- **Розщеплює фібринові волокна^{1,3,4}**
- **Гідролізує брадикінін та інші медіатори запалення: гістамін, серотонін¹**
- **Дамовлений синергізм дії з антибіотиками, кортикостероїдами, НПЗП^{3,5}**

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОВІНАЗА®-10 мг, МОВІНАЗА®-20 мг. ²Фіброзна тканина – мається на увазі рубцева тканина, спайки. ³Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidences. Shivanibhagat et al. *International Journal of Surgery* 11 (3), 2013 209–217. ⁴Фібринові волокна – мається на увазі фібрин. ⁵The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. Manjiv Tiwari. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 2017 12(3): 209–215. ⁶Serratiopeptidase, a Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19. Charu Sharma, et al. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 603997. ⁷«Можливооромолювальне взаємодіяння з у частині сополимерів Eudragit®» як новий принцип створення мікропартикулярних порожлих систем доставки лікарств. Русіна Браткович, Мусліфа Казанська, державний медичний університет 2016 №1. Інформація надана в соціальному виданні. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ДЛД МОЗ України ФНД/11619/01/01_ЦД/11619/01/02.

ТОВ «Мові Хелс» 03191 Україна, м. Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12-а. Тел.: (044) 500-71-40
www.movi-health.com.ua