

Місце та роль сerratіопептидази в сучасній фармакоterapiї

Останніми роками спостерігається ренесанс препаратів ензимної терапії (насамперед сerratіопептидази) як компонентів комплексного лікування різних хвороб. Сerratіопептидаза (serratiopeptidase/serralysin/serrapeptase) – позаклітинна цинковмісна металопротеаза, продукована непатогенними ентеробактеріями *Serratia* (штам E15); є протеолітичним ферментом із широким спектром фармакологічних властивостей та чинить протизапальну, протинабрякову, фібринолітичну, ранозагоювальну, антифібротичну дії. Перешкоджання утворенню спайок сerratіопептидазою зменшує дилатацію та проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію, що сприяє її широкому використанню при комплексному лікуванні травм (розтягнень, розривів зв'язок, переломів, вивихів), лактостазу, запальних дерматозів. Такі властивості обумовлені її здатністю інгібувати активність прозапальних цитокінів (насамперед інтерлейкіну-6), а також циклооксигенази-1 і 2. Ензим зв'язується з α_2 -макроглобуліном крові у співвідношенні 1:1, який маскує її антигенність, але при цьому зберігає ферментативну активність. Сerratіопептидаза повільно переходить в ексудат у вогнищі запалення з поступовим зниженням її рівня в крові. Внаслідок гідролізу сerratіопептидазою гістаміну, брадикініну, серотоніну та інших медіаторів зменшуються набряк, біль й інші прояви запального процесу. Також ензим блокує інгібітори плазміну, сприяючи в такий спосіб його фібринолітичній активності [1-5].



Л.В. Деримедвідь

Сerratіопептидаза руйнує дисульфідні зв'язки мокротиння, зменшує в'язкість слизу та покращує мукоциліарний кліренс. Останнє забезпечує її ефективність у комплексній терапії запальних процесів ЛОР-органів і в разі хвороб респіраторного тракту (зокрема, риносинуситів, хронічного обструктивного захворювання легень та навіть муковісцидозу). Цей ефект пояснюється здатністю сerratіопептидази не лише зменшувати кількість нейтрофілів і рівень еластази, а й змінювати в'язкопружність слизу [1-5].

Сerratіопептидаза має доведені потенціювальні властивості. Встановлено її синергетичний ефект із парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою та іншими нестероїдними протизапальними засобами [6]. Також сerratіопептидаза посилює протизапальні властивості метилпреднізолону та дексаметазону [7].

Терапевтичний потенціал сerratіопептидази досі остаточно не розкритий. Низка публікацій свідчать про ефективність її використання при атеросклерозі, гепатитах, захворюваннях молочної залози та міомі матки [5]. Досить цікавими є дослідження щодо можливостей застосування сerratіопептидази за лікування нейродегенеративних захворювань, у т. ч. хвороби Альцгеймера. Встановлено, що вона сприяє зниженню активності ацетилхолінестерази головного мозку, а також рівня трансформувального фактора росту- β_1 (ТФР- β_1) та інтерлейкіну-6, що є важливими мішенями терапії хвороби Альцгеймера [8]. Опосередковане інгібування сerratіопептидазою ТФР- β_1 (ключовий профіброгенний фактор як в органах, так і в судинній стінці, що індукуює проліферацію фібробластів, стимулює утворення колагену з формуванням фіброзу) також є компонентом її антифібротичної дії [9]. Клінічно доведено, що в комбінації з метформіном сerratіопептидаза зменшує біль та редукує експресію прозапальних маркерів у пацієнтів із колінним остеоартритом та ожирінням [10].

Повною мірою нереалізованим залишається потужний фармакотерапевтичний потенціал сerratіопептидази як інгібітора утворення бактеріальних біоплівки [11, 12].

Як відомо, біологічна плівка – комплекс мікроорганізмів, що містить клітини, прикріплені до поверхні або один до одного, укладені в матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин.

Близько 99% усіх бактерій існують у формі біоплівки; лише $\approx 1\%$ прокаріотів живуть у планктонній формі. Серед збудників, що утворюють біоплівки, найбільше клінічне значення мають *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативні стафілококи, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Candida spp.* тощо. У стані біоплівки бактеріальні патогени надзвичайно стійкі до дії антибіотиків – до 1000-кратної стійкості. Усередині біоплівки бактерії майже нечутливі до дії ліків та імунної відповіді макроорганізму [13-16].

Понад 60% внутрішньолікарняних інфекцій пов'язані з мікроорганізмами, що знаходяться в біоплівках. Бактеріальні біоплівки відповідальні за $>80\%$ хронічних рецидивуючих інфекцій різної локалізації, зокрема за хронічний риносинусит, середній отит, остеомієліт, періодонтит, ендокардит, вагінози тощо. Біоплівки часто відповідальні за розвиток девайс-асоційованих інфекцій, зокрема катетер-асоційованих, інфекцій шунта ЦНС, пов'язаних зі штучними клапанами ендокардитів, а також стент-асоційованих, перипротезних інфекцій тощо. У Німеччині, де ведеться статистичний облік девайс-асоційованих інфекцій, щороку реєструється $>100\,000$ таких випадків на рік. У країнах Західної Європи та США щороку фіксується $>500\,000$ випадків катетер-асоційованих інфекцій [13].

Під час лікування інфекцій, спричинених біоплівками, застосовують не лише антибактеріальні препарати різних класів, як-от фторхіолони, макроліди, рифаміцини, поліміксини (колістин), глікопептиди (телаванцин), ліпопептиди (даптоміцин), фосфоміцин тощо, а й т. зв. пенетранти та інгібітори біоплівки [13, 17].

Добре відомо, що фібрин є ключовим компонентом для утворення каркасу біоплівки. Завдяки своїм фібринолітичним властивостям сerratіопептидаза здатна руйнувати біоплівковий матрикс і спричиняти диспергування бактерій. Виразна активність обумовлює її здатність ефективно руйнувати біоплівки, утворені різними штамми *Staphylococcus aureus*, у т. ч. сформовані як чутливими до метициліну бактеріями, так і MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) [17, 18]. Сerratіопептидаза не лише інгібує утворення біоплівки

ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, отриманих від пацієнтів із муковісцидозом, а й чинить власну протимікробну дію, комплексно порушуючи фізіологію бактерії [19]. Сerratіопептидаза перешкоджає адгезії *Listeria monocytogenes* у травному тракті людини [20], причому фермент взаємодіє лише з молекулами клітинної адгезії, які утворюють біоплівку. В іншому дослідженні [21] доведена ефективність сerratіопептидази проти утворення біоплівки різних штамів *Staphylococcus epidermidis*.

Цікаво, що здатність сerratіопептидази сприяти руйнації біоплівки не залежить від її протеолітичної активності. Було встановлено, що її мутантні штами, у яких у каталітичному центрі замінили глутамінову кислоту на залишок аланіну (в звичайних штаммах тригістидини є лігандами цинку, а каталітичною основою – глутамінова кислота [22]), не виявляли протеазної активності, проте зберегли активність щодо біоплівки.

Призначення сerratіопептидази в комбінації з антибіотиками покращує їхню проникнення до вогнища запалення та підвищує клінічну ефективність [2, 23, 24]. Доведено синергізм ензиму з пеніцилінами, цефалоспорином, фторхіолонами, макролідами, тетрацикліном, ванкоміцином і рифампіцином, при цьому сумісне застосування з антибіотиками сприяє виразнішій антибіоплівковій дії сerratіопептидази [24]. Встановлена клінічна ефективність ензиму за синдрому періодичної лихоманки, спричиненої біоплівко-асоційованою інфекцією [25].

Сerratіопептидаза є важливим допоміжним компонентом у менеджменті COVID-19 завдяки поєднанню власних муколітичних та протизапальних властивостей, потенціалу запобігати розвитку коагулопатій і тромбозів, а також через доведений синергізм

з антибіотиками та глюкокортикоїдами [7]. Водночас існують дані щодо віруліцидної дії сerratіопептидази стосовно SARS-CoV-2. Згідно з результатами досліджень, сerratіопептидаза інактивує SARS-CoV-2 на рівні $\geq 84,2\%$. Імовірний механізм її віруліцидної дії щодо SARS-CoV-2 може бути опосередкований каталітичною дією ферменту на структуру віріона (коронавіруси оточені ліпідною оболонкою, в яку вбудовані спайкові глікопротеїнові рецептори) або руйнуванням рецепторів, що використовуються для проникнення вірусу до клітин [26]. За іншими даними, системна ензимотерапія дозволяє уникнути цитокінового шторму та захистити імунну систему людини [27]. Можливим механізмом такої дії є вплив на епітеліальні Toll-подібні рецептори в кишечнику та кишковий мікробіом [28]. Результати рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що сумісне використання пробіотиків із системними ферментами з імуномодулювальним потенціалом (зокрема, сerratіопептидазою) зменшує ознаки фізичної та розумової втоми в постковідних пацієнтів [29].

До препаратів сerratіопептидази, представлених на фармацевтичному ринку України, належить, зокрема, Фібриназа – таблетки, що містять гранули сerratіопептидази 10 або 20 мг (еквівалентно ферментній активності 20 000 або 40 000 ОД). Подвійний захист активної речовини (кишковорозчинна оболонка вкриває не лише саму таблетку, а й кожен гранулу) забезпечує руйнацію сerratіопептидази в шлунку та обумовлює максимальне підвищення ефективності терапії. Вдала комбінація допоміжних компонентів гіпромелози та ойдрагіту L 100 забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини незалежно від pH [30], при цьому до складу допоміжних речовин Фібринази не входить лактоза, що часто спричиняє діарею та метеоризм [31]. Вибір дозування (10 або 20 мг) полегшує індивідуальний підхід до пацієнта та сприяє зручності вирішення конкретної клінічної задачі. Фібриназа має широкий спектр показань – хірургічні захворювання; захворювання органів дихання, що супроводжуються в'язким мокротинням; хвороби ЛОР-органів, шкіри, а також жіночих статевих органів і молочних залоз [1]. Сerratіопептидаза зазвичай добре переноситься, побічні ефекти при її використанні виникають рідко [24].

Отже, сerratіопептидаза є ефективним компонентом комплексної терапії низки запальних захворювань як через наявність широкого спектра власної фармакологічної активності, так і завдяки її здатності посилювати ефекти інших ліків (насамперед антибіотиків і протизапальних засобів). На окрему увагу заслуговує доведена антибіоплівкова дія сerratіопептидази, що обумовлює доцільність її використання як допоміжного засобу в антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій (незалежно від їхньої локалізації), при цьому, як свідчить постійний науково-практичний інтерес до цієї молекули, фармакотерапевтичний потенціал сerratіопептидази з високою імовірністю остаточно не розкритий.

Зустрічайте!

СЕРРАТИОПЕПТИДАЗА від «ORGANOSYN»



**НОВА
упаковка
№30**

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 біоплівки, 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 pH¹

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, застої 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

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

**10 мг
20 мг**

**2 дозування
Можливість
індивідуального
підбору дози**

**Кислотозахисна
оболонка
таблетки¹**

**Не містить
лактози¹**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фібриназа

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

³ Maskova E, Kubova 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

РП № UA/10426/01/01, № UA/10426/01/02, термін дії необмежений з 04.08.2020, наказ МОЗ № 2740 від 09.12.2021

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

ТОВ «Органосін ПТД»

Адреса: Україна, 03022, м. Київ, вул. Академіка Киншова (Амурська), 6-П

Електронна пошта: office@organosyn.com.ua

www.organosyn.com.ua

ORGANOSYN