

Подготовлено редакцией
журнала «Український
медичний часопис»

ЭНЗИМОТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. СЕРРАПЕПТАЗА

Ключевые слова:

воспаление, боль,
энзимотерапия,
серрапептаза,
серратиопептидаза, Серрата.

Резюме. В обзорной статье представлены общие сведения об альтернативном направлении в лечении воспалительных заболеваний — энзимотерапии. Освещены основные результаты экспериментальных и клинических исследований, включая рандомизированные контролируемые испытания, с применением противовоспалительного ферментного препарата серрапептаза.

ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Воспаление — патологический процесс, который возникает при повреждении тканей (в ответ на внешние и внутренние флогогенные факторы) и проявляется нарушением кровообращения, изменением крови и соединительной ткани в виде альтерации, экссудации и пролиферации. В этот, по преимуществу местный процесс, в той или иной степени вовлекается весь организм и прежде всего такие системы, как иммунная, эндокринная и нервная. Внешние признаки воспаления известны очень давно. Они сформулированы в знаменитой пентаде Цельса — Галена. Это *припухлость* (tumor), *краснота* (rubor), *жар* (calor), *боль* (dolor) и *нарушение функции* (functio laesa). Хотя эти симптомы известны уже более 2000 лет, они не утратили своего значения и сегодня; со временем менялось только их объяснение (Зайко Н.Н. (ред.), 1985).

Как и всякий патологический процесс, **воспаление по своей сущности процесс противоречивый**. В нем сочетаются и мобилизация защитных сил организма, и явления повреждения («поломка»). Организм защищается от воздействия чуждых и вредных ему факторов путем отграничения воспалительного очага от всего организма. В очаге воспаления создаются неблагоприятные условия для жизни микроорганизмов. В этом отношении главную роль играют фагоциты и специфические антитела, а также ферменты и основные белки (Зайко Н.Н. (ред.), 1985).

Однако все вышеизложенное отражает только одну (положительную) сторону воспаления. Вторая, противоположная, заключается в том, что воспаление всегда несет в себе элемент разрушения. Борьба с «агрессором» в зоне воспаления неизбежно сочетается с гибелью собственных клеток. И.И. Мечников писал: «Целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть еще приспособление, достигшее совершенства» (Зайко Н.Н. (ред.), 1985). А по меткому выражению M.R. Ross и M. Cho (2005), **воспаление — это обоюдоострый меч природы**.

Представление о воспалении как о патологическом процессе, в котором «защитительное» и «собственно патологическое» находятся в единстве и борьбе, со-

ответствует действительности и дает врачу руководство к действию (Зайко Н.Н. (ред.), 1985).

Ведущее место в фармакотерапии многих воспалительных заболеваний занимают **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**, которые вот уже более 100 лет активно применяют в клинической практике. Так, регулярно принимает НПВП около 20% населения нашей планеты; ежедневно какие-либо НПВП принимают 40 млн человек, причем 1/3 из них вопрос об их приеме решает самостоятельно (Швец Н.И., Бенца Т.М., 2002; Викторов А.П., 2003).

Однако прием НПВП также характеризуется высокой частотой возникновения побочных реакций, наиболее значимые из которых — со стороны желудочно-кишечного тракта: **НПВП-гастропатия, или гастроинтестинальная токсичность**. Эти осложнения терапии ацетилсалициловой кислотой и НПВП (гастродуоденальные эрозии, пептические язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и такие их осложнения, как кровотечение, перфорация, обструкция выходного отдела желудка, смерть) относятся к наиболее распространенным в развитых странах ятрогенным патологиям и являются серьезной проблемой здравоохранения (Швец Н.И., Бенца Т.М., 2002; 2004). По мнению G. Singh (1998), единственным способом снизить риск НПВП-гастропатии является ограничение применения НПВП.

Непрекращающийся процесс поиска более безопасных НПВП привел к появлению специфических ингибиторов 2-го изофермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) — **коксибов**. Однако препараты этого класса не стали «волшебными пулями» из-за серьезных побочных эффектов другого рода — инфаркт миокарда, инсульт (Romanovsky A. et al., 2005).

Описанные выше данные свидетельствуют о том, что необходимость разработки и внедрения в клиническую практику эффективных и безопасных противовоспалительных средств не утратила актуальности.

ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

В качестве альтернативы традиционным подходам к лечению воспалительных заболеваний различной этиологии достаточно широкое применение в последние десятилетия находит энзимотерапия.

Энзимы, или ферменты, — это биологические катализаторы белковой природы, которые избирательно и направленно ускоряют в организме химические

превращения, составляющие обмен веществ. В настоящее время известно около 3000 ферментов, выделенных в чистом виде, у которых расшифрованы первичная структура и пространственная организация, а также изучено строение специфических участков в их молекуле — активных центров, непосредственно задействованных в процессе биокатализа (Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.), 2000).

Учение о ферментах — *энзимология* — в настоящее время превратилось в бурно развивающуюся область науки с различными разделами, имеющими самостоятельное значение. Важнейшей областью применения ферментов является медицина. **Медицинская энзимология** включает следующие разделы (Березов Т.Т., 1996; Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.), 2000):

- **энзимодиагностика** — исследование ферментов в биологических жидкостях и тканях с диагностической и прогностической целью;
- **энзимопатология** — использование ферментов для изучения патогенеза ряда заболеваний;
- **энзимотерапия** — лечебное применение ферментов, их активаторов и ингибиторов.

Для клиницистов особый интерес представляют вопросы применения очищенных ферментов, коферментов и антиферментных препаратов с терапевтической целью (**энзимотерапия**). Среди них наибольшее распространение получили гидролитические ферменты, особенно белокрасщепляющие (**протеолитические**). Последние, составляя систему протеолиза, играют существенную роль в таких важнейших биологических процессах, как обмен белков, свертывание крови, фибринолиз, иммунные реакции, регуляция артериального давления, процессы дифференциации и метаболизма соединительной ткани и др. (Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.), 2000).

Ферменты выполняют важные защитные функции, обезвреживая как экзогенные (поступающие из внешней среды), так и эндогенные (образующиеся в самом организме) токсические вещества; последние подвергаются под действием ферментов различным реакциям окисления, восстановления и, наконец, распада на продукты, теряющие свои токсические свойства (Березов Т.Т., 1996).

В Украине в 1960-е годы впервые были созданы лекарственные препараты на основе ферментов животного происхождения — трипсин, α -химотрипсин и другие — для местного и парентерального применения (Веремеенко К.Н., 1959; 1967; 1971). После разностороннего изучения лечебных свойств они нашли широкое применение в медицинской практике в качестве *некролитических*, *муколитических* и *противовоспалительных* средств (Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.), 2000).

Энзимотерапия основана на пероральном применении препаратов гидролитических ферментов преимущественно *протеолитического* действия животного (трипсин, химотрипсин), растительного (папаин, бромелаин) и микробного происхождения и предусматривает системное влияние энзимов на целый ряд как физиологических, так и патологических процессов. Для энзимотерапии

используют как *полиэнзимные*, так и *моноэнзимные* лекарственные средства. Существенно, что при пероральном приеме протеолитических препаратов отсутствуют побочные эффекты, характерные для парентерального применения даже высокоочищенных кристаллических препаратов протеиназ (трипсина, α -химотрипсина). Минимизируется вероятность возникновения тромбозов, аллергических реакций и т.д. Препараты для энзимотерпии выпускают в форме драже или таблеток, *покрытых специальной оболочкой*, предохраняющей энзимы от инактивирующего действия желудочного сока (Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.), 2000).

«ЧУДЕСНЫЙ ФЕРМЕНТ»

Более 25 лет в странах Европы и Азии (Германия, Япония и др.) в клинической практике используют противовоспалительные свойства серрапептазы (сerrатиопептидазы) — протеолитического фермента естественного происхождения. В природе серрапептаза образуется в кишечнике тутового шелкопряда. Этот фермент участвует в пищеварении, а также используется шелкопрядом для растворения кокона.

Д-р Hans Alfred Nieper (1928–1998) — немецкий врач, широко применявший серрапептазу в своей практике, называл этот фермент «чудесным». А Роберт Редферн, автор наиболее полной к настоящему времени монографии о серрапептазе (Redfern R., 2006), считает его вторым подарком тутового шелкопряда человечеству.

На фармацевтическом рынке Украины серрапептаза представлена, в частности, препаратом Серрата производства компании «Kusum Healthcare» (Индия). Препарат выпускают в таблетках по 10 мг, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Основные фармакологические свойства и информация по применению серрапептазы представлены ниже (Компендиум 2007 — лекарственные препараты, 2007).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРРАПЕПТАЗЫ

Фармакологические свойства

Серрапептаза — протеолитический фермент, выделенный из непатогенной кишечной бактерии *Serratia E15*. Оказывает фибринолитическое, противовоспалительное и противоотечное действие. Помимо уменьшения воспалительного процесса, серрапептаза уменьшает выраженность боли посредством снижения высвобождения болевых аминов из воспаленных тканей.

Серрапептаза связывается в соотношении 1:1 с α_2 -макроглобулином крови, который маскирует ее антигенность, но сохраняет ее ферментативную активность. Серрапептаза медленно переходит в эксудат в очаге воспаления и постепенно ее уровень в крови снижается. Посредством гидролиза брадикинина, гистамина и серотонина серрапептаза непосредственно уменьшает дилатацию капилляров и контролирует их проницаемость. Серрапептаза блокирует ингибиторы плазмينا, содействуя тем самым его фибринолитической активности.

При приеме внутрь абсорбируется в кишечнике, в незначительном количестве определяется в моче.

Показания

Хирургия: спортивные травмы, растяжения, разрывы связок, переломы и вывихи. Препарат оказывает противовоспалительное действие и содействует репаративным процессам. Уменьшает постоперационный отек тканей, а также применяется в случае угрозы отторжения трансплантата.

Пластическая хирургия: уменьшает послеоперационные отеки и восстанавливает микроциркуляцию в месте отторжения трансплантата.

Заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: уменьшает вязкость мокроты в придаточных пазухах носа, полости среднего уха, содействует лучшему проникновению антибиотиков в очаги воспаления.

Дерматология: применяют при острых воспалительных дерматозах.

Акушерство и гинекология: препарат содействует рассасыванию гематом, улучшает опорожнение молочных желез.

Применение: внутрь взрослым назначают по 5–10 мг 3 раза в сутки вне приема пищи (за 1–2 ч до еды или через 2 ч после еды). Длительность лечения зависит от характера патологического процесса и достигнутого эффекта.

Противопоказания: повышенная чувствительность к серрапептазе.

Побочные эффекты: возможны анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея. Крайне редко — носовое кровотечение или выделение мокроты с примесью крови.

Особые указания: поскольку серрапептаза влияет на свертываемость крови, необходима осторожность при назначении серрапептазы пациентам с угрозой кровотечения, а также пациентам, принимающим антикоагулянты.

С особой осторожностью назначают больным с тяжелыми заболеваниями печени и/или почек. Опыт применения у детей отсутствует.

Взаимодействия: серрапептаза повышает эффективность антикоагулянтов, что необходимо учитывать при их сочетанном применении.

Передозировка: проявляется усилением побочных эффектов. Лечение симптоматическое.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ СЕРРАПЕПТАЗЫ

В данном разделе освещены основные результаты экспериментальных и клинических исследований с применением противовоспалительного ферментного препарата серрапептаза, с акцентом на данных рандомизированных клинических испытаний.

Послеоперационный отек и боль

Эффекты серрапептазы в отношении послеоперационного отека и боли были изучены в ряде клинических испытаний. Так, M. Tachibana и соавторами (1984) проведено мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке клинической эффективности противовоспалительного фермента серрапептазы у 174 пациентов *после опера-*

ции анротомии по Колдуэллу — Люку (Caldwell — Luc) в связи с хронической эмпиемой [верхнечелюстной пазухи — *прим. ред.*]. 88 пациентов получали 10 мг серрапептазы 3 раза в сутки до операции, однократно в ночь после операции и 3 раза в сутки в течение 5 дней после операции; другие 86 пациентов получали плацебо. В качестве параметра ответа на лечение использовали изменение величины послеоперационного отека щеки. У пациентов, получавших серрапептазу, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, выраженность отека была значительно меньшей в каждой точке наблюдения вплоть до 5-го дня после операции ($p < 0,01 - 0,05$). В группе серрапептазы значительно меньшим в каждой точке послеоперационного наблюдения был и показатель максимальной величины отека. Побочных эффектов при применении ферментного препарата не зарегистрировано.

В рамках рандомизированного проспективного исследования P.M. Esch и соавторы (1989), используя количественную стандартизированную методику, изучили эффективность препарата у 66 пациентов, которым было выполнено *хирургическое вмешательство по поводу свежего разрыва латеральной связки голеностопного сустава в результате супинационной травмы*. У пациентов, получавших серрапептазу, на 3-й день после операции исследователи зарегистрировали уменьшение отека щиколотки на 50%, тогда как в двух группах сравнения (где в качестве терапевтических вмешательств использовали поднятое положение ноги и постельный режим с прикладыванием льда или без такового) редукции отека к этому времени не отмечали (разница была статистически значимой; $p = 0,013$). Уменьшение отека, как правило, сопровождалось уменьшением выраженности болевого синдрома, в связи с чем пациенты, получавшие серрапептазу, быстрее избавлялись от боли по сравнению с пациентами контрольных групп. Основываясь на полученных результатах, авторы заключают, что серрапептаза является эффективным препаратом для уменьшения послеоперационного отека и превосходит классические консервативные подходы, в частности прикладывание льда.

Положительные эффекты применения серрапептазы отмечены и специалистами другой области медицины — хирургической стоматологии. Так, эффективность применения серрапептазы для уменьшения отека мягких тканей *после хирургического удаления четырех третьих моляров* была верифицирована H.A. Merten и соавторами (1991) с помощью оптоэлектронного измерительного прибора.

С целью изучения способности серрапептазы уменьшать отек, боль и тризм *после операции экстракции третьих моляров нижней челюсти* T.H. Al-Khateeb и Y. Nusair (2008) провели проспективное интраиндивидуальное рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с участием 24 практически здоровых лиц. Зубы удалял один и тот же хирург за 2 сеанса. Во время каждого сеанса под местной анестезией удаляли один третий моляр. Все пациенты в таблетированной форме получали 5 мг серрапептазы или плацебо в комбинации с 1000 мг парацетамола во время 1-й или 2-й опе-

рации в соответствии со схемой рандомизации. Толщину щеки, интенсивность боли и расстояние между резцами измеряли до операции, а также на 1-е; 2-е; 3-и и 7-е сутки после операции. Толщину щеки и наибольшее расстояние между резцами измеряли с помощью циркулей. Интенсивность боли оценивали клинически при помощи числовых шкал. В результате проведенного исследования установлено более выраженное ($p < 0,05$) уменьшение отека щеки и болевого синдрома на 2-е; 3-и и 7-е сутки после операции при приеме серрапептазы.

Синдром канала запястья

А. Panagariya и А.К. Sharma (1999) провели предварительную оценку эффективности применения серрапептазы у 20 пациентов (средний возраст — 43,9 года; соотношение мужчин и женщин — 1:2,33) с синдромом канала запястья (англ.: carpal tunnel syndrome/CTS). После исходных клинического и электрофизиологического исследований пациентам назначали серрапептазу по 10 мг 2 раза в сутки (с начальным коротким курсом нимесулида). Через 6 нед лечения в 65% случаев отмечено значительное клиническое улучшение состояния, которое также сопровождалось улучшением электрофизиологических параметров. Рецидив заболевания отмечали в 4 случаях. Существенные побочные эффекты не зарегистрированы. Авторы считают, что применение серрапептазы может быть полезным альтернативным методом консервативного лечения синдрома канала запястья и ратуют за проведение более крупных клинических испытаний препарата у этой категории пациентов.

ЛОР-патология

В ряде исследований установлена способность серрапептазы изменять реологические свойства носовой слизи у пациентов с хроническим синуситом (Majima Y. et al., 1988; Majima Y. et al., 1990). Так, после приема препарата внутрь в дозе 30 мг/сут в течение 4 нед зарегистрировано статистически значимое уменьшение вязкости носовой слизи (Majima Y. et al., 1988).

Эффективность и переносимость серрапептазы при лечении пациентов с острыми или хроническими заболеваниями уха, носа и горла изучена А. Mazzone и соавторами (1990) в рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. В клиническом испытании приняли участие 193 пациента (96 — мужского пола и 97 — женского) в возрасте от 12 до 77 лет. Продолжительность вмешательств составляла 7–8 дней. Активный препарат или плацебо назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки. У пациентов, принимавших серрапептазу, значительный регресс симптомов наблюдали уже на 3–4-й день лечения. Через 7–8 дней существенное улучшение состояния отмечено у пациентов обеих групп, однако в группе серрапептазы ответ на лечение был более выраженным. Статистический анализ подтвердил большую эффективность серрапептазы и более быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме препарата по сравнению с плацебо в отношении всех тестируемых симп-

томов. У всех участников исследования отмечена очень хорошая переносимость лечения, сопоставимая в обеих группах. Таким образом, результаты проведенного клинического испытания подтверждают противовоспалительное, противоотечное и фибринолитическое действие серрапептазы и быстрый терапевтический эффект препарата при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.

Заболевания дыхательных путей

Способность серрапептазы разжижать мокроту и оказывать отхаркивающее действие были продемонстрированы как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

Так, Y. Kasé и соавторы (1982) в экспериментальной модели бронхита у кроликов подтвердили муколитическую (экспекторантную) активность серрапептазы, которая верифицировалась способностью ферментного препарата значимо снижать вязкость мокроты (и содержание в ней твердого компонента), а также увеличивать количество отделяемой мокроты.

А результаты перорального применения серрапептазы у пациентов с хронической бронхолегочной патологией позволили S. Shimura и соавторам (1983) сделать вывод о том, что *серрапептаза оказывает клинически значимое муколитическое (экспекторантное) действие* в результате прямого влияния на молекулярную структуру мокроты — разрушения связей между ее элементами.

S. Nakamura и соавторы (2003) отмечают, что серрапептазу широко применяют в клинической практике в Японии. С целью изучения влияния серрапептазы на реологические свойства мокроты и терапевтическую эффективность препарата у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей авторы провели открытое контролируемое исследование. Участники исследования были рандомизированы на две группы: пациенты 1-й группы ($n=15$) перорально принимали серрапептазу в дозе 30 мг/сут в течение 4 нед; пациентам 2-й группы ($n=14$) препарат не назначали. Исследовали образцы мокроты, собранной пациентами примерно в 4 часа утра в день начала исследования и спустя 4 нед лечения. Путем взвешивания измеряли количество мокроты. Часть каждого образца мокроты взвешивали, затем полностью высушивали и взвешивали повторно. Определяли процентное содержание твердой части, вязкость и эластичность мокроты, а также индекс мукоцилиарного транспорта. Также готовили мазки мокроты для подсчета количества нейтрофильных гранулоцитов. Симптомы заболевания оценивали при помощи опросников с визуальной аналоговой шкалой. Спустя 4 нед лечения серрапептазой отмечено значительное уменьшение количества выделяемой утром мокроты, процентного содержания в ней твердого компонента, ее вязкости и эластичности, количества нейтрофильных гранулоцитов в мокроте, а также частоты кашля и отхаркивания. Индекс мукоцилиарного транспорта в среднем увеличился с $13,3 \pm 1,8$ до $24,4 \pm 2,5$ ($p=0,0103$). По мнению авторов исследования, серрапептаза может оказывать *положительное влияние на мукоцилиарный клиренс* у пациентов с хрониче-

скими заболеваниями дыхательных путей посредством уменьшения количества нейтрофильных гранулоцитов в мокроте и изменения ее реологических свойств — вязкости и эластичности.

Лактостаз

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании W.H. Kee и соавторы (1989) исследовали эффективность и безопасность серрапептазы при лечении 70 женщин с нагруданием молочных желез (breast engorgement) [в период лактации — прим. ред.]. Тяжесть каждого из симптомов и признаков оценивали до начала лечения, а затем — ежедневно в течение 3 дней. Установлена более высокая терапевтическая эффективность серрапептазы по сравнению с плацебо в отношении болезненности, набухания и уплотнения молочных желез: улучшение было оценено «от умеренного до значительного» у 85,7% пациенток, получавших ферментный препарат, и лишь у 60,0% пациенток группы плацебо; «значительное» улучшение отмечено у 22,9% пациенток группы активного лечения и у 2,9% — плацебо (выявленные различия были статистически достоверными; $p < 0,05$). Побочных реакций на лекарственный препарат не отмечали. Авторы делают вывод о безопасности и эффективности применения энзимотерапии с применением серрапептазы у этой категории пациенток.

Другие эффекты и области терапевтического применения

Антибиотикотерапия занимает одно из ключевых позиций в терапии воспалительных заболеваний. В этой связи чрезвычайно важным представляется установленная **способность серрапептазы улучшать проникновение антибиотиков в очаг воспаления.**

У 8 пациентов с костно-суставными инфекциями Н. Okumura и соавторы (1977) описали повышение концентрации антибиотика (сульбенициллин) в экссудате при сочетанном применении серрапептазы в дозе 30 мг/сут в течение 6 дней.

Н. Aratani и соавторы (1980) изучали концентрацию антибиотиков в тканях полости рта и влияние на него серрапептазы при экспериментальной стафилококковой инфекции десны у крыс. После предварительного введения серрапептазы концентрация антибиотиков в деснах животных значительно возрастала, особенно в области инфицированной десны (очаге воспаления) соответственно в 8,5 и 2,5 раза при применении циклациллина, в 5,7 и 2,2 раза — ампициллина, в 1,1 и 1,7 раза — цефалексина, в 2,2 и 3,1 раза — миноциклина.

Увеличение проникновения антибиотика (цефотиама) в ткани легкого при сочетанном применении серрапептазы отмечали также А. Коуата и соавторы (1986) при наблюдении 35 пациентов, которым выполняли торакотомию по поводу рака легкого.

Среди различных механизмов формирования бактериальной резистентности к антимикробным средствам одним из наиболее распространенных является образование бактериями биологической пленки. Такой механизм является частой причиной неэффективности лечения инфекций, развива-

ющихся при использовании различных протезных устройств (например контактные линзы и эндоокулярные устройства, а также катетеры и др.). L. Selan и соавторами (1993) в результате использования различных методов исследования (чувствительность к антибиотикам на различных культурах, динамика колонизации 10 образующих биологическую оболочку изолятов, биолюминисценция, электронная микроскопия) была продемонстрирована способность серрапептазы в значительной степени усиливать активность антибиотиков (офлоксацин) и ингибировать образование биологических пленок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение обзора опубликованных в мировой литературе исследований с применением серрапептазы хочется отметить следующее. Несмотря на значительный (более 25 лет) опыт терапевтического использования противовоспалительных свойств этого природного протеолитического фермента, интерес к изучению его эффектов не ослабевает. Об этом свидетельствует появление новых публикаций, в частности относительно разработки новых форм выпуска препарата (KV S. et al., 2008), доставочных устройств для перорального (Rawat M. et al., 2008a, b) и топического применения в сочетании с антибиотиками (Maheshwari M. et al., 2006), а также комбинированных, НПВП + серрапептаза, препаратов (Pant K.K. et al., 2008). Все это свидетельствует о том, что в ближайшем будущем можно ожидать усиления доказательной базы как относительно уже определенных, так и новых областей терапевтического применения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Березов Т.Т.** (1996) Применение ферментов в медицине. Соросовский образоват. журн., 3: 23–27 (http://window.edu.ru/window_catalog/files/r20326/9603_023.pdf).
- Веремеенко К.Н.** (1959) Протеолитические ферменты в медицине. Врачеб. дело, 12: 1269–1275.
- Веремеенко К.Н.** (1967) Протеолитические ферменты поджелудочной железы и их применение в клинике. Здоров'я, Киев, 160 с.
- Веремеенко К.Н.** (1971) Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. Здоров'я, Киев, 216 с.
- Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. (ред.)** (2000) Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. Морион, Киев, 320 с.
- Викторов А.П.** (2003) Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? Укр. мед. часопис, 1(33): 79–89 (<http://www.umj.com.ua/archive/33/658.html>; http://www.umj.com.ua/archive/33/pdf/658_rus.pdf).
- Зайко Н.Н. (ред.)** (1985) Патологическая физиология. Вища школа, Киев, с. 192–211.
- Компендиум 2007 — лекарственные препараты** (2007) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). Морион, Киев, 2270 с. (с. С-208).
- Швец Н.И., Бенца Т.М.** (2002) Осложнения со стороны пищеварительного тракта, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 1. Эпидемиология, механизмы развития, оценка гастроинтестинального риска, значение *Helicobacter pylori*. Укр. мед. часопис, 6(32): 46–51 (<http://www.umj.com.ua/archive/32/676.html>; http://www.umj.com.ua/archive/32/pdf/676_rus.pdf).
- Швец Н.И., Бенца Т.М.** (2004) Осложнения со стороны пищеварительного тракта, обусловленные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. Снижение риска развития и лече-

ние гастропатий. Укр. мед. часопис, 5(43): 75–83 (<http://www.umj.com.ua/archive/43/414.html>; http://www.umj.com.ua/archive/43/pdf/414_rus.pdf).

Al-Khateeb T.H., Nusair Y. (2008) Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 37(3): 264–268.

Aratani H., Tateishi H., Negita S. (1980) Studies on the distributions of antibiotics in the oral tissues: Experimental staphylococcal infection in rats, and effect of serratiopeptidase on the distributions of antibiotics. *Jpn. J. Antibiot.*, 33(5): 623–635.

Esch P.M., Gerngross H., Fabian A. (1989) Reduction of postoperative swelling. Objective measurement of swelling of the upper ankle joint in treatment with serrapeptase – a prospective study. *Fortschr. Med.*, 107(4): 67–68, 71–72.

Kasé Y., Seo H., Oyama Y., Sakata M., Tomoda K., Takahama K., Hitoshi T., Okano Y., Miyata T. (1982) A new method for evaluating mucolytic expectorant activity and its application. II. Application to two proteolytic enzymes, serratiopeptidase and seaprose. *Arzneimittelforschung*, 32(4): 374–378.

Kee W.H., Tan S.L., Lee V., Salmon Y.M. (1989) The treatment of breast engorgement with Serrapeptase (Danzen): a randomised double-blind controlled trial. *Singapore Med. J.*, 30(1): 48–54.

Koyama A., Mori J., Tokuda H., Waku M., Anno H., Katayama T., Murakami K., Komatsu H., Hirata M., Arai T., et al. (1986) Augmentation by serrapeptase of tissue permeation by cefotiam. *Jpn. J. Antibiot.*, 39(3): 761–771.

KV S., Devi G.S., Mathew S.T. (2008) Liposomal formulations of serratiopeptidase: in vitro studies using PAMPA and Caco-2 models. *Mol. Pharm.*, 5(1): 92–97.

Maheshwari M., Miglani G., Mali A., Paradkar A., Yamamura S., Kadam S. (2006) Development of tetracycline-serratiopeptidase-containing periodontal gel: formulation and preliminary clinical study. *AAPS PharmSciTech.*, 7(3): 76.

Majima Y., Hirata K., Takeuchi K., Hattori M., Sakakura Y. (1990) Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141(1): 79–83.

Majima Y., Inagaki M., Hirata K., Takeuchi K., Morishita A., Sakakura Y. (1988) The effect of an orally administered proteolytic enzyme on the elasticity and viscosity of nasal mucus. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 244(6): 355–359.

Mazzone A., Catalani M., Costanzo M., Drusian A., Mandoli A., Russo S., Guarini E., Vesperini G. (1990) Evaluation of Serratia peptidase in acute or chronic inflammation of otorhinolaryngology pathology: a multicentre, double-blind, randomized trial versus placebo. *J. Int. Med. Res.*, 18(5): 379–388.

Merten H.A., Müller K., Drubel F., Halling F. (1991) Volumetric verification of edema protection with Serrapeptase after third molar osteotomy. *Dtsch. Z. Mund. Kiefer Gesichtschir.*, 15(4): 302–305.

Nakamura S., Hashimoto Y., Mikami M., Yamanaka E., Soma T., Hino M., Azuma A., Kudoh S. (2003) Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease. *Respirology*, 8(3): 316–320.

Okumura H., Watanabe R., Kotoura Y., Nakane Y., Tangiku O. (1977) Effects of a proteolytic-enzyme preparation used concomitantly with an antibiotic in osteoarticular infections. *Jpn. J. Antibiot.*, 30(3): 223–227.

Panagariya A., Sharma A.K. (1999) A preliminary trial of serratiopeptidase in patients with carpal tunnel syndrome. *J. Assoc. Physicians India*, 47(12): 1170–1172.

Pant K.K., Das V., Grawal S.P., Singh A., Khattri S., Nath R., Nischal A., Dabholkar P. (2008) PARFLEX – a very useful drug for management of surgical pain. *J. Indian Med. Assoc.*, 106(6): 409–411.

Rawat M., Saraf S. Reader (2008a) Formulation optimization of double emulsification method for preparation of enzyme-loaded Eudragit S100 microspheres. *J. Microencapsul.*, Aug. 4: 1–9 [Epub ahead of print].

Rawat M., Singh D., Saraf S., Saraf S. (2008b) Development and in vitro evaluation of alginate gel-encapsulated, chitosan-coated ceramic nanocores for oral delivery of enzyme. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 34(2): 181–188.

Redfern R. (2006) The Miracle Enzyme Is Serrapeptase. Naturally Healthy Publications, 156 p.

Romanovsky A., Almeida M.C., Aronoff D.M., Ivanov A.I., Konsman J.P., Steiner A.A., Turek V.F. (2005) Fever and

hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front. Biosci.*, 10: 2193–216.

Ross M.R., Cho M. (2005) Serratiopeptidase. The Miracle Enzyme. Available at: <http://www.purebodiesolutions.com/Merchant2/graphics/00000001/PDF/serratiopeptidase.pdf>.

Selan L., Berlutti F., Passariello C., Comodi-Ballanti M.R., Thaller M.C. (1993) Proteolytic enzymes: a new treatment strategy for prosthetic infections? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37(12): 2618–2621 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=8109925>; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=192756&blobtype=pdf>).

Shimura S., Okubo T., Maeda S., Aoki T., Tomioka M., Shindo Y., Takishima T., Umeya K. (1983) Effect of expectorants on relaxation behavior of sputum viscoelasticity in vivo. *Biorheology*, 20(5): 677–683.

Singh G. (1998) Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am. J. Med.*, 105(1B): 31S–38S.

Tachibana M., Mizukoshi O., Harada Y., Kawamoto K., Nakai Y. (1984) A multi-centre, double-blind study of serrapeptase versus placebo in post-antrotomy buccal swelling. *Pharmatherapeutica*, 3(8): 526–530.

ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. СЕРРАПЕПТАЗА

Підготовлено редакцією журналу
«Український медичний часопис»

Резюме. В оглядовій статті наведені загальні відомості про альтернативний напрямок у лікуванні запальних захворювань – ензимотерапію. Висвітлені основні результати експериментальних і клінічних досліджень, включаючи рандомізовані контрольовані випробування, із застосуванням протизапального ферментного препарату серрапептаза.

Ключові слова: запалення, біль, ензимотерапія, серрапептаза, серратіопептидаза, Серрата.

ENZYME THERAPY FOR INFLAMMATORY DISEASES. SERRAPEPTASE

Prepared by the editorial staff
of the Ukrainian Medical Journal

Summary. Review article represents common data on an alternative direction in treatment of inflammatory diseases – enzyme therapy. Main results of experimental and clinical studies, including randomized clinical trials, with application of an anti-inflammatory enzymatic preparation serrapeptase are given.

Key words: inflammation, pain, enzyme therapy, serrapeptase, serratiopeptidase, Serrata. □

Статья подготовлена с использованием материалов, предоставленных компанией «Гледфарм ЛТД».

За дополнительной інформацією обращайтесь в компанію «Гледфарм ЛТД» по адресу: 01133, Киев, ул. Щорса, 18, корп. 2, 4-й этаж
Тел.: (044) 531-95-32 (многокопальный), факс: (044) 522-90-46
E-mail: info@gladpharm.com
<http://www.gladpharm.com>