

Serratiopeptidáza a její uplatnění v léčbě některých onemocnění

Doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc.

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,

PharmDr. Lucie Kotlářová

Edukafarm, Praha

Dr. Antonio Scialpi

pediatr, Itálie

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

3. lékařská fakulta, UK Praha

MUDr. Hana Jarošová, Ph.D.

Inpharm Clinic, Jesenice

V terapii některých humánních onemocnění našlo uplatnění několik enzymů ze živočišných orgánů, bakterií nebo rostlin. Jsou to např. pankreatické enzymy, lipázy, kolagenáza, hyaluronidáza, streptokináza, urokináza nebo z rostlin pocházející bromelain a papain.¹ Jedním z živočišných enzymů s prospěšnými účinky využitelnými v humánní medicíně je serratiopeptidáza.

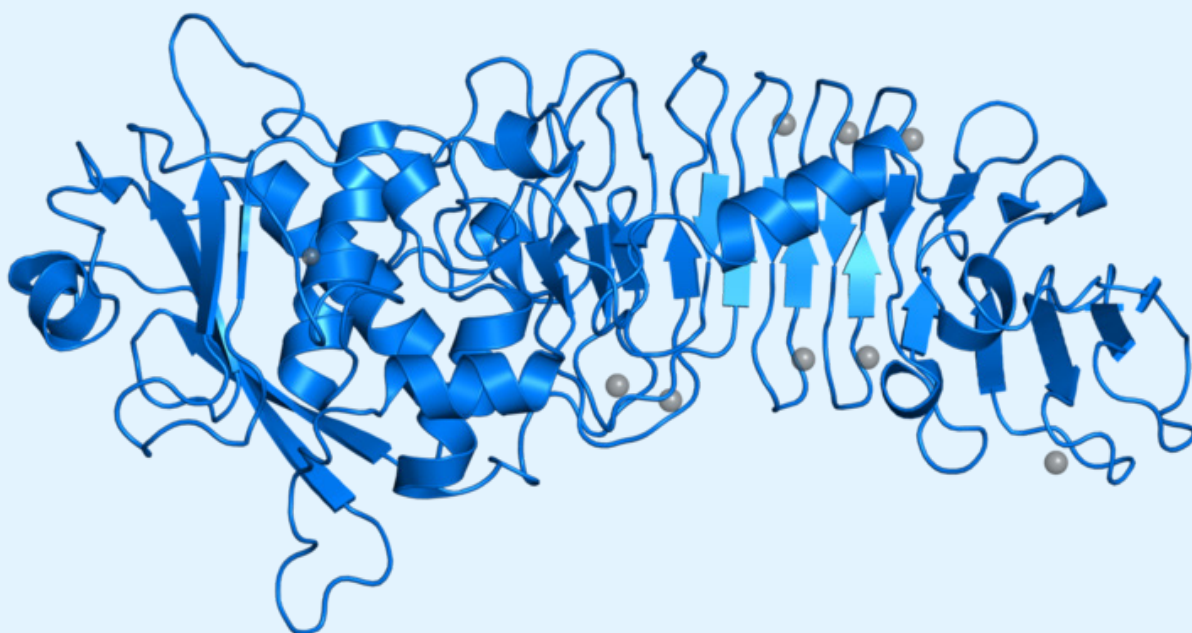
Charakteristika serratiopeptidázy

Serratiopeptidáza (SP), označovaná také jako serapeptáza, serralsin, je proteolytický enzym (proteáza), původně objevený v enterobakteriích ve střevech housenek bource morušového, *Bombyx mori*. Jejím

proteolytickým působením se rozruší kokon a housenka se uvolní. Pro terapeutické využití se vyrábí produkcí nepatogenní enterobakterie *Serratia marcescens* (E-15).² Připravena byla také ze *Serratia* sp. ZF03.3 SP má molekulovou hmotnost 45–60 kDa a skládá se ze 470 aminokyselin. Jedná se o metalloproteázu, s ionty Zn^{2+} v molekule.⁴

Využití účinků SP, zejména její protizánětlivé, antiedematózní a analgetické působení, je známé od šedesátých let 20. století. V Asii a v evropských zemích se používá při léčení zánětlivých onemocnění, u bakteriálních infekcí a kardiovaskulárních obtížích a nachází uplatnění v různých medicínských oborech, v chirurgii, ortopedii, gynekologii, stomatologii, otorinolaryngologii.⁵ Maximální aktivita SP je při pH 9,0 a teplotě 40 °C. Kompletní inaktivace nastane zahřátím na 55 °C, po dobu 15 min.² Enzym se užívá perorálně. Citlivost na změny pH v zažívacím traktu se řeší pomocí enterosolventních tablet.⁶ Nejnovější přístup pro perorální aplikaci SP je využití aquasomů, trojvrstvých nanočásticových systémů, které se osvědčily při podávání i jiných peptidů a proteinů.⁷ Byla rovněž připravena SP enkapsulovaná do transfersomů, což umožní transdermální podání formou náplasti.⁸

Pro topickou aplikaci SP např. při zánětech jsou vyvíjeny vhodné gely a krémy s žádoucími farmakodynamickými parametry.⁹ Pro zlepšení antiflogistické aktivity byly připraveny alginátové filmy se SE a metronidazolem.⁶ Byly rovněž formulovány nanočástice s chitosanem, což vedlo k prodloužení protizánětlivé aktivity.¹⁰ Po perorálním podání experimentálním zvířatům se SP vstřebává ze střeva do krevního oběhu, kde se nachází v enzymaticky aktivním stavu.¹¹ Osud SP v organismu člověka ale zatím nebyl studován.



Dávka, která byla podávána v publikovaných klinických studiích, je 10–60 mg denně. Má se užívat na lačno nebo nejméně 2 h po jídle a po užití SP se doporučuje nejist půl hodiny až hodinu. Aktivita 10 mg SP je rovna 20 000 jednotek enzymatické aktivity.⁵

Z nežádoucích účinků SP se uvádí možnost výskytu alergické kožní reakce, žaludečních potíží a ovlivnění krevní srážlivosti.⁵ Pokud jde o interakce, byl zaznamenán případ výskytu Stevens-Johnsonova syndromu a epidermální nekrolýzy po podávání kombinace SP a diklofenaku.¹² Uvádí se riziko krvácení nebo tvorba modřin při podávání SP společně s warfarinem, clopidogrelem, kyselinou acetylsalicylovou a fytofarmaky s obsahem česneku, rybího oleje a zázvoru.

Protizánětlivý a analgetický účinek

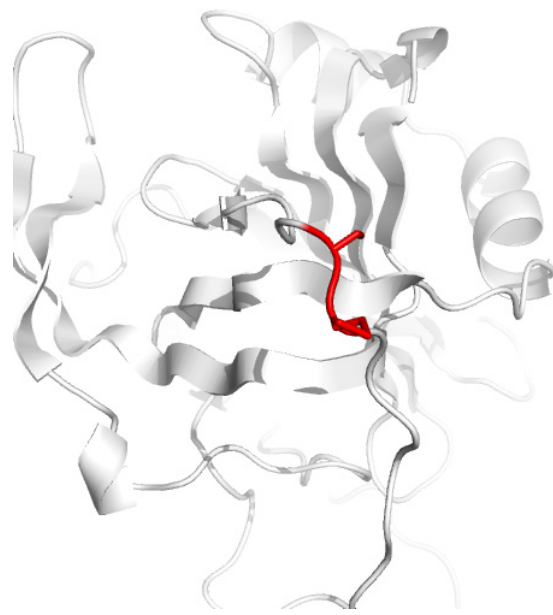
Protizánětlivý a analgetický účinek SP byl prokázán v několika studiích. Kritické zhodnocení klinických a preklinických studií zpracovali Bhagat S. a kol.⁵ Analgetického působení je dosaženo snížením množství tekutiny v tkáních, ztekucením a usnadněním odtoku, čímž se zmenšuje edém. Enzym odbourává okolní odumřelé tkáně, což vede k urychlení hojení.⁵ SP díky své proteolytické a fibrinolytické schopnosti ulehčuje rozpuštění fibrinového a proteinového exsudátu, spojeného se zánětlivým procesem, zlepšuje lokální cirkulaci a usnadňuje regeneraci sliznic postižených zánětem.¹³

Analgetický účinek SP je způsoben inhibováním uvolňování aminů, jako je např. bradykinin ze zánětlivé tkáně.¹³ Snížení otoku a bolestivosti bylo zaznamenáno u pacientů např. po operaci vazů v koleni, příznivý účinek byl zaznamenán při zánětu prsu, u postoperačního a traumatického otoku a dalších.⁵

Několik novějších studií bylo zaměřeno na účinky SP při mírnění obtíží po chirurgickém odstranění zubů. To je často spojeno s pooperační bolestivostí, otokem a trismem. Ve studii porovnávací účinek podání methylprednizonu nebo SP pacientům, jimž byla chirurgicky odstraněna třetí mandibulární stolička, bylo zjištěno, že SP (dávka 10 mg po 12 h) má sice slabší analgetickou aktivitu oproti methylprednizonu (4 mg po 8 h), ale je účinnějším protizánětlivým prostředkem a je vhodnějším k potlačení otoku a trismu. Proto se zdá, že kombinace obou léčiv by mohla být pro pacienty výhodnější.¹⁴ V další studii, srovnávací účinek SP 5 mg nebo placebo, podaných v kombinaci s paracetamolem 1000 mg po chirurgickém odstranění stoličky, bylo podáním SP docíleno signifikantního snížení otoku, bolestivosti po zákroku, ale nebyly pozorovány významné rozdíly mezi skupinami testovaných pacientů v měření incizní vzdálenosti v ráně po zákroku.¹⁵ I přesto, že ve studii randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované placebem, ve které byl porovnáván účinek SP, paracetamolu, ibuprofenu a betamethasonu na postoperační stavy po odstranění třetí stoličky, byly analgetické a antiflogistické účinky SP zaznamenány, nebyly však vyhodnoceny jako signifikantní.¹⁶ Jako součást kombinované terapie při implantaci zubů zvyšuje SP úspěšnost zákroku a podporuje hojení¹⁷, ve spojení např. s antibiotickou léčbou příznivě působí na několika úrovních.¹⁸

Chronické onemocnění dýchacích cest

Ověření účinku SP pomocí multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie na skupině pacientů trpících chronickým onemocněním ušním, nosním a krčním ukázalo, že podání SP (3x denně 10 mg) snižuje bolest, množství hnisavého sekretu, obtíže při polykání a mluvení, má protizánětlivou, antiedematózní a fibrinoly-



tickou aktivitu.¹³ U pacientů s chronickou sinusitidou bylo čtyřdenním podáváním SP (30 mg/den) docíleno snížení viskozity nosního hlenu, ale ne jeho elasticity.¹⁹ Randomizovaná, otevřená studie (s kontrolní skupinou bez léčby) ukázala, že 4týdenní podávání SP (30 mg/den) pacientům vedlo k významnému zlepšení hodnocených parametrů sputa (snížilo se množství po ránu, viskozita, elasticita, počet neutrofilů), významně poklesla frekvence kašle a expektorace.²⁰

Antibakteriální aktivita

SP může narušit schopnost *Staphylococcus aureus* tvořit biofilm a zabránit jeho pronikání do tkání²¹, rovněž může zabránit tvorbě biofilmů na povrchu protéz, katetrů a lékařských nástrojů.^{22,23} Ošetření pomocí SP by tak mohlo snížit nebezpečí infekcí při chirurgických implantačních zákrocích.²⁴ Mechanismus účinku je patrně složitější než jen proteázová aktivita²², uplatňuje se modulace specifických proteinů.²³ SP se tak může podílet na kombinované antibakteriální terapii.²⁵ SP také snižuje schopnost původce závažných alimentárních infekcí *Listeria monocytogenes* napadnout hostitelské buňky, protože redukuje některé povrchové proteiny, které fungují jako ligandy v interakci mezi bakterií a hostitelskou buňkou a může tak zabránit adhezi *L. monocytogenes* na střevní stěnu.²⁶

SP může podpořit i účinnost antibiotické léčby. Při souběžném podávání antibiotik serapeptáza zvyšuje účinnost terapie tím, že působí proti mikrobiálnímu biofilmu a ulehčuje tak průnik antibiotika k mikrobům.^{17,28}

Ostatní účinky, perspektivy léčebného využití

SP se jeví jako vhodný prostředek k rozpouštění trombů⁴ a aterosklerotických plaků⁵, což je výhodné u pacientů s aterosklerózou. Na základě výsledků získaných v experimentálním modelu Alzheimerovy nemoci, kdy byla podávána SP (a další proteolytický enzym nattokináza), dospěli autoři k názoru, že SP by se mohla uplatnit i v léčbě Alzheimerovy nemoci.²⁷

Závěr

Serratiopeptidáza (SP) je proteolytický enzym s protizánětlivými, antiedematózními, analgetickými a dalšími prospěšnými účinky,

využitelnými v humánní medicíně. Díky svým účinkům zvyšuje efektivitu antibiotické léčby. Používá se např. v terapii zánětlivých onemocnění, u bakteriálních infekcí a kardiovaskulárních onemocnění (rozpuštění trombů a aterosklerotických plaků) a její využití má perspektivy i v dalších medicínských oborech.

Literatura

- UmaMaheswari T., Hemalatha T., Sankaranarayanan P., Puvanakrishnan R.: Enzyme therapy. *Current Perspectives. Indian J Exp Biol* 2016; 54: 7-16.
- Miyata K., Maejima K., Tomoda K., Isono M.: Serratia protease. Part I. Purification and general properties of the enzyme. *Agr Biol Chem* 1970; 34: 310-318.
- Salarizadeh N., Hassania S., Noghabi K. A., Sajedi R. H.: Purification and characterization of 50 kDa extracellular metalloprotease from *Serratia* sp ZF03. *Iran J Biotechnol* 2014; 12: 18-27.
- Kotb E.: The biotechnological potential of fibrinolytic enzymes in the dissolution of endogenous blood thrombi. *Biotechnol Prog* 2014; 30: 656-672.
- Bhagat S., Agarwal M., Roy V.: Serratiopeptidase: A systematic review of the existing evidence. *Int J Surg* 2013; 11: 209-217.
- Rath G., Johal E. S., Goyal A. K.: Development of serratiopeptidase and metrodiazole based alginate microspheres for wound healing. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol* 2011; 39: 44-50.
- Umasharkar M. S., Sachdeva R. K., Gulati M.: Aquasomes: a promising carrier for peptides and protein delivery. *Nanomedicine: NMB* 2010; 6: 419-426.
- Shende P. K., Bakal R. L., Gaud R. S., Batheja K. N., Kawadiwale M. S.: Modulation of serratiopeptidase transdermal patch by lipid-based transfersomes. *J Adhes Sci Technol* 2015; 29: 2622-2633.
- Nirale M. N., Menon M. D.: Topical formulations of serratiopeptidase: Development and pharmacodynamic evaluation. *Indian J Pharm Sci* 2010; 72: 65-71.
- Mali N., Wavikar P., Vavia P.: Serratiopeptidase loaded chitosan nanoparticles by polyelectrolyte complexation: in vitro and in vivo evaluation. *AAPS Pharm-Sci Tech* 2015; 16: 59-66.
- Moriya N., Nakata M., Nakamura M., Takaoka M., Iwasa S., Kato K., Kakinuma A.: Intestinal-absorption of serrapeptase (STP) in rats. *Biotechnol Appl Biochem* 1994; 20:101-108.
- Moitra S., Sens S., Banerjee I., Das P., Tripathi S. K.: Diclofenac-serratiopeptidase combination induced Stevens-Johnson syndrome – a rare case report with review of literature. *Clin Diag Res* 2014; 8: 8-11.
- Mazzone A., Catalani M., Costanzo M., Drusian A., Mandoli A., Russo S., Guarini E., Vesperi G.: Evaluation of Serratia peptidase in acute or chronic inflammation of otorhinolaryngology pathology: a multicentre, double-blind, randomized trial versus placebo. *J Int Med Res* 1990; 18: 379-388.
- Chappi D., Suresh K. V., Patil M. R., Desai R., Tauro D. P., Bharani K. N., Parar M. I., Babaji H. V.: Comparison of clinical efficacy of methylprednisone and serratiopeptidase for reduction of postoperative sequela after lower third molar surgery. *J Clin Exp Dent* 2015; 1: 197-202.
- Al-Khateeb T. H., Nusair Y.: Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 264-268.
- Chopra D., Rehan H. S., Mehra P., Kakkar A. K.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38:350-355.
- Sannino G., Gigola P., Puttini M., Pera F., Passariello C.: Combination therapy including serratiopeptidase: improves outcomes of mechanical-antibiotic treatment of periimplantitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 825-831.
- Passariello C., Lucchese A., Pera F., Gigola P.: Clinical, microbiological and inflammatory evidence of the efficacy of combination therapy including serratiopeptidase in the treatment of periimplantitis. *Eur J Inflamm* 2012; 10: 463-472.
- Majima Y., Inagaki M., Hirata K., Takeuchi K., Morishita A., Sakakura Y.: The effect of an orally administered proteolytic enzyme on the elasticity and viscosity of nasal mucus. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 244:355-359.
- Nakamura S., Hashimoto Y., Mikami M., Yamanaka E., Soma T., Hino M., Azuma A., Kudoh S.: Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease. *Respirology* 2003; 8: 316-320.
- UmaMaheswari T., Hemalatha T., Sankaranarayanan P., Puvanakrishnan R.: Enzyme therapy. *Current Perspectives. Indian J Exp Biol* 2016; 54: 7-16.
- Selan L., Papa R., Tilotta M., Vrenna G., Carpentieri A., Amoresano A., Pucci P., Artini M.: Serratiopeptidase: a well known metalloprotease with a new non-proteolytic activity against *S. aureus* biofilm. *BMC Microbiol* 2015; 15: 207.
- Artini M., Scoarghi G. L., Papa R., Cellini A., Carpentieri A., Pucci P., Amoresano A., Gazzola S., Cocconcetti P. S., Selan L.: A new anti-infective strategy to reduce adhesion-mediated virulence in *Staphylococcus aureus* affecting surface proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 661-672.
- Mecikoglu M., Saygi B., Yildirim Y., Karadag-Saygi E., Ramadan S. S., Esemeli T.: The effect of proteolytic enzyme serratiopeptidase in the treatment of experimental implant-related infection. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88A: 1208-1214.
- Artini M., Papa R., Scoarghi G. L., Galano E., Barbato G., Pucci P., Selan L.: Comparison of the action of different proteases on virulence properties related to the staphylococcal surface. *J Appl Microbiol* 2013; 114: 266-277.
- Longhi C., Scroarughi G. L., Poggiali F., Cellini A., Carpentieri A., Seganti L., Pucci P., Amoresano A., Cocconcetti P. S., Artini M., Costerton J. W., Selan L.: Protease treatment affect both invasion ability and biofilm formation in *Listeria monocytogenes*. *Microb Pathog* 2008; 45:45-52.
- Fadi N. N., Ahmed H., H., Booles H., F., Sayed A. H.: Serrapeptase and nattokinase intervention for relieving Alzheimer's disease pathophysiology in rat model. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 721-735.
- Selan L., Berlutti F., Passariello C. et al. Proteolytic enzymes: a new treatment strategy for prosthetic infections? *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2618-2621.

inzerce

NEALERGENNÍ PROPOLIS E.P.I.D.

KOMBINOVANÝ
S PŘÍRODNÍMI
LÁTKAMI

PRO SPRÁVNOU
IMUNITU

● Šumivé tablety obsahují nealergenní propolis E.P.I.D.[®], enzym serrapeptázu, N-acetylcystein, šípek, harpagovník a vitamin C

● Pro děti od 12 let a dospělé

● Vhodné rozpustit 1–2 tablety denně

