

УДК 615.015.46:616.8-009.8

Н. СВИРИДОВА

/Інститут медичних та фармацевтичних наук

ПрВАТ ВНЗ «Міжрегіональна академія управління персоналом», Київ, Україна/

## Терапевтичний потенціал серратіопептидази при нейропатичному болю

### Резюме

Нейропатичний біль є хронічним станом, що пов'язаний із ушкодженням нервової системи та порушенням передачі больових імпульсів. Стандартні методи лікування часто забезпечують недостатній ефект, що зумовлює потребу в пошуку допоміжних засобів. Серратіопептидаза – протеолітичний фермент із вираженими протизапальними, протинабряковими та фібринолітичними властивостями, який застосовується при різних больових і запальних станах. Дослідження свідчать, що серратіопептидаза здатна знижувати рівень прозапальних медіаторів, поліпшувати мікроциркуляцію та сприяти зменшенню набряку, що є важливим для зменшення нейрозапалення – одного з ключових механізмів формування нейропатичного болю. Попри перспективність, доказова база щодо застосування серратіопептидази саме при нейропатичному болю залишається обмеженою, що потребує подальших клінічних досліджень для підтвердження ефективності та безпеки.

**Ключові слова:** серратіопептидаза, нейропатичний біль, нервова система

Нейропатичний біль визначається як нефізіологічне больове відчуття, спричинене пошкодженням нервової системи, що виникає спонтанно як реакція на подразник або призводить до незвичайних больових відчуттів, які присутні у пацієнтів із захворюваннями хребта та трапляються у 36–55 % хворих [1]. Біль може бути наслідком етіологічно різноманітних розладів, що вражають як периферичну, так і центральну нервову систему, проявляються метаболічними, судинними, нейродегенеративними або аутоімунними захворюваннями, травмами та ускладненнями нейроінфекцій [2].

Клінічна ідентифікація наявності зміненої ноцицептивної обробки болю для класифікації фенотипу є складною, оскільки не існує золотого стандарту для класифікації підвищених больових реакцій і не визначено стандартизованих інструментів діагностики [10]. У 2016 році, враховуючи актуальність проблеми, було запропоновано три фенотипи болю (ноцицептивний, нейропатичний та ноципластичний), оскільки актуальною є патогенетично орієнтована тактика лікування, яка впливає на запалення, фіброз, мікроциркуляцію, ексудацію та регенерацію нервових структур [3, 4, 9, 10]. Новий термін, який було введено на цьому етапі, – це ноципластичний біль, що виникає внаслідок зміненої ноцицепції, який, незважаючи на відсутність чітких доказів фактичного або загрозового пошкодження тканин, викликає активацію периферичних ноцицепторів або проявляється захворюванням чи ураженням соматосенсорної системи [5, 10].

Розрізнення фенотипів болю є складним для клініцистів, оскільки пацієнти можуть мати більше, ніж один фенотип болю (наприклад, змішаний), оскільки один фенотип (наприклад, нейропатичний) не виключає інший (наприклад, ноципластичний). Міжнародна група експертів з ноципластичного болю пропонує клінічне обґрунтування застосування клінічних критеріїв IASP 2021

року для визначення того, чи має пацієнт з ноципластичним болем нейропатичний та/або ноципластичний фенотипи болю. Ефективне розрізнення фенотипів болю є важливим, оскільки ноципластичний тип складніше лікувати, ніж інші фенотипи болю [9, 10], а втручання з високою ймовірністю успіху при нейропатичному болю можуть бути менш ефективними або навіть посилити симптоматику у пацієнтів з ноципластичним фенотипом болю [6, 7, 11].

У дослідженнях, що оцінюють частоту нейропатичного болю у пацієнтів із захворюваннями хребта [3], описано групи пацієнтів зі стенозом поперекового відділу хребта, в яких було діагностовано нейропатичний біль у 36 % випадків. Слід зазначити, що переважна більшість (90,7 %) пацієнтів мали як корінцевий біль, так і біль, пов'язаний з кульгавістю. В інших дослідженнях [4–6] представлена поширеність нейропатичного болю, що має високий кореляційний зв'язок із стенозом хребта та іншими захворюваннями, причинами розвитку яких є м'язово-компресійний та запальний механізми [6].

Сучасне розуміння патогенезу больового синдрому при болю у спині, особливо коли одночасно спостерігаються набряк, спазм та ноцицептивно-нейропатичні компоненти, включає аналіз первинних пошкоджуючих чинників. Больовий синдром найчастіше починається з механізму розвитку мікротравми або перевантаження: надмірне м'язове напруження (статична поза, підйом ваги); диско-зв'язкові мікропошкодження (фіброзне кільце, фасеткові суглоби); порушення мікроциркуляції в паравертебральних м'язах. Це призводить до локальної ішемії, вивільнення медіаторів запалення та активації ноцицепторів (C-волокон, A $\delta$ -волокон) [11, 12]. Набряк може бути пусковим фактором механічно-хімічної ноцицепції, оскільки у зоні мікротравми або перенапруження виникають набряк тканин через підвищену проникність судин (гістамін, брадікінін, простагландини) та фібринова ексудація зі стисненням мікросудин, здавленням нервових закінчень і рецепторів у фасції-

ях, зв'язках, м'язових перегородах. Таким чином формується механічний компонент болю, а медіатори запалення стимулюють ноцицептори [13, 17, 18].

Стандартна терапія (антиконвульсанти, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати, опіоїди) не завжди впливає на патогенетичний механізм м'язово-компресійного та фібро-інтерстиціального тиску, що актуалізує застосування міорелаксантів та ферментних препаратів (серратіопептидаза). Комбінація міорелаксантів і серратіопептидази при нейропатичному болю має патогенетичне обґрунтування та клінічний потенціал унаслідок впливу на м'язово-тонічний компонент і фібриноопосередковану компресію нервових структур із запальним каскадом (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Патогенез болю при поєднанні набряку та м'язового спазму має взаємозалежну природу: набряк механічно стискає тканини, викликаючи ноцицептивну активність, що запускає рефлекторний спазм; а спазм поглиблює ішемію й набряк, утворюючи самопідтримувальне коло болю. Рефлекторний м'язовий спазм, який активує спінальні сегментарні рефлекси, зменшує рухливість – виникає захисна іммобілізація; спазм здавлює судини, посилює ішемію і набряк – сприяє розвитку «порочного кола болю» [27]. Міорелаксанти при болю у спині діють шляхом гальмування патологічної активності мотонейронів у спинному мозку, зменшення рефлекторного м'язового спазму, покращення мікроциркуляції та розриву патогенетичного кола «біль – спазм – ішемія – біль». Завдяки цьому знижується м'язово-тонічна напруга, зменшується ноцицептивна імпульсація й запобігається хронізація болю. При розвитку нейропатичного болю, коли є «м'язовий спазм/тонус» та «набряк/запалення/фібринова продукція/зміни тканин» (наприклад, після травми зв'язок чи вивиху) – доцільне одночасне застосування ферменту для зменшення набряку/фібрину та міорелаксанта для розслаблення м'язового спазму, що може мати ефективність у лікуванні.

**Комбінована терапія міорелаксантами і серратіопептидазою при нейропатичному болю демонструє вищу клінічну ефективність щодо зменшення вираженості болю, алодинії, частоти м'язових спазмів та зниження ризику хронізації за рахунок зменшення екстраневрального тиску, запалення та мікроциркуляторних порушень:**

1) поєднання міорелаксантів і серратіопептидази є патогенетично обґрунтованим при наявності м'язово-тонічного компонента та фібриноопосередкованої компресії нерва [58, 60, 66, 69, 70];

2) серратіопептидаза доповнює дію міорелаксантів, зменшуючи набряк, фіброз, цитокін-опосередковане запалення та сприяючи нейрорепарації, чого не забезпечує монотерапія [56, 57, 61, 62];

3) комбінована терапія дозволяє: зменшити алодинію, механічну гіпералгезію, біль при розтягненні; покращити нервову провідність; запобігти хронізації нейропатичного болю [59, 65–67];

4) рекомендовано застосовувати таку комбінацію при тунельних синдромах, радикулопатіях, діабетичній полінейропатії, післягерпетичних невралгіях та післяопераційних нейропатіях [63, 64, 68, 70].

**Широкий терапевтичний потенціал серратіопептидази при нейропатичному болю** пояснюється поєднанням протеолітичного, протизапального, антиексудативного та нейрорепаративного ефектів, що впливає на ключові механізми формування нейропа-

тичного болю – фібринову компресію, мікросудинну ішемію, сенситизацію ноцицепторів, цитокіноопосередковане запалення та центральну сенситизацію:

1) **роль фібринової компресії у нейропатичному болю:** фібринозна структура в периневральних тканинах сприяють розвитку механічної компресії з порушенням мікроциркуляції, ішемією та сенситизацією ноцицепторів, а серратіопептидаза як протеолітичний фермент сприяє розщепленню фібрину, фібронектину й кініноутворювальних пептидів, покращуючи кровопостачання та зменшуючи компресійно-ішемічний компонент болю [45–48];

2) **протизапальний та імуномодулюючий ефекти:** серратіопептидаза інгібує синтез ключових прозапальних цитокінів, що сприяє зменшенню периферичної сенситизації, продовженню ноцицептивного сигналу та запобіганню хронізації болю [47, 48, 50, 51];

3) **антиексудативна дія та декомпресія нервових структур:** серратіопептидаза відновлює проникність капілярів, зменшує інтерстиціальний тиск і ексудацію, що особливо важливо при тунельних синдромах, радикулопатіях, посттравматичних нейропатіях [49, 50, 52].

4) **вплив на центральну сенситизацію:** зменшення активності мікроглії, регуляція P2X4-рецепторів та NO-синтази підтверджує можливий вплив серратіопептидази на центральну нервову систему та її роль у профілактиці формування хронічного нейропатичного болю [49, 50, 53];

5) **нейрорепаративний потенціал:** серратіопептидаза сприяє ремієлінізації нервових волокон і прискорює нейрорегенерацію, особливо у випадках компресійних або метаболічних полінейропатій [49, 54, 55].

Сьогодні терапевтичне застосування ферментів як альтернативного методу лікування, що використовують у хворих з різними фенотипами болю, достовірно підтвердило свою ефективність та стало важливою частиною сучасної медицини [12]. Ферменти вперше були використані як протизапальні засоби в сучасній медицині в 1950-х роках, коли в Сполучених Штатах Америки було виявлено, що внутрішньовенний трипсин може полегшити запалення, спричинене ревматоїдним артритом, виразковим колітом та атиповою вірусною пневмонією, а також післяопераційні набряки та синці, спричинені спортивними травмами [8, 12]. Ферменти функціонують шляхом поглинання активних форм кисню, пригнічення транскрипції цитокінів, руйнування циркулюючих цитокінів та блокування їх вивільнення шляхом впливу на рецептори, пов'язані з екзоцитозом. Доведена висока субстратна специфічність природних протизапальних ферментів дозволяє точно модулювати метаболічні та фізіологічні процеси, відновлюючи клітинний гомеостаз. Установлена також ефективність впливу ферментів на процеси відновлення та регенерації тканин, що достовірно підвищує терапевтичний потенціал цієї групи препаратів, враховуючи процеси покращення стабільності, ефективності та специфічності, а також доведена мінімізована імуногенність механізмів їхньої дії та потенційні майбутні розробки в біомедичній терапії на основі ферментів [8].

Світовий ринок терапевтичних ферментів у 2023 році оцінювався в 7,3 млрд доларів США і за прогнозами досягне 16,8 млрд доларів США до 2030 року зі сукупним річним темпом зростання

12,6 % [13]. Сьогодні протизапальна терапевтична стратегія на основі ферментів в аспекті впливу на патологію базується на активуванні трьох основних механізмів: 1) поглинання активних форм кисню, що зменшує оксидативний стрес та пригнічує активацію запальних цитокінів на рівні транскрипції; 2) пряма деградація циркулюючих запальних цитокінів протеолітичними ферментами, що призводить до зменшення системного запалення; 3) запобігання вивільненню цитокінів шляхом деградації рецепторів, що беруть участь в екзоцитозі та впливають на запальну сигналізацію. Для оцінки ефективності протизапальних реакцій використовують фізіологічні та біохімічні маркери, які служать показниками тяжкості запалення та терапевтичної ефективності: підвищений рівень С-реактивного білка, системного маркера запалення, пов'язаного із серцево-судинними захворюваннями, автоімунними розладами та хронічним запаленням; підвищена концентрація прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкін-6 та інтерлейкін-1, що вказують на запальні процеси, що тривають; зростаюча швидкість осідання еритроцитів та підвищений рівень лейкоцитів свідчать про вищу активацію імунної системи; а інші маркери запалення, такі як фібриноген, прокальцитонін та продукти перекисного окиснення ліпідів, пов'язані з хронічним запаленням та оксидативним стресом [14, 15]. Окрім цих біохімічних маркерів, із запаленням також пов'язані кілька ключових ферментів: підвищений рівень циклооксигеназ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) і ліпоксигенази сприяє біосинтезу медіаторів запалення, таких як простагландини та лейкотрієни; спостерігається підвищена активність матриксних металопротеїназ, які руйнують компоненти позаклітинного матриксу, сприяючи ремоделюванню тканин при запальних станах; знижений рівень антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза та глутатіонпероксидаза, які відіграють захисну роль, нейтралізуючи активні форми кисню та пом'якшуючи оксидативне пошкодження [16, 17]. Наприклад, розвиток ревматоїдного артриту та остеоартриту, що супроводжується постійним нейропатичним болем, тісно пов'язаний із медіаторами запалення [18, 19], а ефективність лікування достовірно підтверджена комбінацією з серратіопептидазою для лікування болю та запалення, пов'язаного із суглобами та хронічним набряком м'язів, розтягненням та розривом зв'язок, рубцями, травмами, синдромом зап'ясткового каналу та післяопераційним запаленням [23, 31].

Серратіопептидаза, протеолітичний фермент з родини трипсину, має широкі можливості, які використовують в якості сучасної терапевтичної стратегії лікування запалення, оскільки доведений високий ступінь спорідненості до ЦОГ-1 та ЦОГ-2, ключових ферментів, пов'язаних із виробленням різних медіаторів запалення, включаючи простагландини та тромбоксан [20–22]. Доведено, що серратіопептидаза, яка природним чином виробляється *Serratia marcescens* [24], є протеолітичним ферментом з протизапальною, протинабряковою та знеболювальною дією [25, 26], що використовується також для лікування хронічного синуситу, синдрому карпального каналу, розтягнень, розривів зв'язок та післяопераційного запалення [34, 35]. Нещодавне відкриття показало, що серратіопептидаза зменшує проникність капілярів, індуковану гістаміном, брадикініном та серотоніном; розщеплює аномальні ексудати та білки; сприяє всмоктуванню продуктів розпаду через кров та

лімфатичні судини [12]. Крім того, фермент сприяє загоєнню та відновленню ран і відновлює нормальний рівень температури шкіри запаленої ділянки, опіку або травми.

Сучасні стратегії лікування післяопераційного болю оцінювали, зокрема, в дослідженні впливу серратіопептидази у пацієнтів із синдромом карпального каналу [33], де після базових електрофізіологічних досліджень призначали препарат по 10 мг двічі на добу з початковим коротким курсом німесулід. Середній вік хворих становив 43,9 років зі співвідношенням чоловіків та жінок 1:2,33. Клінічну та електрофізіологічну повторну оцінку проводили через 6 тижнів. Достовірно було встановлено, що у 65 % випадків ( $p < 0,01$ ) спостерігалось значне клінічне покращення, яке підтверджувалося електрофізіологічними параметрами. Таким чином, доведено, що терапія з використанням серратіопептидази є корисним альтернативним методом консервативного лікування [33]. В інших дослідженнях [34, 35] достовірно ( $p < 0,01$ ) доведена ефективність використання серратіопептидази в лікуванні хворих із тривалим післяопераційним нейропатичним болем, що впливав на функціональне відновлення та якість життя пацієнтів. Було встановлено зменшення інтенсивності болю в перший день після операції, а кілька рутинних незначних та помірних хірургічних процедур, включаючи лапароскопічні методики, показали вищий, ніж очікувалося, рівень зменшення післяопераційного болю [34, 35]. Виявлено, що внаслідок хірургічних процедур при пошкодженні тканин та розвитку запалення, комплексне використання знеболювальних засобів та серратіопептидази запобігали потенційному переходу від гострого до хронічного післяопераційного болю [34, 35]. Зменшення або усунення післяопераційного болю без подальшого надмірного застосування седативних засобів сприяло швидкій мобілізації та поверненню до автономності, а цілеспрямоване мультимодальне комплексне лікування зменшувало побічні реакції на анагетика [35], що мало вирішальне значення в післяопераційному періоді лікування. Враховуючи протизапальні та протинабрякові властивості, пероральні форми серратіопептидази з кишковорозчинною оболонкою часто використовуються в хірургічній, ортопедичній, отоларингологічній, гінекологічній та стоматологічній практиці [34–36, 44].

За даними іншого ретроспективного дослідження даних клінічної практики, в якому оцінювали фіксовану комбінацію доз серратіопептидази (10 мг) з диклофенаком натрію (50 мг) при проведенні оперативного втручання, було підтверджено ефективність комбінації, яка достовірно ( $p < 0,01$ ) не виявляла серйозних побічних ефектів. Було рекомендовано використання серратіопептидази, враховуючи зменшення болю та безпеку фіксованої комбінації доз ферменту та диклофенаку натрію (10 мг та 50 мг) для зменшення післяопераційного болю та набряку в ранньому післяопераційному періоді [71].

Достовірно ( $p < 0,01$ ) доведено, що серратіопептидаза має виразні протизапальні властивості: за рахунок ферментативної активності зменшує набряк шляхом впливу на кількість рідини в тканинах, а також прискорює процес загоєння навколо пошкодженої ділянки [37]. Встановлено також, що терапія серратіопептидазою виявляє свою ефективність за рахунок модифікації молекул адгезії на поверхні клітин, які направляють запальні медіатори до місця запалення та відіграють важливу роль у розвитку інших

автоімунних захворювань. Знеболювальна дія серратіопептидази опосередкована впливом на патогенез розвитку болю, пригнічення вивільнення знеболювальних амінів, таких як брадикінін, із зони уражених тканин. Фібринолітик ефективний при атеросклеротичних захворюваннях, оскільки діє шляхом розщеплення фібрину та інших мертвих або пошкоджених тканин, не пошкоджуючи живі тканини, що сприяє розчиненню тромбів та атеросклеротичних бляшок [37]. Доза, яка використовувалася в клінічних дослідженнях, коливається від 10 мг до 60 мг на добу, препарат слід приймати натще або принаймні через дві години після їди, при цьому не слід вживати їжу протягом приблизно півгодини після прийому серратіопептидази. Слід враховувати, що активність ферменту завжди вимірюється в одиницях активності: 10 мг дорівнює 20 000 ОД ферменту [31, 37, 38].

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлено кілька препаратів серратіопептидази, серед яких чільне місце посідає лікарський засіб Фібриназа-10 та Фібриназа-20 від Organosyn. 1 таблетка містить серратіопептидазу у вигляді гранул 10 або 20 мг (еквівалентно ферментній активності 20 000 чи 40 000 ОД). Показаннями до застосування препарату Фібриназа є захворювання: опорно-рухового апарату (розтягнення та розриви зв'язок, переломи і вивихи, післяопераційні стани); органів дихання: зниження в'язкості мокротиння та полегшення його відходження з дихальних шляхів; ЛОР-органів: полегшення відходження секрету придаткових пазух; шкіри (гострі запальні дерматози). Ферментативна дія серратіопептидази не лише впливає на запальний ексудат, а й посилює розсмоктування гематом та зменшує проникність капілярів, тим самим сприяючи швидшому відновленню нормальної архітектури тканин. Встановлено, що інтеграція серратіопептидази в протоколи лікування нейропатич-

ного болю показала високу ефективність у покращенні довгострокових результатів протизапальної дії, що, вочевидь, опосередковано впливом на процеси ремоделювання позаклітинного матриксу, які мають вирішальне значення для відновлення міцності та гнучкості зв'язок [30, 38].

Таким чином, нейропатичний біль є полімеханічним станом, у патогенезі якого поєднуються ушкодження нервових структур, фібриново-запальна компресія, м'язово-тонічний синдром, мікроциркуляторні порушення та периферична/центральна сенситизація, що обґрунтовує необхідність мультимодального патогенетично орієнтованого підходу до терапії. Комбіноване застосування міорелаксантів і серратіопептидази дозволяє коригувати обидві ключові ланки нейропатичного болю – м'язово-тонічний компонент і фібриноопосередковану компресію нерва, що забезпечує швидше зменшення болю, алодинії, парестезій, покращення нервової провідності та профілактику хронізації. Аналіз даних клінічних досліджень свідчить, що комбінація міорелаксантів із серратіопептидазою демонструє вищу клінічну ефективність, аніж монотерапія, при радикулопатіях, тунельних синдромах, післягепетичних невралгіях, діабетичній полінейропатії та післяопераційних нейропатіях із високим профілем безпеки. З огляду на патогенетичну доцільність, клінічну ефективність і добру переносимість, комбінація міорелаксантів та серратіопептидази може бути рекомендована як раціональний компонент мультимодальної терапії нейропатичного болю, що сприяє покращенню нейропровідності та запобігає хронізації больового синдрому.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

## Summary

### Therapeutic potential of serratiopeptidase in neuropathic pain

N. Svyrydova

Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences

Private Joint-Stock Company «Higher education institution «Interregional Academy of Personnel Management», Kyiv, Ukraine

Neuropathic pain is a chronic condition that arises from injury to the nervous system and disruption of pain signal transmission. Standard treatment methods often provide insufficient relief, which highlights the need for additional therapeutic options. Serratiopeptidase is a proteolytic enzyme with pronounced anti-inflammatory, anti-edematous, and fibrinolytic properties, used in various inflammatory and pain-related conditions. According to research, serratiopeptidase can reduce levels of pro-inflammatory mediators, improve microcirculation, and decrease tissue edema, thereby helping to reduce neuroinflammation – one of the key mechanisms underlying neuropathic pain. Despite its promising properties, the evidence base regarding the effectiveness of serratiopeptidase specifically in neuropathic pain remains limited, emphasizing the need for further clinical studies to confirm its therapeutic potential and safety.

**Key words:** serratiopeptidase, neuropathic pain, nervous system