

# APPLICAZIONI CLINICHE DELLA PROTEASI SEAPROSE-S NEL CAMPO DELLA GINECOLOGIA ED OSTETRICIA

Gian Benedetto Melis, Alessandro Loddo, Maria Francesca Marotto,  
Roberto Uras, Marco Pistis, Monica Pilloni

Clinica Ginecologica Ostetrica E Di Fisiopatologia Della Riproduzione Umana, Università Di Cagliari

*Indirizzo per corrispondenza:* Professore Ordinario Gian Benedetto Melis  
Clinica Ginecologica Ostetrica E Di Fisiopatologia Della Riproduzione Umana, Università Di Cagliari  
Via Ospedale 46, 09124 Cagliari (Ca) Italia  
tel: +39 070 652797; fax: +39 070 668575; e-mail: gineca.gbmelis@tiscali.it

## ABSTRACT

Seaprose-S is a proteolytic semialcaline enzyme, obtained from fermentation of *aspergillus melleus*. It is capable of exerting mucolytic, anti-inflammatory actions. Seaprose-S is active in different experimental models by antagonizing inflammation induced by different biochemical substances. Therefore, Seaprose-S can be used in several inflammatory diseases. In Gynecology and Obstetrics, Seaprose-S has been used in the treatment of inflammation of perineal lacerations after delivery, with good efficacy. In addition, there are reports showing its efficacy in the treatment of gynecological inflammation and in the treatment of pain related to benign mastalgia. The inflammation that occurs in primary dysmenorrhea, in endometriosis and in pelvic inflammatory disease seems to indicate that personalized doses of Seaprose-S could be used to treat inflammation and pain associated with these pathological conditions.

**Key words:** *inflammation; endometriosis; dysmenorrhea*

## RIASSUNTO

Il Seaprose -S è un enzima proteolitico semialcalino, ottenuto in forma microcristallina per fermentazione dell'*aspergillus melleus*. Svolge azione mucolitica, anti-infiammatoria ed antiedemigena. L'osservazione che Seaprose-S sia attivo in differenti modelli sperimentali dell'infiammazione indotta da diversi mediatori chimici permette di sostenere l'utilità del farmaco in una grande varietà di patologie infiammatorie. In Ginecologia ed Ostetricia, Seaprose-S ha dimostrato efficacia anti-infiammatoria nelle lacerazioni perineali dopo il parto, nelle flogosi ginecologiche e nella mastalgia benigna. Lo stato infiammatorio presente nella dismenorrea primaria, nella endometriosi e nella infiammazione pelvica cronica è un utile presupposto per l'uso di trattamenti personalizzati con Seaprose-S in queste patologie ginecologiche.

**Parole chiave:** *infiammazione; endometriosi; dismenorrea.*

## INTRODUZIONE

Nelle flogosi delle mucose e dei tessuti molli, è tipicamente prevalente la fase "vascolare-essudativa", con attivazione del sistema delle chinine, della coagulazione-fibrina e dei sistemi polimolecolari solubili e conseguente presenza di essudato ed edema.

Tra gli agenti antiflogistici a nostra disposizione, quelli proteolitici sono di particolare interesse perché accelerano la risoluzione dell'edema e della componente essudativa.

Grazie all'attività antinfiammatoria le proteinasi, quali tripsina ed  $\alpha$ -chimotripsina di origine animale, la bromelina derivata dalle piante e altre prodotte da microrganismi, quale la serratio peptidasi, sono da tempo utilizzate in clinica.

## LA PROTEASI SEAPROSE S

Il seaprose-s è un enzima proteolitico semi-alcinalo, ottenuto in forma monocristallina per fermentazione dell'*Aspergillus melleus*, con un peso molecolare di circa 30000 dalton e composto da una serie di 16 amminoacidi. E' una proteina acida che non contiene amminoacidi solfurei e il cui centro attivo è costituito dalla serina.

L'attività proteolitica del Seaprose-S si evidenzia clinicamente come attività mucolitica, attività anti-infiammatoria ed antiedemigena, attività fibrinolitica.

Seaprose-S agisce direttamente sulla struttura polimerica delle mucine, del DNA e di altre macromolecole proteiche presenti a

livello bronchio-alveolare, frammentandole in porzioni a più basso peso molecolare. In tal modo normalizza i parametri reologici del muco (elasticità e viscosità), facilitandone il trasporto (1).

Esperimenti sull'animale e studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'azione antinfiammatoria ed antiedemigena di Seaprose-S si attua attraverso lisi della fibrina e decomposizione delle bradichinine (2).

Seaprose-S riduce i livelli plasmatici di chininogeno ad alto peso molecolare senza causare modifiche clinicamente significative dei sistemi della coagulazione e della fibrinolisi, indicando che l'effetto inibente della risposta infiammatoria possa essere in parte dovuto al consumo di chininogeno ad alto peso molecolare (3).

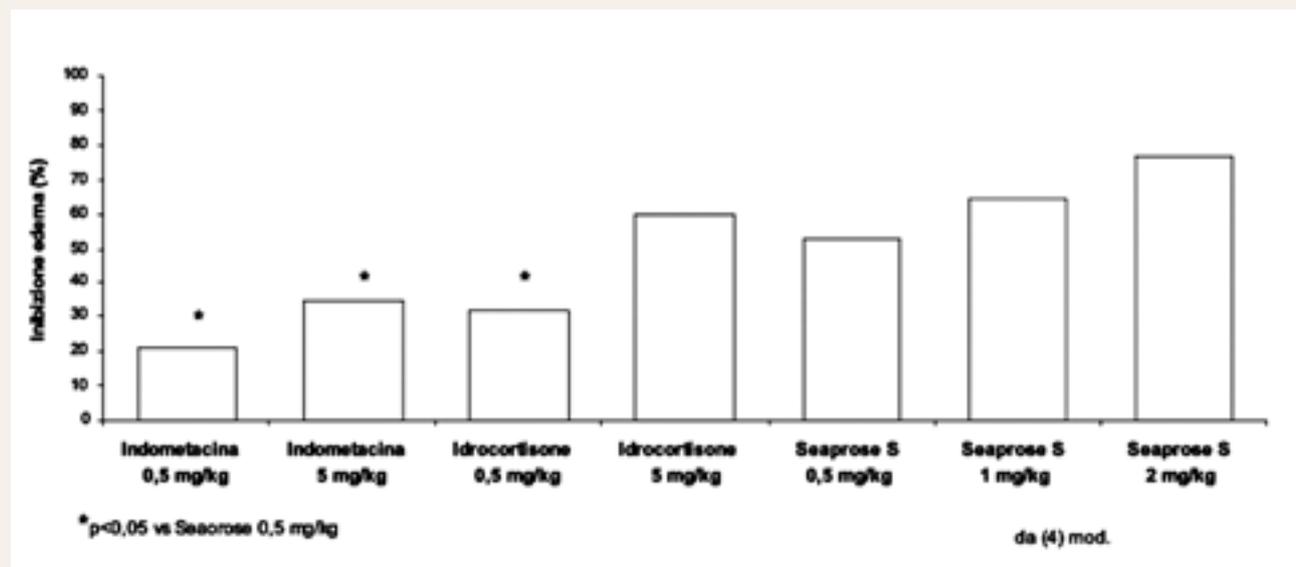
Gli effetti antinfiammatori di Seaprose-S sono stati dimostrati da uno studio di farmacologia basato su diversi modelli sperimentali che hanno previsto l'uso di differenti mediatori chimici dell'infiammazione acuta e cronica. Gli esperimenti sono stati eseguiti sia in vitro, su espianti di cartilagine articolare di maiale, che in vivo, su ratti Sprague-Daley. Rispetto a classici farmaci antinfiammatori, quali indometacina e idrocortisone, usati quali composti di confronto, il Seaprose-S ha inibito l'infiammazione in modo dose-dipendente in tutti i casi di edema, pleurite e peritonite, indotti da differenti sostanze infiammatorie (Figura 1) (4).

## APPLICAZIONI CLINICHE

Grazie alla sua attività antiflogistica ed antiedemigena che si esplica attraverso un'azione antibradichinica e fibrinolitica (senza effetti diretti sulla coagulazione), Seaprose-S trova ampia possibilità di impiego in campi diversi, quali la broncopneumologia, l'ortopedia e la traumatologia, l'urologia, la flebologia e l'otorinolaringoiatria, dove la sua attività antinfiammatoria è stata sfruttata e ben documentata da numerose esperienze cliniche (6, 7).

In particolare, in angiologia Seaprose-S ha confermato l'efficacia sull'edema, la tumefazione e l'arrossamento cutaneo, associati a tromboflebiti superficiali o profonde (8, 9). Grazie alla capacità di accelerare la risoluzione dello stato infiammatorio e di migliorarne la sintomatologia associata (10) l'impiego di Seaprose-S è un utile supplemento alla terapia conservativa delle varicoflebiti. In urologia l'azione antinfiammatoria di Seaprose-S è capace di migliorare efficacemente i sintomi clinici della infiammazione di strutture dell'apparato uro-genitale (cistite acuta, uretroprostatite, orchiepididimite), quali arrossamento, disuria, dolore alla minzione, pollachiuria, nicturia, poliuria, oliguria, minzione interattiva (11). Infine, degno di nota è l'uso di Seaprose-S in concomitanza alla terapia antibiotica, non solo per la sua caratteristica attività

**Figura 1: inibizione dell'edema indotto da carragenina con indometacina, idrocortisone e Seaprose- S a diverse concentrazioni in ratti Sprague-Daley.**



Nello stesso studio è stato evidenziato che nei casi di artrite indotta, Seaprose-S ha ridotto in modo significativo le lesioni primarie e totalmente prevenuto quelle secondarie, che coinvolgono principalmente il sistema immunitario (4). L'osservazione che Seaprose-S sia attivo in differenti modelli sperimentali dell'infiammazione indotta da diversi mediatori chimici permette di sostenere la sua utilità in una grande varietà di patologie infiammatorie (4). A differenza dei FANS, gli enzimi proteolitici non possiedono gastrolesività e non interferiscono con il sistema della coagulazione, mostrando maggiore tollerabilità (5).

antiflogistica, ma anche per la sua capacità di favorire la penetrazione degli antibiotici a livello dei foci di infezione (12).

## SEAPROSE-S IN GINECOLOGIA ED OSTETRICIA

Sin dalla fine degli anni 60, studi clinici in ambito ostetrico e ginecologico hanno messo in luce l'efficacia e la rapidità dell'effetto antinfiammatorio di Seaprose-S nella riduzione dell'edema, del gonfiore, del rossore e del dolore associato alle lacerazioni perineali dopo il parto (13-16).

# SALUTE DONNA

Nei successivi anni '90 ulteriori studi clinici hanno confermato la sua efficacia e tollerabilità nel campo delle flogosi ginecologiche e nel trattamento della mastalgia di origine benigna.

In particolare, 5 studi non controllati (17-21) hanno coinvolto ben 1245 donne, affette da flogosi di pertinenza ginecologica (tra cui cisti ovariche, flogosi da IUD o correlata alla sterilità), da ferita post-episiotomica o laparotomica dopo parto cesareo e da mastalgia benigna, che sono state trattate con Seaprose-S al dosaggio di 3x30mg/die per 8 (17) o per 14 giorni (18-21). Il trattamento ha mostrato un efficace e rapido controllo della sintomatologia infiammatoria associata a questo tipo di patologie, con evidente e significativa riduzione dell'intensità e della durata dei sintomi (edema e congestione della ferita, dolore spontaneo, dolore alla palpazione e tensione mammaria), a fronte di una elevata sicurezza terapeutica. In due soli studi sono stati riferiti effetti indesiderati di media intensità, soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico (18), ed 1 caso di diarrea lieve e transitoria (20).

L'efficacia di Seaprose-S è stata ulteriormente dimostrata nel trattamento della mastalgia di origine benigna in uno studio randomizzato condotto in aperto verso la bromelina, nel quale 16 donne sono state trattate con Seaprose-S (3x30mg/die) e 13 con bromelina (3x40mg/die), per un totale di 14 giorni (22). Seaprose-S è risultato più efficace rispetto al farmaco di confronto, perché ha indotto una più significativa riduzione del dolore spontaneo, del dolore alla palpazione e della tensione mammaria (Figura 2) (22), dimostrando anche un'ottima tollerabilità (22).

provocato e dolore spontaneo) ed il consumo di altri analgesici. Dall'analisi dei risultati, gli Autori sottolineano la sovrapposibilità dei trattamenti, sia in termini di efficacia che di tollerabilità, proponendo Seaprose-S come valida alternativa terapeutica nelle complicanze chirurgiche (7) (Figura 3).

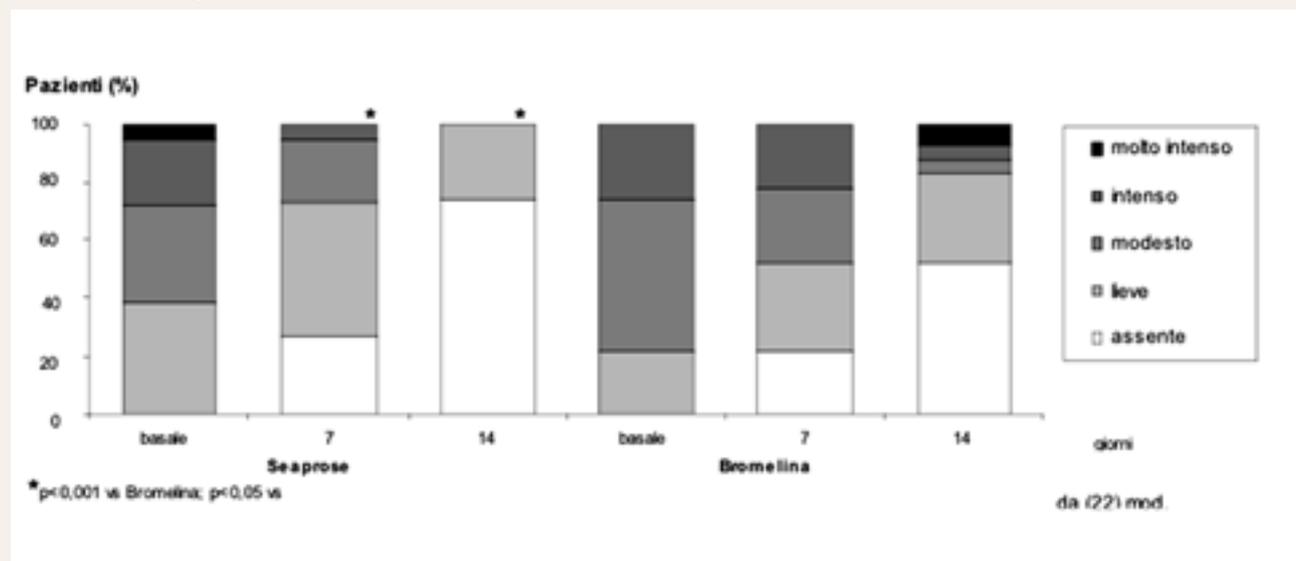
## PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Le prospettive terapeutiche del Seaprose-S in campo ginecologico sono ancora più ampie se si tiene conto del meccanismo di insorgenza del dolore in patologie croniche, quali la dismenorrea primaria, l'endometriosi e la infiammazione pelvica cronica (pelvic inflammatory disease, PID).

### Dismenorrea

Come dimostrato da tempo, una delle componenti della dismenorrea è l'aumento della pressione basale uterina, provocato dall'iperattività miometriale. La bradichinina è uno dei mediatori biochimici di questo effetto. Grazie alla sua azione anti-bradichinina il Seaprose-S è un utile supporto nel trattamento delle contrazioni uterine associate alla dismenorrea primaria, come è stato dimostrato per alcuni inibitori della sintesi delle prostaglandine con i quali si associano, tuttavia, effetti collaterali soprattutto a livello della mucosa gastro-enterica (23). Il trattamento con Seaprose-S non può essere instaurato nel momento di insorgenza del dolore mestruale, ma prima della comparsa della mestruazione allo scopo di inibire la bradichinina nelle sue prime fasi di formazione.

**Figura 2: dolore spontaneo in pazienti con patologia mammaria benigna durante il trattamento con Seaprose-S (90 mg die) e bromelina (120 mg die).**



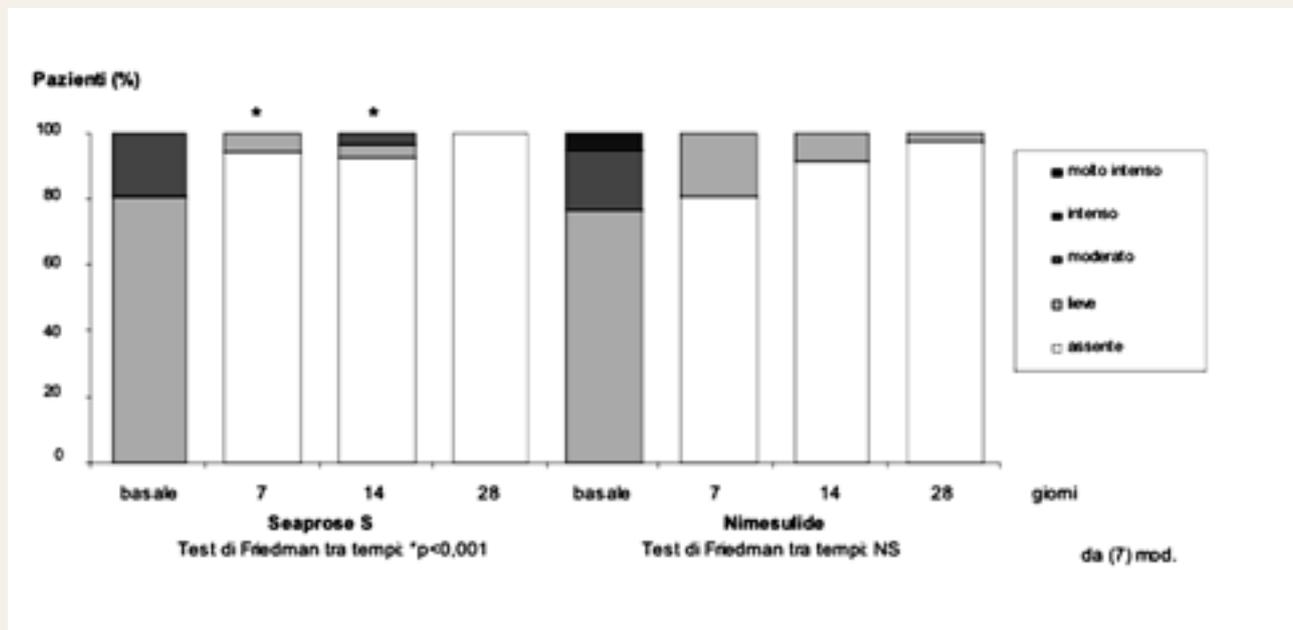
In un ulteriore studio clinico controllato verso la nimesulide, è stata valutata l'efficacia di Seaprose-S nel decorso post-operatorio di pazienti sottoposte ad interventi chirurgici di varia natura: 50 pazienti sono state trattate con Seaprose-S (3x30mg/die) e 53 con nimesulide (2x100mg/die) per 14 giorni (7). La valutazione clinica prevedeva un accurato esame della ferita chirurgica (condizioni della ferita, congestione, edema, infiltrato, arrossamento, dolore

Pertanto, la somministrazione di Seaprose-S, al dosaggio di 90 mg/die, a partire da 2 giorni prima dell'inizio e per tutta la durata delle mestruazioni, può essere un utile presidio farmacologico con effetti simili a quelli degli inibitori delle prostaglandine, ma con minori effetti collaterali.

### Endometriosi

Anche per quanto concerne l'endometriosi, è ormai noto che

**Figura 3: dolore spontaneo in pazienti con complicanze chirurgiche di carattere ostetrico ginecologico durante il trattamento con Seaprose-S (90 mg/die) e nimesulide (200 mg/die)**



la componente infiammatoria con l'attivazione del sistema delle chinine, gioca un ruolo importante nella genesi del dolore associato a questa patologia. Sebbene la diagnosi ed il trattamento dell'endometriosi siano di pertinenza chirurgica con l'approccio laparoscopico, è altrettanto vero che il dolore delle donne con endometriosi esige un trattamento cronico che permetta di migliorare la qualità di vita che, spesso, è fortemente compromessa proprio in relazione all'invalidità che deriva dal dolore. Ridurre la stimolazione ormonale sugli impianti di endometriosi con l'uso delle formulazioni estro-progestiniche (24) o con l'uso del solo progestinico ha dato risultati interessanti (25), ma è pur vero che alcuni casi non rispondono al trattamento o rispondono in modo insufficiente rispetto alle richieste della donna. Molte donne affette da endometriosi non richiedono la contraccezione, ma solo il trattamento del dolore. Rispetto agli analgesici tradizionali che operano con l'inibizione delle prostaglandine, l'uso di adeguate dosi di Seaprose-S, privo di effetti collaterali degni di nota, offre indubbi vantaggi in termini di efficacia e tollerabilità.

Pertanto, Seaprose-S (Flaminase®), al dosaggio di 90 mg/die, è un utile presidio farmacologico per il trattamento della flogosi e del conseguente dolore da endometriosi, soprattutto nelle donne che non facciano richiesta di contraccezione ormonale o, in associazione a questa, per ottenere un miglior controllo del sintomo dolore.

*Malattia infiammatoria pelvica (pelvic inflammatory disease, PID)*

Anche la malattia infiammatoria pelvica contribuisce, come tutte le

patologie croniche, a ridurre la qualità di vita della donna anche in relazione alla componente algica. Così come sopra accennato per il trattamento del dolore da endometriosi, Seaprose-S (Flaminase®), al dosaggio di 90 mg/die, è un utile presidio farmacologico per contrastare l'intensità del dolore da PID. Il trattamento della PID trova in Seaprose-S (Flaminase®) un valido contributo per permettere all'antibiotico di raggiungere più facilmente il sito flogistico ed agire, di conseguenza, sugli agenti responsabili della infiammazione. Pertanto, Seaprose-S (Flaminase®), al dosaggio di 90 mg/die, è un utile presidio farmacologico per il trattamento della flogosi e del conseguente dolore da PID e, in associazione all'antibiotico, alla dose di 120 mg/die, per il trattamento della PID in fase acuta.

#### CONCLUSIONI

Sulla base delle esperienze cliniche condotte, Seaprose-S (Flaminase®) dimostra di essere un farmaco dotato di marcata azione antiflogistica, antiedemigena ed antinfiammatoria. Per tale caratteristica, Seaprose-S trova valida indicazione ed utilizzo in molte affezioni caratterizzate da stati flogistici, di comune riscontro nella pratica clinica e ginecologica, in particolare. E' interessante notare che tali caratteristiche possono costituire un valido razionale di utilizzo in altre condizioni quali dismenorrea, endometriosi e PID, la cui componente algica si accompagna a stati flogistici o infiammatori.

#### Ringraziamenti:

Lavoro parzialmente realizzato grazie al supporto della Fondazione Onlus "Benessere Donna".

## BIBLIOGRAFIA

1. Braga PC, Rampolli C, Ornaghi A, et al. *In vitro* rheological assessment of mucolytic activity induced by Seaprose. *Pharmacol Res* 1990; 22:611-7.
2. Strada U, Sangermano V. Esperienze cliniche in traumatologia e ortopedia con un nuovo enzima proteolitico (Seaprose S). *Riv Ital Ortop Traum* 1984; 1:9-16.
3. Abe K. Effect of Seaprose S on the kallikrein-kinin, coagulation and fibrinolysis systems. *Japanese Journal* 1987; 1:37-42.
4. Fossati A. Antiinflammatory effects of seaprose-s on various inflammation models. *Drugs Exptl Clin Res* 1999; 25:263-70.
5. Castrignano L. Flogosi delle mucose e dei tessuti molli: enzima proteolitico (seaprose s) od antinfiammatorio non steroideo? *Nuova Rivista di Terapia Moderna e di Medicina Pratica* 1991; 3:3-5.
6. Piccioni PD. Effetto del seaprose-S sulle caratteristiche reologiche delle secrezioni bronchiali di pazienti affetti da bronchite cronica ipersecretiva. Studio clinico comparativo con N-acetilcisteina. *Medicina Toracica* 1991; 13:59-65.
7. Franchi M. Il seaprose-s nelle complicanze chirurgiche in ostetricia e ginecologia. Studio clinico controllato verso nimesulide. *Giorn It Ost Gin* 2000; 22:90-6.
8. Berchicci R. Trattamento delle tromboflebiti nell'anziano con un enzima proteolitico (Seaprose S) di origine fungina. *Acta Gerontol* 1983; 33:29-32.
9. Trezzi P. Efficacia e tollerabilità del seaprose S nelle flebopatie infiammatorie. *Riv Patol Clin* 1994; 23:1-12.
10. Giorgetti PL. L'uso di un nuovo farmaco antinfiammatorio nel trattamento delle varicoflebiti degli arti inferiori. *Min Chir* 1990; 45:883-6.
11. Strada G. Impiego in urologia di nuovo enzima proteolitico. *Rassegna di Urologia e Nefrologia* 1983; 21:101-8.
12. Braga PC, Piatti G, Grasselli G, et al. The influence of seaprose on erythromycin penetration into bronchial mucus in bronchopulmonary infections. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18:105-11.
13. Kato T. Clinical application of an anti-inflammatory enzyme preparation, ONOPROSE®, in the field of Gynecology and Obstetrics. *Shinryo to Shinyaku* 1969; 6:1279.
14. Fujimaki H. The effect of ONOPROSE® on wounds of perineum after delivery. *World of Obstet Gyn* 1970; 38:340.
15. Sawasaki H. Anti-inflammatory effect of ONOPROSE® on laceration of perineum on delivery. *World of Obstet Gynec* 1970; 22:431-4.
16. Yamada S. Anti-inflammatory and general pharmacological effects of protease (Prozime-10) elaborated from *Aspergillus melleus*. *Oyo Yakuri* 1975; 9:947-56.
17. Dindelli M, Potenza MT, Candotti G, et al. Efficacia clinica e tollerabilità del seaprose-s nel trattamento delle complicanze delle ferite chirurgiche in puerperio. *Minerva Ginecol* 1990; 42:313-5.
18. Trezzi P. Studio clinico policentrico sulla efficacia e la tollerabilità del seaprose-s nelle flogosi ginecologiche. *Giorn It Ost Gin* 1994; 9:445-50.
19. Adinolfi G, Adinolfi G. Seaprose-s nel trattamento delle flogosi ginecologiche. Studio clinico sull'efficacia e la tollerabilità. *Archivio di Ostetricia e Ginecologia Fasc* 1996; 2:47-51.
20. Lo Presti L. Efficacia e tollerabilità di seaprose-s nelle flogosi ginecologiche. *Giorn It Ost Gin* 1998; 7:295-8.
21. Coco G. Efficacia e tollerabilità del seaprose-s in pazienti con mastalgia di origine benigna. *Giorn It Ost Gin* 1995; 4:263-7.
22. Ferrari A. Studio clinico sull'efficacia e la tollerabilità del seaprose-s in pazienti affette da mastalgia di origine benigna. *GIR* 1995; 16:1-6.
23. Hahn DW, Carraber R, McGuire JL. Effects of suprofen and other prostaglandin synthetase inhibitors in a new animal model for myometrial hyperactivity. *Prostaglandins* 1982; 23:1-16.
24. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:528-34.
25. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560-3.