

# Повідон-йод: ефективна стратегія вирішення проблем антисептики в практиці педіатра

**При обробці ран антисептиками слід враховувати потенційні проблеми, зокрема антимікробний спектр та ефективність за реальних умов, стійкість патогенів і перехресну резистентність до антимікробних препаратів, вплив на загоєння ран, переносимість і побічні ефекти. У порівнянні з іншими поширеними антисептиками повідон-йод демонструє значну кількість переваг, що дозволяє широко застосовувати його у педіатричній практиці для профілактики й лікування інфекції ран.**

## Антисептики і місцеві антибактеріальні засоби: проблема антибіотикорезистентності та біоплівки

Застосування місцевих протимікробних препаратів суттєво сприяє процесу загоєння ран шляхом профілактики й лікування ранових інфекцій [1]. Антисептики мають широкий спектр дії проти бактерій, актинобактерій, грибків і вірусів, тому вони добре підходять для лікування ран і профілактики ранової інфекції [2]. Їхня висока ефективність як проти планктонних бактеріальних спільнот, так і проти стійких «сидячих» форм є особливо бажаною, оскільки загоєння ран часто сповільнюється через утворення біоплівок, які, за даними різних авторів, на 5-35% сформовані бактеріями, толерантними до лікування антибіотиками [3]. Однак використання антисептиків може спричинити багато проблем, включаючи проблеми з переносимістю, інактивцією органічними речовинами та появою антимікробної/перехресної резистентності [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), резистентність до антимікробних препаратів є пріоритетом глобальних дій у сфері охорони здоров'я та однією з найбільших загроз для безпеки популяції [4]. Встановлено, що поширеність резистентності до місцевих антибіотиків зростає через неправильне та надмірне використання цих засобів, зокрема мупіроцину і фузидової кислоти [5]. Головним занепокоєнням у зв'язку зі зростанням поширеності антибіотикорезистентності є поява мультирезистентних нозокоміальних інфекцій. Патогени ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій в усьому світі [6]. Антисептики як альтернатива місцевому лікуванню ран зазвичай є мікробіцидними і мають ширший спектр антимікробної дії, ніж антибіотики. Крім того, у порівнянні з більшістю антибіотиків антисептики зменшують ймовірність виникнення резистентності через їх численні механізми дії, спрямовані на різні аспекти клітинної біології мікробів [7]. Тому застосування місцевих антибіотиків слід уникати, якщо є відповідні антисептики [8].

## Ідеальний антисептик: який він?

Правильний вибір засобу для антисептичної обробки шкіри і слизових перед хірургічними втручаннями, біопсією, ін'єкціями, пункціями, заборою крові, катетеризацією та іншими маніпуляціями визначає успіх у боротьбі з рановою інфекцією. Ідеальний антисептик повинен мати наступні властивості [9]:

- антимікробну активність проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи патогени в біоплівках [7, 10];
- обмежену інактивцію органічними сполуками [11];
- добру проникність, у тому числі в некротичні тканини і струп, із мінімальною системною абсорбцією [12];
- відсутність ризику набутої стійкості мікробів [10];
- хорошу місцеву та системну переносимість [13];
- підтримувальний ефект шляхом супресії надмірного запалення [10];
- полегшення загоєння ран (бажані косметичні та функціональні результати) [12];
- економічні переваги щодо вартості засобу і легкості застосування.

На сучасному фармацевтичному ринку є лише декілька груп антисептиків, придатних для профілактики й лікування ранових інфекцій. Вищеперахованим критеріям ідеального антисептика найбільше відповідають йодофори з полівінілпіролідом (PVP) або повідон-йод (PVP-I).

## Повідон-йод: еталонний антисептик із широким спектром дії

R. Barreto та співавт. (2020) розглянули ключові проблеми в антисептиці та порівняли властивості PVP-I з іншими широковикористовуваними антисептиками [14]. Так, серед ключових переваг PVP-I автори виділяють:

- широкий спектр дії проти грампозитивних, грамнегативних бактерій, грибів і вірусів [11];
- ефективність проти всіх збудників ESKAPE [15]. Різниця в спектрі дії антисептиків може бути пов'язана з різними механізмами їхньої дії. У той час як хлоргексидин глюконат (ХГГ), полігексанід та октенідин діють переважно шляхом руйнування клітинної стінки і плазматичної мембрани, PVP-I має кілька доведених механізмів дії [16, 17]. Так, він взаємодіє з певними ферментами, включаючи вірусні, такі як гемоглобін, нейрамінідаза і сіалідаза [18]. Інгибування ферментів може бути одним із прикладів того, чому PVP-I ефективний проти широкого спектру вірусів (з/без оболонки), а також бактерій. Натомість ХГГ і полігексанід мають обмежену ефективність проти вірусів без оболонки;
- максимальна ефективність в органічних речовинах (найкоротший час досягнення ефективності проти *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa* у присутності крові) [19]. На відміну

від ХГГ, полігексаніду та октенідину, які є менш ефективними, ніж PVP-I, у присутності органічних речовин;

- висока ефективність у знищенні біоплівок, включаючи *MRSA*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* [20];
- відсутність антимікробної/перехресної резистентності [21, 18]. На відміну від PVP-I, стійкість до ХГГ спостерігається у *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* та *Mycobacterium abscessus* [22]. Крім того, була встановлена знижена чутливість полігексаніду до *MRSA* і пов'язана із цим перехресна резистентність до даптоміцину [23];
- сприяє активному загоєнню ран завдяки посиленню експресії TGF- $\beta$ , неоваскуляризації та реепітелізації [24];
- високий профіль безпеки і низький ризик алергічних реакцій [25].

## Антимікробний і протизапальний механізм дії йодофорів

Клінічна ефективність йодофорів, зокрема PVP-I, у процесі загоєння ран була у фокусі вчених упродовж багатьох десятиліть [26, 27].

Йод, який чинить сильну бактерицидну дію, утворює комплекс із синтетичним полімером-носієм повідон, який сам по собі не має мікробіцидної активності. У водному середовищі вільний йод вивільняється із повідон-йодного комплексу, і встановлюється рівновага, при цьому зі зростанням бактерицидної активності збільшується концентрація йоду, що вивільняється з повідон-йодного резервуару [28].

Відповідно до дефініції Глобальних рекомендацій ВООЗ щодо запобігання інфікуванню місця хірургічного втручання, лікарські засоби, які містять йод у комплексі з солюбілізуючим агентом, таким як поверхнево-активна речовина або повідон (утворюючи PVP-I), відносяться до йодофорів [29].

PVP-I є основним антисептиком, який успішно використовується для лікування ран і шкірних інфекцій з моменту його створення в 1955 р. PVP-I входить до переліку есенціальних, тобто найбільш ефективних, безпечних та економічно ефективних лікарських засобів, визначених ВООЗ [30].

Висновки досліджень *in vitro* свідчать про те, що йод чинить не тільки антибактеріальну дію, але й протидіє запаленню, спричиненому як патогенами, так і реакцією господаря [31]. Ці протизапальні ефекти є багатофакторними (табл.) [10, 32] і клінічно значущими [22].

Таблиця. Механізми реалізації протизапальних властивостей PVP-I

Параметри хазяїна	Параметри патогена
Модуляція окисно-відновного потенціалу (активність поглинання антиоксидантів/вільних радикалів)	Інгибування продукції та вивільнення бактеріальних екзотоксинів, таких як $\alpha$ -гемолізін, фосфоліпаза С і ліпаза
Інгибує дія на людські запальні ефакторні клітини та медіатори запалення, такі як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і $\beta$ -галактозидаза	Пригнічення бактеріальних ферментів, зокрема еластази та $\beta$ -глюкуронідази
Зниження активності плазміну	
Пригнічення продукції металопротеїназ	
Посилення сигналів загоєння від прозапальних цитокінів шляхом активації моноцитів, Т-лімфоцитів і макрофагів	

## Клінічно доведена ефективність у поєднанні із високим профілем безпеки: повідон-йод *in vitro* та *in vivo*

При порівнянні ефективності PVP-I і ХГГ проти *MRSA in vitro* було виявлено, що йодний антисептик інгибував усі 33 протестовані штами, натомість ХГГ був дієвим лише проти трьох досліджуваних штамів [33]. Т. Kunisada та співавт. (1997) оцінювали *in vitro* ефективність чотирьох антисептиків проти біоплівок, присутніх на тефлонових ціпах. Результати дослідження продемонстрували, що 10%-ий розчин PVP-I сприяв значному зниженню кількості життєздатних клітин після 10-хвилинної експозиції. Натомість застосування інших антисептиків (одним з яких був ХГГ) не призвело до зниження кількості бактерій навіть після 60-хвилинної експозиції [34]. Крім того, застосування ХГГ було асоційовано з розвитком антисептичної резистентності [35].

Щодо застосування PVP-I у сучасній педіатричній практиці, наразі в літературі існує достатня кількість даних, які підтверджують клінічну ефективність і гарний профіль безпеки PVP-I.

При відновленні лікування під час та після пандемії COVID-19 дитячі отоларингологи стикнулися із серйозними проблемами. Більшість амбулаторних маніпуляцій із загальною кількістю 1,5 млн, які щорічно проводять дітям, стосуються слизової верхніх дихальних шляхів [36]. Оскільки вірусне

навантаження SARS-CoV-2 в інфікованих пацієнтів є найвищим у носі та глотці, існує підвищений ризик передачі захворювання медичному персоналу. Необхідність пошуку практичних підходів до зниження цих ризиків сприяла виникненню жвавого інтересу медичної спільноти до користі застосування PVP-I на слизових носа, рота і глотки. Розчини йоду використовуються понад 150 років як антисептики, а молекулярний йод у комплексі з неповерхнево-активним носієм полівінілпіролідом є найпоширенішим йодофором, який використовується на шкірі та слизових [37]. Швидкий антимікробний ефект PVP-I може виникати при низьких концентраціях шляхом атаки поверхневих білків вірусів із оболонкою та дестабілізації мембранних жирних кислот за допомогою реакції з ненасиченими вуглецевими зв'язками. Зв'язування йоду з ліпідним компонентом вірусів з оболонкою, до яких належить зокрема SARS-CoV-2, підвищує чутливість до антисептика. Доведено, що PVP-I інактивує вірус *in vitro*, а концентрації 0,23-1% PVP-I знижують інфекційність SARS-CoV нижче рівня, який можна виявити протягом 2 хвилин [38]. 0,23%-ий розчин PVP-I для полоскання рота швидко інактивував SARS-CoV і MERS-CoV після 15 с впливу [39]. Через 30 с було виявлено  $\geq 99,99\%$  віруліцидної активності проти SARS-CoV-2 для 1%-го розчину PVP-I для полоскання рота та 0,45%-го спрею для горла [40].

Нещодавно отримані дані *in vivo* у педіатричній популяції показали, що середня кількість пропусків школи через застуду та грип була значно нижчою серед дітей, яких заохочували використовувати рідину для полоскання рота з PVP-I протягом 3 місяців. PVP-I знищив усі досліджувані штами після 30 с експозиції *in vitro*. Середня швидкість зниження кількості бактерій відразу після полоскання горла становила 99,4% для PVP-I порівняно із 59,7% для ХГГ. Крім того, діти відзначили прийнятний смак і запах рідини PVP-I, що додатково підвищує комплайнс [41].

N. Majidpour та співавт. (2013) вивчали вплив ХГГ і PVP-I на зменшення кількості шкірної бактеріальної флори серед госпіталізованих новонароджених. Оскільки шкіра є потенційним місцем для інвазії патогенів і причиною неонатальних інфекцій, будь-яка інвазивна процедура вимагає попереднього нанесення на шкіру антисептичного розчину з метою видалення мікроорганізмів і профілактики бактеріального сепсису. За висновками авторів, ефект 10%-го PVP-I був значно сильнішим порівняно з ефектом від 2%-ого ХГГ (94,9% мікробних культур були знищені після дезінфекції PVP-I) [42]. Bekibele та співавт. (2010) вивчали вплив 5%-го PVP-I на елімінацію бактерій у ділянці верхньої повіки. Результати показали, що середня кількість мікроорганізмів на поверхні повіки значно знизилася (на 82,6%) після обробки йодним антисептиком ( $p=0,001$ ) [43]. Інше дослідження, проведене Garland та співавт. (2009), що мало на меті порівняти ефективність 2%-го ХГГ і 10%-го PVP-I, виявило статистично більш високий рівень колонізації бактерій на кінчику катетерів у групі ХГГ порівняно з групою PVP-I [44].

K. Anderson та співавт. (2020) висунули гіпотезу про те, що застосування місцевого антисептика PVP-I у дітей із перфораним апендицитом може бути корисним щодо зменшення післяопераційного внутрішньочеревного абсцесу (ВЧА). Згідно з результатами байєсівського аналізу, ймовірність зменшення післяопераційного ВЧА при зрошенні шкіри PVP-I становить 89%. Крім того, застосування PVP-I достовірно знижує загальну 30-денну тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, кількість звернень до відділення невідкладної допомоги і частоту повторної госпіталізації [45].

Повідомлення про несприятливі системні ефекти після короткочасного застосування PVP-I є рідкісними [46]. Справжній алергічний контактний дерматит після використання 1%-го розчину PVP-I був зареєстрований лише в 0,4% випадків [47]. У великому багатоцентровому рандомізованому дослідженні N. Lindert та співавт. (2004) у жодного з 370 новонароджених, яким обробляли шкіру 10%-им PVP-I 1 раз на 2 тижні перед розміщенням катетера, не було виявлено жодних шкірних та алергічних реакцій [48]. При утворенні комплексу із PVP йод значною мірою втрачає місцеву подразнювальну дію, що притаманна спиртовим розчинам йоду, і тому добре переноситься шкірою, слизовими та ураженими поверхнями.

Брендовим препаратом повідон-йоду на українському ринку є Бетадин® компанії «Epic». В епоху зростання стійкості бактерій до антисептиків та антибіотиків ключовою відмінністю PVP-I є відсутність антибактеріальної/перехресної резистентності. Ця властивість робить Бетадин® особливо цінним для застосування у педіатричних пацієнтів, адже дозволяє уникнути проблем резистентності, що є вкрай важливим для дітей з незрілою імунною системою. Крім того, препарат має гарний профіль безпеки і переносимості, завдяки чому може бути рекомендований до застосування як у педіатричній, так і у хірургічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Дарина Чернікова



# Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

## ЗУПИНЯТИСЬ НЕМАЄ ПРИЧИН!

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

ГРИБКИ



БЕТАДИН Супозиторії вагінальні

\* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезінфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Р.П. № UA/6807/02/01. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A X11. Склад: діюча речовина: повідон-йод; 1 вагінальний супозиторій містить 200 мг повідон-йоду (відповідає 18-24 мг активного йоду); допоміжні речовини: макрогол 1000. Показання. Гострі та хронічні вагінальні інфекції (кольпіт): змішані інфекції; неспецифічні інфекції (бактеріальний вагіноз, спричинений Gardnerella vaginalis); грибкові інфекції (Candida albicans); вагінальні інфекції внаслідок лікування антибіотиками та стероїдними препаратами; трихомоніаз (при необхідності слід проводити комбіноване системне лікування). Передопераційна профілактика при хірургічних операціях у піхві або діагностичних процедурах. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Умови відпуску. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

