

Повідон-йод у загоєнні ран: огляд сучасних концепцій застосування

Відомо, що майже всі рани колонізовані мікроорганізмами. У багатьох випадках це не має клінічних наслідків, до того ж наявність деяких мікроорганізмів здатна навіть сприяти загоєнню. Проте контамінація рани патогенною мікрофлорою може призвести до інфекції і сепсису, що порушує континуум загоєння. Розвиток інфекції визначається складними взаємодіями між макроорганізмом і мікробами, а також залежить від зовнішніх факторів і терапевтичних втручань.

Запалення — це фізіологічна відповідь на утворення рани, необхідна для загоєння, але мікробна інфекція може робити його надмірним. Тривалий запальний процес у поєднанні з порушеним ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу і відсутністю реепіталізації є характерними ознаками хронічних ран. Мікробні колонії при хронічних ранах часто формують біоплівки, які взаємодіють із тканинами макроорганізму за паразитичним типом. Знижений метаболічний стан, індукований біоплівками, також може підвищувати резистентність до антибіотиків і допомагати мікроорганізмам ухилятися від дії захисних механізмів імунної системи. Біоплівки визначають приблизно в 6% гострих і 60% хронічних ран, і ерадикація резидентних бактерій за їх наявності є складним завданням. Отже, ефективні антисептики, які застосовують для загоєння ран, мають зменшувати запалення і запобігати формуванню біоплівок.

Останніми роками спостерігається зростання резистентності мікроорганізмів до топічних і системних антибіотиків. Антисептики як альтернатива для топічного лікування ран зазвичай діють мікробіцидно і мають ширший спектр антимікробної активності. Крім того, порівняно з більшістю антибіотиків антисептики завдяки багатьом механізмам, спрямованим на різні аспекти клітинної біології мікробів, зменшують імовірність появи резистентних штамів. Тож за наявності антисептиків використання топічних антибіотиків слід обмежувати. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) також рекомендує застосування ефективних антисептиків періопераційно разом зі зменшенням призначення системних антибіотиків.

Ідеальний антисептик має відповідати таким критеріям:

- антимікробна активність проти широкого спектра мікроорганізмів включно з патогенами в біоплівках;
- стійкість до інактивації органічними сполуками;
- ефективна пенетрація, зокрема в некротичні тканини і струп, із мінімальною системною абсорбцією;
- відсутність ризику спричинення набуті мікробної резистентності;
- висока локальна та системна переносимість;
- пригнічення надлишкового запалення;

- полегшення загоєння ран (покращення косметичних і функціональних результатів);
- низька вартість і легкість застосування.

Серед широко застосовуваних антисептиків найбільш повно цим критеріям відповідає полівінілпіролідон (повідон-йод).

Механізм і спектр дії

Вважається, що мікробіцидна активність йоду забезпечується пригніченням життєво необхідних механізмів і структур бактеріальних клітин, окисленням нуклеотидів, жирних кислот і амінокислот мембран бактерій, а також денатурацією й інактивацією їхніх цитозольних ферментів, які беруть участь у дихальному ланцюгу. Утім, точна послідовність цих подій на молекулярному рівні поки що не встановлена.

У ході дослідження *in vitro* було продемонстровано, що йод має не лише широкий спектр антибактеріальних ефектів, а й пригнічує запалення, яке викликають патогени й імунна система. Ці ефекти є багатфакторними (табл. 1) і мають клінічну значущість.

Повідон-йод — один з небагатьох топічних антимікробних агентів, ефективних проти бактерій, вірусів, грибів, спор, найпростіших і амебних цист (табл. 2). У класичних антимікробних тестах повідон-йод знищував різноманітні штами бактерій — основних збудників нозокоміальних інфекцій уже після 20–30 с експозиції. Натомість інші антисептики, зокрема хлоргексидин, потребують значно більшого періоду експозиції, і після їх застосування у більшості штамів персистують залишкові бактерії.

Резистентність

Глобальна поширеність нозокоміальних і позалікарняних інфекцій швидко зростає. Цей процес супроводжується підвищенням резистентності до топічних антибіотиків, таких як мупіроцин, фузидієва кислота та гентаміцин, а також до системних антибіотиків. Крім того, існують дані про резистентність і перехресну резистентність до антисептиків, зокрема хлоргексидину, четвертинних амонієвих сполук, срібла і триклозану. Натомість за 150 років застосування йоду не було зафіксовано жодного випадку резистентності або перехресної резистентності, ймовірно завдяки множинним механізмам мікробіцидної дії.

Активність проти біоплівок

Біоплівки можуть затримувати загоєння рани і сприяють виживанню мікроорганізмів навіть на тлі впливу антимікробних агентів. У ході досліджень *in vitro* продемонстровано, що повідон-йод навіть у дуже розведених концентраціях ефективно пригнічує утворення стафілококових біоплівок (K.O. Oduwole et al., 2010), а також є ефективним за наявності змішаної біоплівки метицилін-резистентного золотистого стафілокока та *C. albicans* (M.J. Hoekstra et al., 2017). За цим показником повідон-йод значно перевершував хлоргексидин, октенідин, мупіроцин і фузидієву кислоту.

Безпечність

Слід зазначити, що всі антисептики можуть виявляти ту чи іншу цитотоксичність через неспецифічні ефекти, хоча це не обов'язково має клінічну значущість для процесу загоєння рани. Крім того, цитотоксичність *in vitro* може бути більш вираженою, ніж у біологічних системах із тривимірним матриксом і судинних системах, і не є відображенням цитотоксичності *in vivo* або в клінічних умовах. Результати нещодавніх досліджень показали, що повідон-йод має дуже низьку цитотоксичність порівняно з іншими антисептиками при тестуванні на культурах клітин шкіри та слизової оболонки ротової порожнини.

Останніми роками спостерігається зростання частоти контактної алергії на топічні антибіотики, такі як неомицин і фузидієва кислота, й антисептики, зокрема хлоргексидин. Також сенситизація при топічному застосуванні антибіотиків може викликати тяжкі генералізовані алергічні реакції, коли ці антибіотики пізніше призначаються системно, і навпаки. Натомість доведені випадки алергії на повідон-йод чи срібло є дуже рідкісними. Іноді сенситизація на повідон-йод має перехресний характер із йодованими контрастними препаратами, але такі реакції можна легко виявити за допомогою шкірних прик-, патч- і/або інтрадермального тестів.

Дані щодо системної абсорбції антисептиків є обмеженими. Йод може всмоктуватися крізь шкіру і слизові оболонки, більшою мірою — у разі їх пошкодження. Через це препарати повідон-йоду протипоказані пацієнтам з алергією на цю речовину, хворим із патологією щитоподібної залози, новонародженим із дуже низькою масою тіла і пацієнтам, які отримують радіойодтерапію.

Клінічне застосування

Мікробіцидна активність повідон-йоду визначається концентрацією вільного йоду, і як індикатор збереження ефективності можна використовувати колір препарату. Крім того, градація кольору може допомогти відрізнити поверхневі опіки від глибоких і провести більш ефективний дебридмент рани. Частота заміни пов'язки й вибір лікарської форми повідон-йоду (мазь, розчин) залежать від походження та поведінки рани.

Повідон-йод може застосовуватись як профілактично (при очищенні рани), так і з лікувальною метою при гострих і хронічних ранах.

Профілактика інфекцій ділянки хірургічного втручання

Інфекції ділянки хірургічного втручання залишаються важливою причиною захворюваності, смертності, тривалої госпіталізації та економічних втрат. Оскільки більшість таких інфекцій походять від власної коменсальної мікрофлори пацієнта, дезінфекція ділянки хірургічного втручання перед розрізом є обов'язковою. Результати великого американського дослідження за участі 7669 пацієнтів (T.W. Hakkarainen et al., 2014), а також дані Кокранівського огляду (J.C. Dumville et al., 2015) підтвердили ефективність передопераційної антисептики шкіри повідон-йодом. Установлено, що інтраопераційна іригація рани повідон-йодом знижує частоту виникнення інфекцій при операціях на грудній залозі (4% розчин), спінальних втручаннях (0,35% розчин), протезуванні суглобів (0,35% розчин) і лапаротомії (1% розчин; інтраперитонеальна іригація). Іригацію рани розведеним розчином повідон-йоду пропонується здійснювати в сучасних рекомендаціях ВООЗ (WHO, Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, 2016; B. Allegranzi et al., 2016).

Таблиця 1. Ефекти повідон-йоду, які забезпечують протизапальну дію	
Параметри макроорганізму	Параметри патогенів
• Модулювання окисно-відновного потенціалу. • Пригнічення запальних ефекторних клітин і медіаторів запалення, зокрема TNF і β-галактозидази. • Зниження активності реніну плазми. • Інгібування продукції металопротеїнази. • Посилення загоювальних сигналів від прозапальних цитокінів завдяки активації моноцитів, Т-лімфоцитів і макрофагів	• Інгібування продукції та вивільнення бактеріальних екзотоксинів, зокрема α-гемолізіну, фосфоліпази С та ліпази. • Пригнічення бактеріальних ферментів, таких як еластаза та β-глюкуронідаза

Таблиця 2. Антимікробний спектр широко застосовуваних антисептиків						
Антисептик	Вегетативні бактерії			Спори	Гриби	Віруси
	грам-позитивні	грам-негативні	ацинетобактерії			
Повідон-йод 10%	БЦ +++, ШС	БЦ +++, ШС	БЦ ++	СЦ ++	ФЦ +++, ШС	ВЦ ++, ШС
Полігексанід	БЦ +++, ШС	БЦ +++, ШС	НА	НА	ФЦ ++, НС	ВЦ +, НС
Хлоргексидин	БЦ +++, ШС	БЦ +++, ШС	НА	НА	ФЦ ++, НС	ВЦ +, НС
Октенідин	БЦ ++, ШС	БЦ ++, ШС	НА	НА	ФЦ ++, НС	ВЦ +, НС
Етанол 70%	БЦ +, ШС	БЦ +, ШС	БЦ +	НА	ФЦ +, ШС	ВЦ +
Примітки. БЦ – бактерицидна активність; ФЦ – фунгіцидна; СЦ – спороцидна; ВЦ – віруліцидна; ШС – широкий спектр; НС – неповний спектр; НА – немає активності; + слабка, ++ середня, +++ висока активність.						

Таблиця 3. Використання повідон-йоду при опіках: клінічний досвід (P.L. Bigliardi і співавт., 2017)						
Ступінь опіку	Лікування	Лікарська форма повідон-йоду	Спосіб застосування	Пов'язка	Періодичність заміни	Коментар
Другий поверхневий	Консервативне	Мазь	Товстий шар	Вазелінова марля, бавовняна пов'язка	2 р/день	
Другий глибокий	Консервативне	Мазь	Товстий шар	Вазелінова марля, бавовняна пов'язка	2-3 р/тиж	Додавання кортикостероїду може прискорювати загоєння
Третій	Розщеплений шкірний клапоть	Розчин		Волога пов'язка, що висихає, як метод дебридменту	Щоденно	Під час підготовки рани до трансплантації

Таблиця 4. Використання повідон-йоду при хронічних ранах: клінічний досвід (P.L. Bigliardi і співавт., 2017)				
Тип виразки	Лікарська форма повідон-йоду	Спосіб застосування	Пов'язка (періодичність заміни)	Коментар
Чиста діабетична виразка	Мазь	Товстий шар	Пов'язка з негативним тиском (2 р/тиж)	
Поверхнева інфікована або невилікувана хронічна діабетична виразка	Розчин	Іригація/дезінфекція під час заміни пов'язки (зазвичай не залишають на поверхні рани)	Марля, просочена повідон-йодом; пов'язка із гідроволокна або гідрополімеру (щоденна заміна за потребою; не рідше ніж 2 р/тиж)	Після досягнення адекватної грануляції перейти на оклюзивну вологоутримувальну пов'язку
Локально інфікована діабетична виразка з біоплівкою	Ліпосомальний гідрогель із 3% повідон-йодом після дебридменту рани	Тонка плівка гелю	Гель, укритий пов'язкою із гідроволокна або гідрополімеру	Рани з біоплівкою потребують попереднього дебридменту. Необхідні системні антибіотики. Радіографічне дослідження з метою оцінки доступу для дренажу може бути важливим для запобігання сепсису
Пролежні (різні стадії)	Розчин, розбавлений фізрозчином 1:1	Для дезінфекції 2 р/день (зазвичай не залишають на поверхні рани)	Після очищення і дебридменту накласти пов'язку з негативним тиском або пов'язку з гідроволокна/гідрополімеру зі сріблом або без нього (2-3 р/тиж)	
Венозні та артеріовенозні виразки (локально інфіковані)	Розчин	Промивання рани		

Гострі рани

При нетяжких гострих травматичних ранах пацієнти можуть використовувати безрецептурні препарати повідон-йоду, особливо в разі контамінованих або інфікованих ран. Застосування повідон-йоду у вигляді мазі більш доцільне при сухих ранах, ніж при ранах із значним ексудатом.

Хірургічні рани. У клінічних дослідженнях за участі пацієнтів, яким трансплантували розщеплений шкірний клапоть, використання мазі повідон-йоду для просочення марлевої пов'язки забезпечувало більш ранню епітелізацію порівняно з вазеліновою марлею. Крім того, з ран, оброблених повідон-йодом, висівали меншу кількість бактерій. Повідон-йод також продемонстрував значно більшу антисептичну ефективність, кращу епітелізацію рани, вищу якість загоєння і приживлення трансплантату порівняно з хлоргексидином, не викликаючи клінічно значущих місцевих або системних побічних ефектів.

Опікові рани. У дослідженні за участю пацієнтів з опіками різних ступенів додавання мазі повідон-йоду до стандартного протоколу антибіотикотерапії покращувало маркери окислювального стресу і загоєння рани. Ці ефекти супроводжувалися зменшенням частоти інфекції після 4 днів лікування на 15,3%, значним зниженням летальності (з 87,5 до 5,9%) і зменшенням витрат на лікування у стаціонарі. Системні побічні ефекти не спостерігалися (A.A. Al-Kaisy, A. Salih Sahib, 2005).

У ході рандомізованого дослідження було показано, що в пацієнтів з опіками 2 ступеня застосування пов'язок із повідон-йодом супроводжувалося більш швидким одужанням, зменшенням потреби у знеболювальних засобах і візитах до клініки порівняно із застосуванням хлоргексидину. У групі повідон-йоду також відзначали тенденцію до менш виражених болю і кровотечі під час зміни пов'язок (K.H. Nan, A.K. Maitra, 1989). У ході іншого дослідження в подібній популяції пацієнтів повідон-йод забезпечив швидше загоєння ран і кращі косметичні результати порівняно із сульфадіазиним срібла (H.N. Nomann et al., 2007).

У таблиці 3 представлений клінічний досвід міжнародної групи авторів із застосування повідон-йоду при опіках.

Хронічні рани

Хронічні рани шкіри вражають 1-3% популяції і є значною клінічною і фінансовою проблемою для системи охорони здоров'я; приблизно половина таких пацієнтів потребують амбулаторного медсестринського догляду. У хронічних ранах часто формуються біоплівки, що ускладнює діагностику і лікування. Зі збільшенням тривалості загоєння рани спостерігається зміщення до анаеробної і грамнегативної інфекції. Через нестачу перфузії рутинне застосування системних антибіотиків при хронічних ранах є недоцільним.

Крім того, у половини пацієнтів із хронічними ранами розвивається контактний дерматит унаслідок алергії на інгредієнти застосованих топічних продуктів, зокрема на консерванти, емолієнти, адгезивні агенти, антибіотики (наприклад, неоміцин, фузидієву кислоту) й антисептики (хлоргексидин). Отже, щоб запобігти сенсibiлізації, при лікуванні хронічних ран необхідно віддавати перевагу гіпоалергенним препаратам, таким як повідон-йод.

Венозні та артеріовенозні рани нижніх кінцівок. У дослідженні I. Fumal і співавт. (2002) у пацієнтів принаймні із двома подібними хронічними виразками нижніх кінцівок застосовували гідроколоїдні пов'язки. Одну виразку в кожного пацієнта додатково лікували повідон-йодом, сульфадіазиним срібла або хлоргексидином. Упродовж 2-9 тиж повідон-йод продемонстрував значні переваги стосовно швидкості загоєння, мікроваскуляризації і щільності дендротитів. Під час дослідження C. Pierard-Franchimont і співавт. (1997) у жінок із хронічними виразками нижніх кінцівок щоденне нанесення розчину повідон-йоду забезпечило більшу швидкість зменшення розмірів виразок, менше бактеріальне навантаження і зменшення запалення порівняно з контрольною групою (гідроколоїдні пов'язки). У пацієнтів із венозними виразками внаслідок хронічної первинної

лімфедеми нижніх кінцівок тривале щоденне застосування повідон-йоду супроводжувалося високою клінічною ефективністю і високою локальною переносимістю (J. Daroczy, 2002).

Виразки при діабетичній стопі. Під час дослідження K.Y. Woo (2014) за участю пацієнтів із діабетичними виразками стопи

регулярне нанесення повідон-йоду забезпечило в 29% випадків повне і в 45% – часткове закриття дефекту впродовж 6 міс. За даними N. Campbell та D. Campbell (2013), при діабетичних виразках пов'язки з повідон-йодом зменшують біль порівняно з пов'язками з кадексомер-йодом і сріблом.

Пролежні. У рандомізованому дослідженні у пацієнтів із травматичним пошкодженням спинного мозку і пролежнями було досягнуто реепітелізації 54-84% виразок, лікованих повідон-йодом у різних лікарських формах (A.Z. Kaya et al., 2005). За даними B.Y. Lee і співавт. (1979), щоденне нанесення мазі повідон-йоду під пов'язку знижує ступінь інфекції та запалення й істотно прискорює загоєння пролежнів.

Клінічний досвід уже згаданої міжнародної групи авторів із застосування повідон-йоду при хронічних ранах представлений у таблиці 4.

Висновки

Великий обсяг доказів свідчить, що при локалізованих інфекціях шкіри необхідно віддавати перевагу антисептикам замість топічних і системних антибіотиків. Повідон-йод має багато характеристик, що сприяють оптимальному загоєнню рани. Це широкий антимікробний спектр, відсутність резистентності, ефективність проти біоплівок, добра переносимість і зменшення надмірного запалення. Завдяки швидкій і потужній мікробіцидній дії щодо широкого спектра патогенів та унікальному профілю користь/ризик повідон-йод, імовірно, і надалі залишатиметься високоефективним засобом для лікування гострих і хронічних ран.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготував **Олексій Терещенко**



Бетадин®

повідон-йод

Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях

Антисептична обробка ран та опіків

Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук

Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пункціями тощо

Бетадин®
Betadine®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
1000 мл

Бетадин®
Betadine®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
30 мл

Бетадин®
Betadine®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
120 мл

Бетадин®
Betadine®
Повідон-йод
розчин для зовнішнього та місцевого застосування 10 %
30 мл

- Широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибів, найпростіших
- Без розвитку резистентності
- Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями
- Легко змивається водою
- Зберігається при кімнатній температурі

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. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії MUNDIOPHARMA A.T., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 23.08.2012. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Здоров'я України®

23