

S.J. Monstrey, Бельгія

Вирішення проблем антисептики: фокус на повідон-йод

Топічні антимікробні препарати мають важливе значення в лікуванні ран, оскільки вони полегшують процес загоєння, запобігаючи і водночас лікуючи ранові інфекції [1]. Найдоцільнішим вважають використання антисептиків широкого спектра, котрим притаманна висока ефективність щодо бактеріальних спільнот, які здатні утворювати біоплівки та є резистентними до протимікробних препаратів [2]. Крім того, патогенні мікроорганізми *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Enterobacter*, які є основними патогенами, що спричиняють внутрішньолікарняні інфекції в усьому світі, та об'єднують під акронімом ESKAPE, також стають мультирезистентними [3].

Коректне використання антисептиків може бути непротим питанням. У цій статті наводимо огляд ключових викликів антисептики: антимікробна ефективність, стійкість до антисептиків, перехресна резистентність до антибіотиків та антисептиків, загоєння ран, цитотоксичність і переносимість з акцентом на повідон-йод порівняно з іншими широко використовуваними антисептиками, як-от хлорексидин глюконат, полігексанід, октенідин.

Антимікробна ефективність антисептиків Антимікробний спектр

Порівняно з іншими активно використовуваними антисептиками (полігексанід, хлорексидин глюконат, октенідин) повідон-йод має ширший спектр антимікробної активності, спрямований на більшу кількість грамнегативних бактерій, грибків; йому також притаманний подібний і широкий спектр активності щодо грампозитивних бактерій. Незважаючи на активне клінічне застосування повідон-йоду протягом уже декількох десятиліть та ретельне тестування ізолятів, і досі не було жодних повідомлень про резистентність або підвищену толерантність бактерій до цього антисептика [4, 5]. Множинний механізм дії, можливо, також лежить в основі ефективності повідон-йоду проти широкого спектра вірусів, особливо здатність взаємодіяти з кількома вірусними білками, як-от гемаглютинин, нейрамінідаза, сіалідаза [6], тоді як інші антисептики (хлорексидин, полігексанід) насамперед руйнують вірусну оболонку, маючи обмежену ефективність проти безоболонкових вірусів [7].

Вплив органічних речовин на ефективність антисептиків

Ефективність антисептиків може знижуватися за наявності органічних речовин, наприклад крові, яка зазвичай міститься в ранах. Дослідження К. Schedler і співавт. довело, що в умовах наявності органічних речовин, у т. ч. крові, повідон-йод має найкоротший час, необхідний для знищення *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa* порівняно із хлорексидин глюконатом, полігексанідом, октенідином [8].

Ефективність проти біоплівок

Нещодавно опублікований систематичний огляд і метааналіз продемонстрував, що поширеність біоплівок у хронічних ранах становить 78,2%; отримані дані свідчать про наявність біоплівок у більшості хронічних ран [7]. Рани, інфільтровані біоплівкою, або «критично колонізовані» рани дуже складно лікувати, оскільки мікроорганізми біоплівки є надзвичайно стійкими щодо впливу захисних сил організму й антимікробної терапії [6]. Отже, існує життєво важлива потреба в антисептиках, здатних протистояти біоплівкам за лікування як гострих, так і хронічних ран. Проведено декілька досліджень, під час яких аналізувалася ефективність загальноживаних антисептиків, зокрема повідон-йоду, полігексаніду, хлорексидин глюконату, октенідину, проти біоплівок. Низькі дози повідон-йоду (0,25% w/w) знищували стійкі біоплівки мультирезистентних *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans in vitro* [9]. Після розведення повідон-йод виявився ефективнішим у знищенні біоплівок *P. aeruginosa* та багатовишарованих біоплівок метицилін-резистентних *S. aureus* (MRSA) і *C. albicans* порівняно з іншими топічними антимікробними препаратами [5]. Крім того, повідон-йод повністю знищував біоплівки, утворені як *S. aureus*, так і *P. aeruginosa*, протягом 15 хв після нанесення, тоді як хлорексидин сприяв повній ерадикації лише біоплівок *S. aureus*.

Стійкість до антисептиків

Резистентність – одна з основних проблем під час обрання антисептиків. Йод, що міститься в комплексі повідон-йод, має декілька способів дії, тому й досі не повідомлялося про резистентність / перехресну резистентність до антибіотиків. На відміну від повідон-йоду хлорексидин впливає лише

на одну специфічну бактеріальну мішень: клітинну стінку бактерій [4]. Отже, адаптація до цієї мішені може зумовити виникнення резистентності до хлорексидину, як це продемонстровано завдяки підвищенню регуляції суперсмейства основних генів ефлюксного насоса та Qac (четвертинних амонієвих сполук) ефлюксних білків у *K. pneumoniae* та *Staphylococci* відповідно. Нещодавно представлено повідомлення про поодинокі випадки антимікробної резистентності до таких антисептиків, як полігексанід, октенідин [10, 11].

Розвиток перехресної резистентності до антибіотиків останньої лінії

Перехресну резистентність можна визначити як стійкість до певного антисептика, що зумовлює супутню резистентність до антибіотиків. Тривале використання антисептиків, як-от полігексанід, хлорексидин глюконат, октенідин, спричинило виникнення перехресної резистентності. Досліджували серійний вплив субінгібувальних концентрацій хлорексидину на відібрані ванкоміцин-резистентні штами *Enterococcus* зі зниженою чутливістю до хлорексидину й ізоляти зі зниженою чутливістю до даптоміцину. Поряд із виникненням резистентності, яку спостерігали під час застосування хлорексидину, тривалий вплив низьких концентрацій полігексаніду *in vitro* щодо MRSA зі зниженою чутливістю до полігексаніду та супутньою резистентністю до даптоміцину загалом характеризувався активністю проти більшості грампозитивних патогенів, включаючи ванкоміцин-резистентні ентерококи та MRSA [12]. Вплив зростаючих концентрацій октенідину на *P. aeruginosa* протягом декількох днів зумовлює підвищення толерантності штамів даного збудника до октенідину та хлорексидину глюконату.

Загоєння ран і шкірна переносимість Загоєння ран

Доклінічні дослідження довели, що повідон-йод прискорює загоєння ран через посилення експресії трансформувального фактора росту- β , неоваскуляризації та реепітелізації. Також виявлено, що повідон-йод має кровоспинну (в'язучий засіб, який зупиняє кровотечу) та протизапальну дію в апікальній хірургії [13], а також зменшує вироблення активних форм кисню поліморфноядерними нейтрофілами в організмі людини [14]. Порівняно з контролем повідон-йод значно збільшує швидкість загоєння хронічних виразок на ногах без видимої цитотоксичності щодо дендроцитів, при цьому щільність мікросудин і дендроцитів була вищою в ранах, котрі обробляли повідон-йодом, ніж у тих, які лікували за допомогою сульфадіазину срібла чи хлорексидину.

Цитотоксичність

Згідно з результатами тестів на цитотоксичність повідон-йод добре переносився в культурі клітин мишачих фібробластів порівняно із хлорексидином, полігексанідом, октенідином. Повідон-йод сприяв відновленню мишачих фібробластів, чого не спостерігали під час лікування хлорексидином, полігексанідом або октенідином [9]. Фібробласти людини не втрачали повної життєздатності при обробці мінімальною бактерицидною концентрацією (МБК) повідон-йоду, тоді як використання МБК полігексаніду, перекису водню, хлорексидину й октенідину супроводжувалося 100% цитотоксичністю [15]. У дослідженні van Meurs і співавт. [15] МБК визначали для найстійкішого бактеріального штаму, а потім наносили на криву цитотоксичності відповідного антисептика. МБК для різних протестованих антисептиків становили: повідон-йод – 1,32 г/л, октенідин – 0,033 г/л, хлорексидин – 0,78 г/л і перекис водню – ≈ 10 г/л (що перевищує його цитотоксичний рівень). За даними авторів, полігексанід виявився надзвичайно цитотоксичним у нерозведеній концентрації (0,4 г/л), яка навряд чи була бактерицидною і нижче за розраховану МБК [15]. Додаткові дослідження *in vitro* довели цитотоксичний вплив повідон-йоду, полігексаніду та хлорексидину [16-19].



S.J. Monstrey

Переносимість

Ідеальний антисептик для лікування ран має сприяти їхньому загоєнню та характеризуватися хорошою топічною переносимістю [13]. Повідон-йод тривалий час вважався алергеном через плутанину між алергією та подразненням. Діагностика алергії за допомогою патч-тесту дозволила стверджувати, що поширеність алергічного контактного дерматиту, спричиненого повідон-йодом, становить лише 0,4% [20]. Повідон-йод, октенідин і полігексанід рідко спричиняють контактний дерматит, тоді як на тлі застосування хлорексидину фіксують його часте виникнення [20]. Крім контактного дерматиту, повідомлялося про кропив'янку й анафілактичні реакції за використання хлорексидину, анафілактичні реакції на тлі застосування полігексаніду, асептичний некроз тканин при терапії октенідином [20-23]. Протягом останніх років часто реєструється анафілаксія, спричинена хлорексидином. У настанові з анафілаксії Всесвітньої алергологічної організації (2020) хлорексидин внесено до переліку нових речовин, що зумовлюють анафілаксію [24].

ВИСНОВКИ

Вибір антисептика при лікуванні ран має вирішальне значення; необхідно враховувати декілька аспектів, як-от антимікробний спектр та ефективність у реальних умовах, стійкість до антисептиків і перехресна резистентність мікроорганізмів, вплив на загоєння ран, цитотоксичність, переносимість. Повідон-йод продемонстрував низку переваг порівняно з іншими загальноживаними антисептиками, включаючи хлорексидин, полігексанід, октенідин.

Повідон-йод характеризується широким спектром активності проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, ESKAPE-патогенів, грибків і вірусів. Повідон-йод також є високоефективним в елімінації бактеріальних біоплівок, які складно видалити та котрі здатні впливати на швидкість загоєння ран. Протягом останніх десятиліть повідон-йод широко використовується для лікування ран, але досі немає жодних повідомлень про резистентність / перехресну резистентність до нього на відміну від інших антисептиків. Нещодавні дослідження показали, що повідон-йод чинить мінімальну алергенну дію, має низьку цитотоксичність та може прискорювати загоєння ран.

На основі зазначених властивостей повідон-йоду A. Alves і співавт. розробили практичний посібник для видалення біоплівок та лікування критично колонізованих ран із використанням повідон-йоду [25], де містяться вказівки щодо механічного промивання рани милом або обробки скрабом із повідон-йодом, дебридування, дезінфекції з використанням дермального розчину повідон-йоду на марлі, контролю за ростом біоплівки за допомогою гелю повідон-йоду з сітчастим перев'язувальним матеріалом чи без нього, просоченим повідон-йодом, із вторинними перев'язками.

Працівникам медичних закладів варто пам'ятати про проблеми, пов'язані з антисептиками, зокрема з резистентністю / перехресною резистентністю, щоб забезпечити ефективне лікування ран, не сприяючи виникненню шкідливих наслідків.

Monstrey S.J. Commentary: Addressing the Challenges in Antisepsis: Focus on Povidone Iodine. *J Dermatol & Skin Sci.* 2022; 4 (3): 14-16.

Адаптований переклад з англ. Тетяни Можиної

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

У формі розчину та мазі

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ НА СЛИЗОВІ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

Бетадин®

Повідон-йод
розчин для зовнішнього та
місцевого застосування **10 %**

30 мл

Бетадин®
Betadine®

Повідон-йод
мазь **10%**
20 г

Бетадин® мазь **10%**

Повідон-йод
мазь **10%**

EGIS

* 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. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01 від 9.08.2017.

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

