

Оцінка віруліцидної активності *in vitro* різних лікарських форм повідон-йоду проти коронавірусів

Полівінілпіролідон-йод (повідон-йод, PVP-I) є антисептичним засобом із широким спектром активності щодо різноманітних патогенних мікроорганізмів, включно з грамнегативними та грампозитивними бактеріями, бактеріальними спорами, грибами, найпростішими та вірусами [1-4]. Для нього характерна висока віруліцидна активність навіть за умови короткого контакту з вірусом, що є беззаперечною перевагою порівняно з іншими комерційно доступними антисептичними засобами [7].



PVP-I є антисептиком широкого спектра дії, який інактивує бактерії, гриби, найпростіші та низку вірусів (рота-, адено-, поліовірус, віруси паротиту, Коксакі, герпесу, краснухи, імунodefіциту людини, грипу). Розчини PVP-I мають вищу віруліцидну активність серед таких поширених антисептиків, як бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, хлоргексидину глюконат [47]. Віруліцидний механізм PVP-I пов'язують із вільним йодом (I₂), який виділяється з комплексу PVP-I, дестабілізує мембранну оболонку та викликає лізис вірусних білків [40]. Окрім того, вільний йод поглинає вільні радикали, забезпечуючи тим самим протизапальну активність PVP-I під час вірусних інфекцій [50-55].

Незалежно від способу застосування PVP-I за весь період його використання в клінічній практиці не було зафіксовано випадків значимої резистентності патогенів [1-4]. Враховуючи високу ефективність та безпеку, Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) підтвердило свою позицію щодо відпуску PVP-I без рецепта, в тому числі й форм PVP-I для професійного використання в медичних установах [9].

Пандемія, спричинена новим коронавірусом (SARS-CoV-2), змусила активно впроваджувати додаткові заходи, спрямовані на запобігання поширенню цієї інфекції в закладах охорони здоров'я, громадських місцях і домашніх умовах, що особливо актуально через відсутність ефективного лікування COVID-19 та обмежений доступ до вакцин у багатьох країнах світу [12, 13].

Ополіскувач PVP-I для порожнини рота був включений до списку немедикаментозних експериментальних методів лікування SARS-CoV-2 ще на початку пандемії [14]. У кількох більш ранніх дослідженнях *in vitro* розчин PVP-I продемонстрував активність проти SARS-CoV-2 та інших вірусів, включно з вірусом Ебола та коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) [5, 6, 15-20]. Поряд із цим розчини PVP-I довели свою ефективність як засоби запобігання передачі вірусу при виконанні лікувальних і діагностичних процедур у ділянці рото- та носоглотки, а також при проведенні хірургічних втручань [21-23].

У цьому огляді ми розглянемо результати двох досліджень *in vitro*, які оцінювали віруліцидну активність розчинів PVP-I у різних концентраціях і формах проти альфакоронавірусів і бетакоронавірусів, які є подібними до SARS-CoV-2.

У дослідженні 1 оцінювали ефективність різних форм PVP-I проти мишачого штаму бетакоронавірусу A59 *in vitro*. У дослідженні 2 оцінювали віруліцидні властивості PVP-I у різних концентраціях проти штамів бетакоронавірусу людини OC43, альфакоронавірусу людини NL63 і штаму альфакоронавірусу людини 229E.

Методи

Доклінічні дослідження *in vitro* були сплановані для кращого розуміння широти спектра противірусної активності PVP-I та, якщо така має місце, визначення диференційної ефективності PVP-I у різних концентраціях і формах проти різних штамів коронавірусу. В цих дослідженнях ефективність різних концентрацій PVP-I проти штамів коронавірусу людини та миші порівнювали з такою плацебо.

Оцінювали наступні форми PVP-I (Betadine, Avrio Health LP, Stamford, США) у таких концентраціях:

- у дослідженні 1-0,5% розчин, 5,0% розчин, 7,5% (мас./об.) у вигляді скрабу та 10,0% розчин;

- у дослідженні 2-0,5% розчин, 7,5% у вигляді скрабу, 10,0% розчин.

Штами вірусу та клітини господаря

У дослідженні 1 використовували штам мишачого бетакоронавірусу A59 (American Type Culture Collection [ATCC] VR-764TM), оскільки він за будовою подібний до інших представників роду бетакоронавірусів, до яких належать штами SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 та MERS-CoV [26-28]. Як клітину-господаря використовували клітини клону 1469 Національної колекції типових культур (NCTC) (ATCC CCL-9.1TM; клітини печінки новонароджених мишей).

У дослідженні 2 тестові зразки включали штам коронавірусу OC43 (ZeptoMetrix Corp. #0810024CF), штам коронавірусу NL63 (ZeptoMetrix Corp. #0810228CF) та коронавірус (штам ATTM 229E-70). Як клітину-господаря використовували клітини MRC-5 (ATCC CCL-171TM; клітини фібробластів легень людини), клітини Vero (ATCC CCL-81TM; епітеліальні клітини нирки зеленої мавпи) та клітини HCT-8 (ATCC CCL-244TM; епітеліальні клітини аденокарциноми товстої кишки людини).

Штами вірусу розмножували та зберігали за стандартною процедурою отримання (BSLI SOP L-2102). Вихідну суспензію вірусу, що зберігали при -70 °C, розморожували перед використанням. Отримані клітини-господарі зберігали у вигляді моношарів в одноразовому лабораторному посуді для культури клітин відповідно до стандартної процедури (BSLI SOP L-2084).

Результати

Дослідження 1

Тестові зразки перевіряли на нейтралізацію вірусу після експозиції досліджуваних засобів PVP-I протягом 15 с, 30 с, 60 с і 5 хв. Препарати PVP-I продемонстрували ефективну віруліцидну активність проти штаму мишачого коронавірусу A59 через 15 с в умовах *in vitro*.

Три препарати PVP-I (0,5% розчин, 5,0% розчин і 10,0% розчин) продемонстрували високу віруліцидну активність проти штаму мишачого коронавірусу A59 через 15 с із середнім зниженням log₁₀ більше ніж на 4,56, що свідчить про 99,99% інактивації вірусу. Скраб, що містив 7,5% PVP-I, виявився менш дієвим – середнє зниження log₁₀ більше ніж 3,56.

Дослідження 2

Усі досліджувані засоби PVP-I були перевірені на здатність нейтралізувати вірус чере 15 с після нанесення. В усіх тестових рецептурах три розчини PVP-I продемонстрували високу віруліцидну активність проти штамів коронавірусу менш ніж за 15 с після обробки. Середнє зниженням титрів вірусу log₁₀ дещо варіювало залежно від складу PVP-I та штаму коронавірусу. Так, 0,5% розчин PVP-I знижував інфекційність усіх трьох штамів корона вірусу. Середнє зниження log₁₀ було найвищим у випадку обробки коронавірусу NL63 протягом 15 с (4,75 log₁₀ або більше ніж 99,99% інактивації вірусу). 10,0% розчин PVP-I також знижував інфекційність усіх трьох штамів коронавірусу. Середнє зниження log₁₀ протягом 15 с після обробки було найвищим для штаму коронавірусу NL63 (щонайменше 5,25 log₁₀ або більше ніж 99,99% інактивації вірусу). Вірусна інактивація протягом 15 с у всіх штамів коронавірусу була найнижчою для 7,5% розчину порівняно з іншими активними препаратами PVP-I.

Обговорення

Хоча й раніше було показано, що розчин PVP-I є антисептичним засобом широкого спектра дії, про його активність проти штамів коронавірусу мишей і людини раніше в літературі не повідомлялося. Представлені дослідження з використанням штамів коронавірусів розширюють сукупні знання про віруліцидну ефективність PVP-I. Тестування на моделях коронавірусу також було потрібним, аби з'ясувати, чи має SARS-CoV-2 природну стійкість до PVP-I порівняно з іншими коронавірусами [31].

Отримані висновки щодо віруліцидної активності PVP-I узгоджуються з результатами інших досліджень *in vitro* [33]. Віруліцидна активність PVP-I спостерігалася через 15 с, що вказує на швидку та тривалу інактивацію вірусу. Віруліцидна активність розчину PVP-I дещо змінювалася залежно від форми PVP-I.

Так, у дослідженні 1 розчини PVP-I 0,5%; 5,0% та 10% продемонстрували дещо вищу активність порівняно із 7,5% засобом PVP-I у вигляді скрабу проти штаму мишачого коронавірусу A59 за однакового часу впливу.

У дослідженні 2 віруліцидна активність розчину PVP-I була стабільно вищою при концентрації 0,5% та 10,0% проти трьох штамів коронавірусу порівняно із 7,5% засобом PVP-I у вигляді скрабу. Ця формула PVP-I була розроблена як очищувальний пінний засіб для використання в медичних/хірургічних умовах. Пінистість скрабу досягається за рахунок включення неіонних поверхнево-активних речовин (наприклад, ноноксинолу-9). Після механічної обробки рук цим засобом патогенні мікроорганізми, що зв'язуються з його активними компонентами, в подальшому змиваються зі шкіри.

Хоча існує пробіл в інтерпретації результатів досліджень *in vitro* і необхідні докази клінічних досліджень, ефективна протинфекційна терапія може суттєво сприяти створенню безпечнішого середовища у сфері охорони здоров'я та в побуті, особливо в період пандемії.

Завдяки проведенню дослідженням *in vitro* була продемонстрована висока віруліцидна активність препаратів призначених для PVP-I у вигляді розчинів різної концентрації, призначених для полоскання горла та ротової порожнини, а також скрабу для обробки рук. Отримані результати підкріплюють раніше надані докази ефективності застосування різних складів PVP-I у медичних установах проти сімейства штамів коронавірусу, включно із SARS-CoV-2. Це обґрунтовує доцільність використання засобів, що містять PVP-I, у медичних закладах, а також з метою особистої гігієни. Використання PVP-I під час пандемії COVID-19 суттєво доповнює наявні превентивні стратегії щодо стримування подальшого поширення вірусу. Засоби PVP-I доцільно використовувати, щоб запобігти передачі вірусу серед пацієнтів, медичних працівників і осіб, які доглядають за хворими на COVID-19.

Майбутні клінічні дослідження ефективності PVP-I мають визначити оптимальні методи доставки, як-от полоскання порожнини рота, інтраназальний спрей або скраб, та оптимальні концентрації різних складів для інактивації SARS-CoV-2.

Висновки

Обидва дослідження продемонстрували високу віруліцидну активність *in vitro* різних засобів PVP-I проти коронавірусів за умови короткочасного впливу. Ці результати *in vitro* є багатообіцяючими, вони повинні стати поштовхом для проведення подальших клінічних досліджень з метою визначення оптимальних концентрацій PVP-I і методів їх застосування.

Стаття друкується в скороченні.

Shet M., Hong R., Igo D. et al. In Vitro Evaluation of the Virucidal Activity of Different Povidone-Iodine Formulations Against Murine and Human Coronaviruses. Infect Dis Ther (2021) 10: 2777-2790. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00536-1>

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Ніжний до шкіри, нещадний до інфекції

ВІРУСИ

БАКТЕРІЇ

ГРИБКИ

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ**

Детальніше на сайті



*Інструкція для медичного застосування препарату. **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 дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики. 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.

