

# Ефективність топічних антисептиків: фокус на повідон-йод. Роль і функція топічних антисептиків у сучасній медицині, їх перевага в умовах зростаючої антибіотикорезистентності

Місцеві антимікробні засоби – невід’ємна складова профілактики і лікування різноманітних інфекцій, їх використовують для догляду та обробки слизових та ран, що значно прискорює процес загоєння [1]. Антисептики виявляють широкий спектр дії проти бактерій, актинобактерій, грибків і вірусів, тому є хорошим вибором для лікування інфекційних процесів слизових і шкіри [2]. Висока ефективність антисептичних засобів проти планктонних і стійких бактеріальних спільнот сприяє загоєнню ран, якому часто перешкоджає утворення біоплівки – бактеріальних спільнот, стійких до дії антибіотиків [3]. Однак використання антисептиків також пов’язане з вагомими проблемами, такими як переносимість, інактивація органічними речовинами і стрімко зростаюча стійкість мікроорганізмів до антисептиків [1].

**Ключові слова:** біоплівки, антибактеріальна мультирезистентність, топічні антисептики, повідон йод.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ), резистентність до протимікробних препаратів – пріоритетний напрям глобальної діяльності в галузі охорони здоров’я, оскільки резистентність є однією з найсерйозніших загроз здоров’ю, безпеці людини та збереженню продовольства у світі [4]. Доведено, що широка поширеність стійкості до топічних антибактеріальних засобів є наслідком безконтрольного та неправильного їх використання (зокрема, мупіроцину та фузидієвої кислоти) [5-8]. Однак стає все більш очевидним, що також набуває поширення стійкість до деяких антисептичних засобів; саме тому стійкість до антисептиків – ще одна ключова проблема, що потребує ефективних рішень [9].

Зростання поширеності антибіотикорезистентності (АБР) значною мірою завдячує появі внутрішньолікарняних інфекцій, резистентних до двох і більше

антибактеріальних препаратів (АБП) – полі-, або мультирезистентність (multidrug-resistance, MDR). Список найпоширеніших нозокоміальних інфекцій в усьому світі охоплює патогени ESKAPE:

- *Enterococcus faecium*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Klebsiella pneumoniae*.
- *Acinetobacter baumannii*.
- *Pseudomonas aeruginosa*.
- *Enterobacter spp.* [10].

Багато бактерій із цього списку стають MDR [10].

**У століття масової поширеності АБР антисептики можуть стати ефективною альтернативою антибіотикам у боротьбі з MDR мікроорганізмів.**

У рамках статті розглянуто основні проблеми антисептиків: антимікробна ефективність, стійкість до антисептиків, перехресна резистентність до АБП і антисептиків, переносимість останніх, з акцентом на повідон-йод (PVP-I) у порівнянні з іншими широко використовуваними антисептичними засобами.

## Методи

У січні 2019 р. на порталі PubMed було проведено 6 запитів серед наукової літератури: за допомогою фільтра здійснювався пошук даних за останніми досягненнями та актуальними проблемами в топічній антисептиці за попередні 5 років. Пошук був спрямований, зокрема, на широко використовувані антисептики – PVP-I, хлоргексидину глюконат (CHG), полігексанід (PHMB) і октенідин (OCT), у тому числі їхні синоніми.

## Результати та методи дослідження Антимікробний спектр антисептиків

Антимікробна активність антисептиків проти патогенів ESKAPE особливо актуальна, ураховуючи їхню провідну роль у розвитку нозокоміальних інфекцій [10]. PVP-I виявився ефективним проти *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, метицилін-чутливого *S. aureus* (MSSA), метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), *Ent. faecium*, *Enterobacter spp.* і *Ps. aeruginosa*.

**Загалом, PVP-I мав ширший спектр антимікробної активності на відміну від інших широко застосовуваних антисептиків (PHMB, CHG і OCT), зокрема проти переважної кількості грамнегативних бактерій, грибків і вірусів, а також – проти такого широкого спектру грампозитивних бактерій (табл.) [2, 30].**

Крім того, на відміну від RNMB, CHG та OCT, PVP-I показав антимікробну активність проти актинобактерій і бактеріальних спор. Відмінності антисептиків за спектром активності зумовлені різними механізмами дії. PHMB, CHG і OCT переважно руйнують клітинну стінку і цитоплазматичну мембрану.

PVP-I має кілька механізмів дії (рис. 1) [31-35]. Інгибування PVP-I ферментів пояснює його ефективність проти широкого спектра вірусів і бактерій: PVP-I взаємодіє з декількома типами ферментів, у тому числі вірусних (гемаглютинин, нейрамінідаза і сіалідаза) [36]. Було також встановлено, що механізм дії CHG і PHMB, навпаки, спрямований на руйнування вірусної оболонки. Саме тому вони мають обмежену ефективність проти безоболонкових вірусів [37, 38].

Йод у складі PVP-I також реагує із сульфідними (SH) і гідроксильними (OH) групами амінокислот ферментів і структурних білків мікроорганізмів, у результаті ці білки інактивуються або руйнуються. Більшість мікроорганізмів знищуються йодом *in vitro* менш ніж за 1 хв, а основний руйнівний вплив відбувається в перші 15-30 секунд. При цьому знебарвлення або зниження насиченості коричневого кольору препарату свідчить про його ефективність (інактивація молекул йоду).

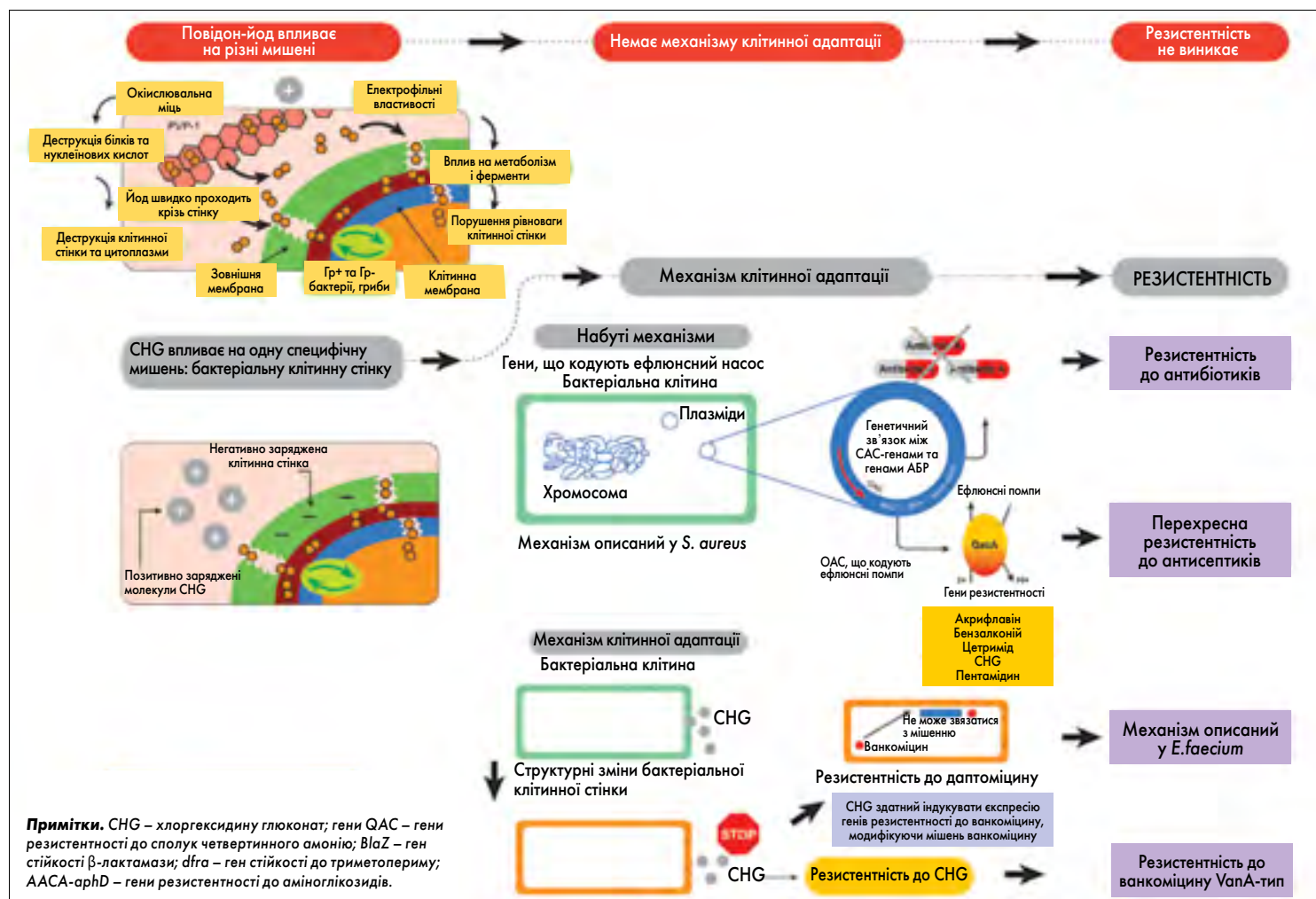
## Вплив органічного матеріалу на антисептичну ефективність препаратів

Ефективність антисептиків може знижуватися за наявності різних органічних матеріалів, наприклад крові в ранах, слизу та ін. [2]. Історично протимікробну активність топічних антисептиків випробовували *in vitro* в суспензійних середовищах, що моделюють умови в очагу інфекції, але не з абсолютною точністю [39]. Нещодавно було запропоновано новий метод випробування *in vitro*: топічні антисептики вивчали за допомогою тестових мікробних суспензій, попередньо висушених і нанесених на металеву поверхню. Такий підхід був більш репрезентативний, ніж дослідження із суспензіями [39]. Потенційно інгибуючий вплив органічних матеріалів тестували на PVP-I, CHG, PHMB та OCT. Із цього списку PVP-I показав найкоротший час ефективності проти *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa*, у тому числі в присутності крові (рис. 2) [39]. Незважаючи на широке використання CHG як антисептика, він виявився набагато менш ефективним, ніж PVP-I, як за наявності, так і за відсутності органічних матеріалів (рис. 2) [39].

## Ефективність антисептиків проти біоплівок

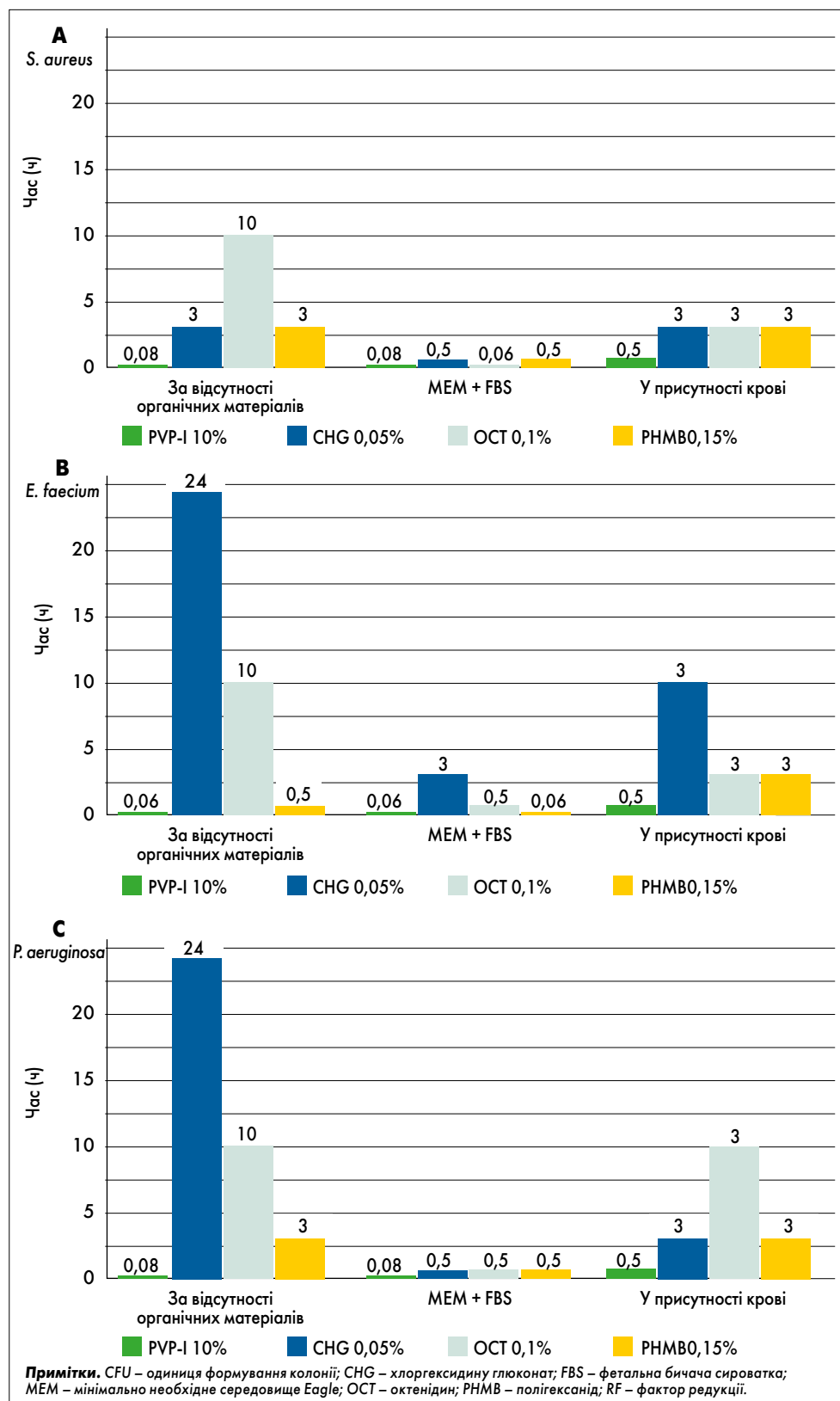
У реальних умовах бактерії переважно формують спільноти клітин у вигляді біоплівок. Біоплівки – це гетерогенні структури, що містять різні мікроорганізми, оточені захисним

Таблиця. Антимікробна активність топічного антисептика PVP-I щодо патогенів ESKAPE	
Патоген	Ефективність
Нозокоміальні MRSA, MSSA, <i>Ent. faecium</i> , <i>Ent. faecalis</i>	Кількісний суспензійний тест: 7,5% розчин ефективний (vs до впливу) проти всіх патогенів через 3 хв від моменту контакту [11]
<i>Ac. baumannii</i>	10% розчин ефективний (швидкість видалення = 98,48%) через 60 с від моменту контакту в порівнянні з культурою шкіри, взятої попередньо, а також – з культурою штучно забрудненої шкіри рук (навмисна місцева контамінація) [12]
Нозокоміальні <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	10% розчин продемонстрував «негайну» ефективність проти всіх патогенів у порівнянні з культурою шкіри, взятої попередньо до топічного нанесення (p<0,001) [13]
Біоплівки MSSA, <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i>	Аналіз знищення біоплівки: 0,25% розчин або 0,25% гелю – повне знищення всіх патогенів через 24 год інкубації [14]
Еталонний штам <i>Escherichia coli</i> ATCC25922, нозокоміальний <i>Ac. baumannii</i>	Аналіз мікропластин – 4% PVP-I був ефективним (>5 log10) проти всіх патогенів [15]



**Рис. 1.** PVP-I впливає на безліч мішеней у бактеріальних клітинах, тому повідомлень про резистентність або перехресну резистентність до нього немає [34, 35]. Єдиною специфічною мішенню CHG є бактеріальна клітинна стінка [47]. Експресія набутих генів призводить до підвищення резистентності мікроорганізмів до CHG, а також може призвести до перехресної резистентності до АБП [48]. Адаптація бактеріальної клітинної стінки зумовлює ще більшу стійкість мікроорганізмів до CHG поряд із ванкоміцином і даптоміцином [33, 58, 70]





**Рис. 2. Необхідний час впливу для досягнення ефективності в присутності ( $\log_{10} RF \geq 3$ ) і за відсутності ( $\log_{10} RF \geq 5$ ) органічного матеріалу для (А) *S. aureus*, (В) *Ent. faecium* та (С) *P. aeruginosa*.**

Бактерії були розпорошені у водному розчині, розчині з органічним матеріалом (MEM [із солями Ерла та L-глутаміном] та 10% – FBS) або в органічному 30% розчині крові (MEM [із солями Ерла та L-глутаміном] та 10% FBS із людськими еритроцитами). У чашках Петрі були розміщені поверхні з нанесеними на них отриманими тестовими розчинами, попередньо висушеними протягом 60 хвилин. Потім на них наносили препарати антисептиків або негативного контролю. Антисептичну дію було припинено через 0,08 год, 0,5 год, 3 год, 10 год і 24 години. Бактерії були відновлені та інкубовані, після чого визначалися CFU і  $\log_{10} RF$  (Schedler et al. [39]).

матриком, який здатний приєднуватися до інертних та органічних поверхонь [40]. Нещодавно проведені систематичний огляд

і метааналіз показали, що поширеність біоплівки за хронічних ран становить 78,2%. Це дає можливість припустити, що біоплівки

утворюються в більшості хронічних невиліковних ран [41]. Було показано, що деякі патогени ESKAPE почали формувати біоплівки протягом 24 год, їх також часто виявляли у свіжих ранах. Біоплівки перешкоджають загоєнню ран, а мікроорганізми в їх складі особливо стійкі до протимікробної обробки і захисних механізмів організму хазяїна [3, 40]. Таким чином, потреба в топічних антисептиках, ефективних проти біоплівок, при лікуванні гострих і хронічних ран, вогнищ інфекцій слизових оболонок і шкіри вкрай висока.

Було проведено кілька досліджень для оцінки ефективності часто використовуваних антисептиків проти біоплівок, у тому числі PVP-I, CHG, PHMB, і OKT. PVP-I в невеликій концентрації (0,25%) надійно усував MDR-біоплівки *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *Candida albicans in vitro* [14]. При подальшому розведенні PVP-I також виявився ефективнішим, ніж інші топічні антисептики, в ерадикації біоплівки *P. aeruginosa*, *C. albicans* і MRSA, що містить кілька штамів [42]. Крім того, PVP-I повністю знищував біоплівки *S. aureus* та *P. aeruginosa* протягом 15 хв після нанесення, тоді як CHG – лише біоплівки *S. aureus* [18].

#### Стійкість до антисептиків

Стійкість мікроорганізмів до антисептиків може бути закладеною генетично (наприклад, непроникність поверхневих структур або генетично зумовлена інактивація) або набутою – унаслідок позитивних мутацій (наприклад, мутації рефлюксних насосів, сайтів-мішеней), формування плазмід і транспозонів [37, 46]. Незважаючи на широке клінічне використання PVP-I протягом останніх десятиліть та ретельне дослідження ізолятів, повідомлень про резистентність або підвищення стійкості бактерій до антисептичної терапії PVP-I зареєстровано не було [34, 35]. Імовірно, такий сприятливий профіль резистентності пояснюється тим, що йод має кілька механізмів дії (див. рис. 1) [34, 35].

#### Переносимість

Алергія на PVP-I переоцінена, здебільшого через плутанину в розумінні явищ власне алергії та подразнення [90]. У дослідженні, в якому були повторно протестовані всі пацієнти з позитивними патч-тестами на PVP-I, лише в 0,4% виниквав алергійний PVP-I-асоційований контактний дерматит [90]. У порівнянні з іншими поширеними топічними антисептиками цей показник був украй рідкісним для PVP-I, OCT і PHMB і поширенішим для CHG [90]. Також було задокументовано повідомлення про кропив'янку та анафілактичні реакції внаслідок застосування CHG, анафілактичні реакції – при PHMB, і некроз асептичної тканини – при OCT [90-93].

Крім того, PVP-I 10% значно рідше чинив подразнювальну дію на шкіру, ніж CHG 5% [2]. PVP-I являє собою комплекс йоду і полімерної сполуки полівінілпіролідону (ПВП). Молекулярний йод забезпечує швидкий і виражений бактерицидний ефект, а полімер

являє собою депо для йоду. При контакті зі шкірою і слизовими оболонками з препарату виділяється значна кількість йоду. У складі комплексу з ПВП йод значною мірою позбавляється місцевої подразнювальної дії, властивої спиртовим розчинам йоду. Тому PVP-I характеризується хорошою переносимістю при нанесенні на шкіру, слизові оболонки і уражені поверхні. На відміну від інших топічних антисептиків, що їх було розглянуто в цьому огляді, PVP-I іноді пов'язує з індукцією дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ), але було продемонстровано, що вплив PVP-I на функцію ЩЗ в деяких пацієнтів із підвищеною чутливістю до препаратів йоду є тимчасовим і не має наслідків для здоров'я [98]. Крім того, подальші дослідження показали, що частота дисфункції ЩЗ в осіб, які зазнали впливу топічних йодних антисептиків, не відрізняється від показників у загальній популяції [98-103].

#### Висновок

Під час вибору топічних антисептиків для обробки шкіри, слизових оболонок, ран необхідно брати до уваги низку потенційних характеристик і особливостей, а саме – протимікробний спектр і ефективність в реальних умовах, стійкість до антисептичного препарату і перехресну протимікробну резистентність, вплив на загоєння ран і переносимість.

Порівняно з іншими широко використовуваними топічними антисептиками, такими як CHG, PHMB та OCT, PVP-I продемонстрував низку переваг.

PVP-I мав найширший спектр дії, був досить ефективним в усуненні патогенів ESKAPE та біоплівок, а також зберігав свою ефективність за наявності крові. Це робить PVP-I антисептиком вибору в лікуванні топічних вогнищ інфекції і менеджменті внутрішньолікарняних інфекцій. Крім того, в епоху, коли стійкість до антисептиків і антибіотиків стрімко зростає, ключовою особливістю PVP-I, на відміну від інших антисептиків, є відсутність виникнення стійкості / перехресної резистентності серед патогенів. Це також примітно тим, що PVP-I масово використовувався протягом десятиліть.

Ідеальний топічний антисептик має не лише зменшувати мікробне навантаження, але і сприяти загоєнню тієї анатомічної ділянки, на якій його використовують. Встановлено, що PVP-I сприяє загоєнню ран за низького рівня цитотоксичності. До того ж PVP-I вирізняється хорошою переносимістю – алергічні реакції виникають лише в 0,4%. На фармацевтичному ринку України протягом багатьох років PVP-I представлений брендовим препаратом Бетадин, виробництва компанії «Егіс».

За матеріалами Ruben Barreto et al. Addressing the challenges in antiseptics: focus on povidone iodine. International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020).

Підготувала Ірина Чумак

3v

**Бетадин®** Зупиняється немає причин!  
ПОВІДОН-ЙОД

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

\*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 пovidone-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг пovidone-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Пovidone-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швеція. 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 тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-А. Тел: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.