

Огляд ефективності використання антисептиків для полоскання носової та ротової порожнин під час глобальної пандемії COVID-19

У рамках низки клінічних досліджень вивчалась ефективність антисептиків із противірусними властивостями для полоскання носової та ротової порожнин із метою зменшення передачі SARS-CoV-2-інфекції. Зокрема, вивчали такі широко вживані антисептики, як повідон-йод (полівінілпіролідон-йод; PVP-I), лістерин, хлоргексидин тощо. Деякі з цих препаратів продемонстрували здатність знижувати *in vitro* вірусне навантаження SARS-CoV-2 на 3-4 $\log_{10}$ за 15-30 с. В огляді розглянуто результати проведених клінічних випробувань ефективності антисептиків для обробки слизових верхніх дихальних шляхів і ротової порожнини щодо їх віруліцидної дії проти збудника COVID-19, а також перспективні подальші дослідження цих речовин.

Ключові слова: COVID-19, полоскання носа, полоскання ротоглотки, повідон-йод, PVP-I, респіраторні інфекції, SARS-CoV-2.

Носова порожнина є одночасно і джерелом патогенів, і місцем проникнення інфекційних агентів — вірусів і бактерій.

Серед заходів профілактики й боротьби з інфекціями основними зазвичай вважають гігієну рук. Безумовно, це чи не найголовніша ланка в поширенні інфекційних захворювань, але, на жаль, поза увагою залишаються ніс і ротоглотка, через які реалізується проникнення ряду збудників.

За допомогою досліджень було показано, що титри вірусу SARS-CoV-2 в носовій і ротовій порожнинах є надзвичайно високими (Zou L., et al., 2020).

В умовах пандемії як ніколи актуальним стає питання застосування антисептиків для обробки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Багато антисептиків, що їх широко застосовують, зокрема PVP-I, спирт з ефірними оліями, хлоргексидин, перекис водню, є безпечними для застосування на слизових оболонках ротової та носової порожнин.

Так, тимчасове керівництво, розроблене Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), рекомендує застосовувати в стоматологічній практиці для полоскання рота 1% розчин перекису водню або 0,2% розчин PVP-I за 20 с до обстеження або перед початком будь-якої стоматологічної процедури для зменшення вірусного навантаження в ротовій порожнині, у тому числі SARS-CoV-2 у слині.

У наведеному огляді висвітлено нову доступну інформацію щодо поширених і/або перспективних антисептичних засобів і результатів деяких поточних клінічних випробувань, використання цих антисептичних речовин для лікування і профілактики.

Матеріали і методи

Пошук даних для аналізу проводився в 2 етапи: перший, попередній, пошук проводили в базі PubMed із використанням ключових слів: «антисептик для носа» і «антисептик для горла» незалежно від термінів «противірусний» і «вірус».

На підставі результатів первинного пошуку було проведено додатковий пошук, в якому були поєднані терміни «полоскання горла повідон-йодом», «полоскання горла бетадином», «полоскання горла гіпертонічним розчином натрію хлориду» тощо, незалежно від термінів «противірусний» і «вірус».

Другий пошук — на основі попереднього в базі PubMed — було здійснено вже з використанням назви вірусу — SARS-CoV, клінічних проявів спричинюваної ним інфекції, анатомічних зон, які є «вхідними воротами» для вірусу, а також із міжнародними назвами антисептичних засобів для обробки слизових оболонок дихальних шляхів і ротової порожнини.

Заключний етап пошуку проводився в базі даних Clinicaltrials.gov із використанням ключових слів: «спрей для носа», «полоскання», «SARS-CoV-2» у відповідних клінічних дослідженнях.

Усього було обрано 20 результатів. Нерандомізовані контрольовані дослідження, а також випробування з менш ніж 20 учасниками були виключені.

Отже, зупинимося на аналізі ефективності такого популярного антисептика, як PVP-I (Бетадин).

PVP-I — один із найпоширеніших доступних антисептичних засобів, який вважається безпечним для обробки слизової оболонки носо- і ротоглотки у відповідних концентраціях.

Для зовнішнього застосування (на шкірі) зазвичай використовують 10% розчин PVP-I, для обробки ротової порожнини — його 1% розчин. У клінічних дослідженнях було продемонстровано противірусну дію PVP-I в концентрації від 0,23% до 7% для полоскання порожнини рота, при цьому титр двох коронавірусів — SARS-CoV і MERS-CoV зменшувався більш як на 4 $\log_{10}$ після 15-секундного впливу препарату *in vitro* (Eggers M. et al., 2018). У клінічних умовах полоскання ротоглотки розчином PVP-I сприяло зниженню на 50% захворюваності на респіраторні інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* і *Haemophilus influenzae* (Nagatake T. et al., 2002).

Дослідження дії PVP-I *in vitro* щодо SARS-CoV-2 у концентраціях від 10,0 до 0,45% показали, що антисептик

зменшує титри вірусу більш як на 4 $\log_{10}$ після 30-секундного впливу (Anderson D.E. et al., 2020). Також дослідниками було виявлено швидку інактивацію SARS-CoV-2 *in vitro* розчином PVP-I в концентраціях 1,5-0,5% після 15-секундної експозиції, при цьому спостерігалось зменшення титрів вірусу на 3 $\log_{10}$ (Bidra A.S. et al., 2020).

В одному з досліджень *in vivo* вірусне навантаження SARS-CoV-2 під дією PVP-I знижувалось у 2 із 4 пацієнтів після полоскання ротової порожнини 1,0% розчином протягом хвилини (Martinez Lamas L. et al., 2020).

Часте інтраназальне застосування PVP-I не продемонструвало будь-якої небажаної дії препарату (Liang B. et al., 2020). PVP-I може використовуватись у вигляді назального спрею (Khan M.M. et al., 2020). Так, клінічне дослідження U. Gluck та співавт., здійснене 2007 року, показало, що PVP-I у вигляді спрею для носа в концентраціях 4,4 і 2,2% є ефективним для обробки носової порожнини і не пошкоджує епітелій слизової носоглотки.

Новітньою розробкою є застосування тампонів із PVP-I для обробки носа для деколонізації збудниками — така

Таблиця. Ефективність застосування деяких антисептиків для обробки носо- і ротоглотки з метою зниження вірусної активності SARS-CoV-2 *in vitro*

Речовина	Концентрація/продукт	Експозиція	Зменшення титру вірусу ($\log_{10}$)	Посилання
PVP-I	Спрей для горла 0,45%	30 с	$\geq 4,00$	(Anderson D.E. et al., 2020)
	Полоскання глотки / ротової порожнини 1,0%	30 с	$\geq 4,00$	
	Полоскання глотки / ротової порожнини 1,0%, розведення 1:2	30 с	$\geq 4,00$	
	Полоскання ротової порожнини 1,5%	15 с	3	(Bidra A.S. et al., 2020)
	Полоскання ротової порожнини 0,75%	15 с	3	
	Полоскання ротової порожнини 0,5%	15 с	3	
	0,90%	30 с	3,5	(Liang B. et al., 2020)
	0,50%	30 с	3,2	
	0,28%	30 с	2,2	
	0,09%	30 с	1,2	
Етанол	1,25%	30 с	3,3	(Frank S. et al., 2020)
		15 с	3,0	
	70%	30 с	3,33	(Frank S. et al., 2020)
		15 с	2,17	
Етанол та ефірні олії (Listerine Cool M'ята)	20%	30 с	1,1	(Kratzel A. et al., 2020)
	30%	30 с	$\geq 5,9$	
	(Етанол 21%, ментол 0,042%, тимол 0,064%, метил саліцилат 0,06%, евкаліптол 0,092%)	30 с	$> 3,11$	(Meister T.L. et al., 2020)
		30 с	$> 2,78$	
		30 с	$> 2,61$	
Хлоргексидин	Хлоргексидин 0,2%	30 с	1	(Meister T.L. et al., 2020)
		30 с	0,78	
		30 с	1 17	
		30 с	0,5	(Meister T.L. et al., 2020)
		30 с	0,56	
		30 с	0,5	
Перекис водню	1,5% стабілізований розчин перекису водню, гліцерин і еритритол	30 с	0,78	(Meister T.L. et al., 2020)
		30 с	0,61	
		30 с	0,33	

процедура здатна зменшувати кількість патогенних мікроорганізмів щонайменше на 12 год (3M Health Care, 2020).

Назальний розчин PVP-I пацієнти переносили краще, ніж традиційне промивання носа мупіроцином для зменшення колонізації *S. aureus* перед хірургічними втручаннями (Lepelletier D. et al., 2020). Алергічні реакції на PVP-I у літературі не описані, лише в деякого з пацієнтів спостерігали незначне подразнення шкіри (3M Health Care. Facts about iodine and iodophors, 2020).

У низці клінічних досліджень, де порівнювали ефективність PVP-I в різних концентраціях з іншими антисептиками, показана його виражена вируліцидна дія (табл.). Також є докази, які демонструють відсутність циліотоксичності продуктів повідон-йоду, які застосовуються в погоджених концентраціях та не зменшують мукоциліарний кліренс (Gluck U. et al., 2007; Reimer K. et al., 2002).

Були також занепокоєння, що PVP-I може чинити невідомий вплив на мікробну флору ротової порожнини. Однак доведено, що препарат не притаманна здатність негативно впливати на мікроорганізми, у тому числі на *Veillonella dispar* (представник резидентної мікрофлори), у ротовій порожнині, тобто можна припустити, що він узагалі не впливає на нормальну мікробну флору ротової порожнини як таку (Mitsui T. et al., 2017).

Перспективні клінічні випробування ефективності PVP-I як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антисептиками

В одному з перспективних досліджень PVP-I у концентрації 0,20% використовуватиметься для полоскання горла і промивання носа впродовж 20-30 с тричі на день протягом 6 днів (Khan F.R. et al., 2020). Також планується порівняти ефективність PVP-I та перекису водню, рослинного

антимікробного засобу і гіпертонічного розчину натрію хлориду, аби з'ясувати, який саме препарат найефективніше зменшує вірусне навантаження в рото- і носоглотці. Безпека PVP-I у згаданих концентраціях для обробки рото- і носоглотки передбачається, але не оцінюватиметься.

На сьогодні проведено вже понад 20 випробувань із перевірки ефективності і переносимості PVP-I, лістерину, гіпертонічного розчину натрію хлориду, хлоргексидину, перекису водню.

Клінічне дослідження, проведене в Університеті Sains Islam (Малайзія), за участю 20 пацієнтів оцінювало ефективність полоскання розчином PVP-I або лістерину для зменшення вірусного навантаження SARS-CoV-2, визначеного як два негативних результати ПЛР в реальному часі з інтервалом щонайменше 24 год (Povidone-iodine vs essential oil vs tap water gargling for COVID-19 patients. <https://ClinicalTrials.gov>).

Дослідження SHIELD, проведене в Університеті Вісконсину в Медисоні (штат Вісконсин, США), показує ефективність застосування комбінації PVP-I і хлоргексидину для обробки носа і полоскання ротової порожнини з метою профілактики зараження вірусом SARS-CoV-2 (SHIELD study: using naso-oro-pharyngeal antiseptic decolonization to reduce COVID-19 viral shedding. <https://ClinicalTrials.gov>).

NYU Langone (Академічний медичний центр у Нью-Йорку, США) спонсорує клінічне випробування, в якому порівнюється сольовий розчин для полоскання рота/носа з PVP-I і хлоргексидином у пацієнтів із позитивним тестом на COVID-19 (Gargling and nasal rinses to reduce oro- and nasopharyngeal viral load in patients with COVID-19. <https://ClinicalTrials.gov>). Кожен учасник промиває ніс (кожну ніздрю) рідиною об'ємом 5 см³, після чого виконує промивання ротової порожнини рідиною об'ємом 20 см³ 4 рази на день протягом 7 днів.

Вірусне навантаження SARS-CoV-2 оцінюватиметься за допомогою ПЛР.

Stanford HealthCare проводить порівняльне клінічне випробування ефективності використання назальних спреїв із PVP-I і фізіологічного розчину натрію хлориду. У дослідженні пацієнти з COVID-19 і позитивним лабораторним тестом здійснюватимуть по два розпилення в кожну ніздрю 2%; 0,5% PVP-I або ізотонічним розчином натрію хлориду у вигляді назального спрею — 4 рази на день. Зміна вірусного навантаження SARS-CoV-2 вимірюватиметься за допомогою кількісної ПЛР (Stanford University. PVP-I nasal sprays and SARS-CoV-2 nasopharyngeal titers (for COVID-19). <https://ClinicalTrials.gov>).

Отже, стрімке поширення пандемії COVID-19 посилює інтерес до пошуку безпечних і ефективних варіантів захисту медичних працівників й осіб із найбільшим ризиком зараження. Результати попередніх досліджень *in vitro* та *in vivo*, наведені в огляді, демонструють, що застосування PVP-I для розпилення в порожнині носа і полоскання ротоглотки можна вважати безпечним і доцільним у комплексі заходів для мінімізації ризику поширення SARS-CoV-2.

Також очікуються додаткові дані клінічних випробувань застосування антисептичних препаратів як засобів профілактики SARS-CoV-2 (Frank S. et al., 2020; Kirk-Bayley J. et al., 2020; Challacombe S.J. et al., 2020).

Висновки

PVP-I у розведених концентраціях для полоскання порожнини рота застосовують в усьому світі протягом десятиліть як антисептик під час хірургічних процедур, а також для полоскання з метою профілактики респіраторних інфекцій у пацієнтів.

Тривале застосування розчину PVP-I у концентрації від 0,45 до 1,5% для полоскання не призводило до подразнення або пошкодження слизової оболонки і не мало несприятливих наслідків. Також не було доведено, що полоскання розчином PVP-I негативно впливає на мукоциліарний кліренс вільного епітелію носової порожнини чи на мікрофлору ротової порожнини. До того ж відомо, що полоскання ротової порожнини PVP-I не забарвлює зуби і не впливає на смакові функції.

Найнижча концентрація, ефективна щодо SARS-CoV-2, становила 0,09%, 30-секундна експозиція знижувала вірусну активність на $1,2\log_{10}$, 1,5% концентрація PVP-I при 15-секундній експозиції зменшувала вірусне навантаження на $3\log_{10}$ (табл.).

Хоча обробка носової й ротової порожнини придатними для цього антисептиками не може замінити лікарям традиційні засоби індивідуального захисту (халати, маски, захисні окуляри і рукавички), використання ефективного антисептика для обробки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота — корисний захід у період боротьби з поширенням SARS-CoV-2.

PVP-I може бути загальноживим антисептиком проти багатьох вірусів і бактерій, з огляду на його широкий спектр антимікробної дії. Поточним і майбутнім клінічним випробуванням ще належить визначити роль цього антисептика в період пандемії COVID-19.

Список літератури — у редакції.

За матеріалами Christopher Stathis, Nikolaos Victoria et al. Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic, *Future Microbiol.* (2021) 16(2), 119-130.

Підготувала Катерина Рихальська



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняється немає причин!

- 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 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. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. 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. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.