

Можливості повідон-йоду в профілактиці поширення SARS-CoV-2

У статті представлені докази віруліцідної активності повідон-йоду (PVP-I) щодо SARS-CoV-2, а також детально описані механізми профілактичної дії полоскань і промивань ротової порожнини і горла його розчином.

Ключові слова: повідон-йод, COVID-19, SARS-CoV-2, антисептик, полоскання горла, промивання ротової порожнини.

Сьогодні значну частину зусиль у боротьбі з пандемією COVID-19 направлено на впровадження загальної вакцинації для протидії цій інфекції, але перед суспільством і системами охорони здоров'я стоїть не менш важливе завдання – зменшити поширення SARS-CoV-2. Що передбачає, у тому числі, і заходи соціального дистанціювання, і раціональне використання відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), і дотримання гігієни в лікарнях, а також обережне поводження з біомедичними відходами.

На додаток до цих нефармацевтических втручань вирішальним фактором, здатним уповільнити поширення вірусу, є ретельне дотримання гігієни порожнини рота з використанням віруліцідних засобів для промивання і полоскання ротової порожнини й горла. Лікарі деяких спеціальностей (стоматологи, отоларингологи тощо) зазнають підвищеного ризику зараження SARS-CoV-2 через близькість до ротової порожнини, тому саме цій групі ризику рекомендується звернути особливу увагу на запобігання поширенню вірусу шляхом зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 в ротовій порожнині.

Передопераційне промивання рота за допомогою відповідної віруліцідної рідини вважається основним профілактичним засобом для контролю вірусного навантаження в кліні та аерозолі під час і після будь-якої стоматологічної процедури. На основі опублікованих у літературі даних PVP-I, йод із водорозчинним полімером полівінілпіролідоном, є ефективним профілактичним засобом проти коронавірусу (Kirk-Bayley J., 2020). Деконтамінація носової і ротової порожнини за допомогою PVP-I може зменшити кількість аерозользованих вірусних частинок до їх поширення (Pelletier J.S., 2020).

Було проведено ретельний аналіз результатів усіх досліджень, опублікованих у PubMed, ClinicalTrials.gov, EBSCO, Scopus, Web of Sciences, Cochrane database, ClinicalTrial.org, Google scholar тощо, щоб зібрати докази ефективності PVP-I проти SARS-CoV-2 і в запобіганні поширенню інфікування.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі досліджень *in vitro* тимчасові рекомендації Американської стоматологічної асоціації (ADA) щодо мінімізації ризику передачі COVID-19 пропонують передпроцедурне полоскання ротової порожнини 1,5% перекисом водню або 0,2% PVP-I (Dexter F., 2020; Tessema B., 2020; Bidra A.S., 2020).

Центр із контролю та профілактики захворювань США (CDC) рекомендує перед процедурою промивати ротову порожнину розчинами антисептиків. Варто зазначити, що PVP-I безпечний для використання в ротовій і носової порожнинах у концентраціях до 1,25% (Rahn R., 1997).

За відсутності доступних препаратів для звичайного стоматологічного використання під час пандемії COVID-19 рекомендується

розбавити 10% PVP-I у співвідношенні 1:20, потім 0,5 мл розведеного розчину PVP-I змішати з 9,5 мл стерильного фізіологічного розчину або інших розчинів, призначених для розведення (Frank S., 2020).

Bidra та співавт. (2020) рекомендують регулярно використовувати 0,5% PVP-I для полоскання ротової порожнини, щоб зменшити ризик внутрішньолікарняної передачі вірусу від безсимптомних носіїв. Також рекомендується часто використовувати оральні та назальні спреї PVP-I у лікарнях із неадекватним забезпеченням ЗІЗ (табл. 1). При цій концентрації поглинання йоду є мінімальним і нижчим за норму загального добового споживання йоду для ротової дорослого людини – 150 г (Frank S., 2020).

Наявні дані підтверджують віруліцідні властивості PVP-I проти SAR-CoV-2. Передопераційне полоскання ротової порожнини і горла розчином PVP-I є важливою процедурою для запобігання поширенню інфекції під час пандемії COVID-19.

Обґрунтування використання PVP-I під час інфекції SARS-CoV-2

Дослідження показали, що різні ділянки ротової порожнини, такі як ясенінні щілини, слизова оболонка щік, язик, мигдалини, піднебіння, мікротріщини на поверхні зубів, створюють ідеальну нішу для існування вірусних частинок у пацієнтів, які страждають від вірусної респіраторної інфекції (Pelletier J.S., 2020). Навіть запалення пародонту, спричинене біоплівкою, також пов'язане з розвитком інфекції нижніх дихальних шляхів, яка може спровокувати початок вентиляційної пневмонії (Frank S., 2020).

Багато систематичних оглядів і метааналізів підтвердили важливість ретельної гігієни порожнини рота і використання антисептических засобів для запобігання респіраторним розладам і внутрішньолікарняним інфекціям (Peng X., 2020). Крім того, підтверджено, що обробка порожнини рота відіграє неабияку роль у регулюванні поширення SARS-CoV-2, оскільки ротова порожнина «ідентифікована як місце високого ризику інфікування», при цьому слина є основним способом передачі вірусних частинок і потенційним джерелом поширення інфекції в громаді (To K.K.-W., 2019).

Вірусні частинки в інфікованих дихальних рідинах і краплях слизи зумовлюють передачу на короткі відстані під час дихання, розмови, кашлю або чхання (Hoffmann M., 2020). Великі краплі слизи, діаметр яких перевищує 60 мкм, зазвичай швидко осідають, обмежуючи передачу лише тим особам, які перебувають поблизу джерела інфекції (Tang J.W., 2006). Проте краплі меншого розміру (діаметр ≤60 мкм), які випаровуються і утворюють ядра аерозолю діаметром <10 мкм, мають здатність до передачі на великий відстані (Xu R., 2020). За оцінками, при кожному чханні виділяється майже 40 тис крапель слизи, тому надзвичайно важливо знизити вірусне навантаження цієї біологічної

рідини (Edwards D.A., 2004). Дослідження підтвердили, що вірусне навантаження в слизі пацієнта, інфікованого COVID-19, на момент госпіталізації становить $1,2 \times 10^8$ інфекційних копій/мл. З огляду на рівень смертності від COVID-19, який коливається від 0,39 до 4,05%, ризик передачі від інфікованих госпіталізованих осіб здоровим членам сім'ї, опікунам, медичним працівникам та іншим пацієнтам, які відвідують лікарню, є високим (Huang C., 2020). Ризик передачі інфекції також підвищується для госпіталізованих пацієнтів, які потребують таких процедур, як неінвазивна вентиляція, інтубація та аспирація, що сприяють утворенню біоаерозолю і призводять до внутрішньолікарняної передачі серед медичних працівників (Kirk-Bayley J., 2020).

Дослідження також показали, що SARS-CoV-2 ідентифікується в респіраторних, носових і оральних виділеннях пацієнтів із безсимптомним і слабосимптомним перебігом COVID-19 (Chan J.F.- W., 2020).

Інфікована людина з вірусом SARS-CoV-2 може поширити інфекцію майже на 406 осіб за 30 днів (Castagnoli R., 2020). І що важливо, невелика кількість рибонуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 виявляється в секреції слизи ще довго після одужання (Rahn R., 1997).

Тому надзвичайно важливо знизити вірусне навантаження в слизі та ротоглотці, щоб зупинити нозокоміальну передачу і зменшити внутрішньолікарняне поширення інфекції за допомогою розумного використання антисептических засобів із віруліцідними властивостями, таких, зокрема, як PVP-I.

Полоскання рота PVP-I виявилося особливо корисним для медичних працівників, переважно стоматологів та отоларингологів. Лікарі зазначеніх спеціальностей зазнають підвищеного ризику інфікування, оскільки контактиють зі слизовою оболонкою ротової порожнини і глотки безпосередньо під час діагностичних і лікувальних процедур, тоді як вірусні частинки залишаються в повітрі протягом 3-4 год, забруднюючи поверхні в навколошньому просторі.

Було показано, що полоскання PVP-I горла / ополіскування рота / використання спрея знижують частоту внутрішньолікарняної пневмонії та супутніх ускладнень і смертності від COVID-19 майже на 40% (Castagnoli R., 2020). Професійний догляд за порожнину рота разом із ретельним використанням PVP-I може знизити рівень потенційних респіраторних патогенів і частоту аспираційної пневмонії (van der Maarel-Wierink C.D., 2013). Тому повторне застосування PVP-I для полоскання порожнини рота показане пацієнтам із симптомами SARS-CoV-2, особливо в перший і другий тиждень після появи ознак хвороби, оскільки вірусне навантаження в секретах ротової

порожнини і ротоглотки є найвищим упродовж цього періоду (To K.K.-W., 2020). Також необхідно використовувати PVP-I у безсимптомних пацієнтів, оскільки вони можуть поширювати інфекцію як серед медичних працівників, так і серед оточуючих (Zou L., 2020).

Віруліцідний механізм дії PVP-I

PVP-I є мікробіцидом широкого спектра дії, який інактивує бактерії, гриби, найпростіші та декілька вірусів. Перша публікація про віруліцідні властивості PVP-I у 1975 р. показала, що з його допомогою титри герпесвірусу 2 типу були знижені на 92% (Amstey M.S., 1975). PVP-I може інактивувати віrusi як з оболонкою, так і без неї (Wu Z., 2020). PVP-I-умісні засоби для полоскання і спрей для горла ефективні проти ротавірусів, аденоівірусів, поліовірусів, вірусу паротиту, Кохсакі, герпесу, краснухи, імунодефіциту людини та вірусу грипу (Eggers M., 2019). Найефективніше полоскання горла PVP-I може знищити частоту інфекцій, спричинених *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-резистентний золотистий стафілокок), *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae*, майже на 50% в осіб із діагнозом хронічної інфекції легень / дихальних шляхів (Kanagalasingam J., 2015). PVP-I має максимальну віруліцідну активність проти інших широко використовуваних антисептиків, які-то бензетонію хлорид, бензалконію хлорид, хлоргексидину глюконат і алкіламіноетилгліцин гідролорид (Kawana R., 1997). Якщо порівнювати з іншими антимікробними засобами, недостатньо ефективними проти коронавірусів, ефективність PVP-I щодо SARS-CoV-2 є доволі вираженою.

Віруліцідна дія PVP-I пояснюється його вільним або незв'язаним йодом/I₂, який відляється в зовнішнє середовище з комплексу PVP-I. У водному розчині I₂ та гіпойодиста кислота (HOI) є двома формами елементарного йоду, активними з точки зору антимікробної активності PVP-I (Schreier H. 1997). I₂ дестабілізує мембрани оболонку і спричинює лізис вірусних білків (Rothe C., 2020). PVP-I спрямовані на ліпідний шар SARS-CoV-2, як і всіх коронавірусів (O'Donnell V.B., 2020), він також утворює різні комплекси з ненасиченими жирними кислотами та амінокислотами всередині клітини, індукує витікання цитозолю і погіршує синтез білка (Eggers M. 2019). Вільний йод навіть дегенерує нуклеопротеїни вірусних частинок, окисляє нуклеїнові кислоти, змінює метаболічні шляхи, що може спричинити незворотне ураження вірусу. Крім того, вільний йод поглинає вільні радикали, чинячи тим самим протизапальну дію під час вірусних інфекцій (Ito H., 2006).

Докази того, що PVP-I може інактивувати SARS-CoV-2

Тривале полоскання з відповідним розведенням PVP-I упродовж більш як 2 хв, до 4 разів на день, рекомендоване для зниження захворюваності на повітряно-крапельні респіраторні інфекції (Kohn W.G., 2003). Тому використання ополіскувача для ротової порожнини PVP-I було запропоноване як профілактична стратегія для ефективної інактивації вірусного навантаження в області рота і глотки, інфікованих SARS-CoV-2 (Andersen K.G., 2020) (табл. 2). Респіраторне товариство Японії рекомендувало полоскання горла PVP-I для профілактики і лікування госпіталізованих і негоспіталізованих респіраторних інфекцій. Ці рекомендації засновані на попередніх дослідженнях, де полоскання горла PVP-I і спрей для горла виявили віруліцідні властивості проти низько- (H5N3, H7N7, H9N2) і високопатогенних штамів пташиного грипу А (H5N1) (Ito H., 2006). Полоскання горла 0,23% розчином PVP-I або використання спрея з PVP-I може значуще знизити вірусне навантаження вірусу пташиного грипу А протягом 10 с (Eggers M., 2018). Крім того, інше дослідження підтвердило ефективність полоскання горла PVP-I проти вірусів свинячого грипу (H3N2, H1N1 і H1N2) (Kariwa H., 2006).

У ході клінічних досліджень у лікарні препарат PVP-I на 58% зменшив кількість епізо-дів респіраторної інфекції (Nagatake T., 2002). На основі цих доказів міністерство охорони

Таблиця 1. Рекомендації щодо назального/перорального застосування PVP-I (Kariwa H., 2004; Martinez Lamas L., 2020)

Групи ризику щодо COVID-19	Шлях застосування PVP-I**	Дозування PVP-I
Пацієнти: <ul style="list-style-type: none"> із підтвердженою/підозрюваною інфекцією SARS-CoV-2; які проходять процедури вис		

Таблиця 2. Докази, що підтверджують ефективність повідон-йоду (PVP-I) проти SARS-CoV-2

Дизайн дослідження	Предмет дослідження	Матеріали і методи	Результати і висновки	Посилання
Обсерваторійне дослідження <i>in vitro</i>	Віруліцидна активність PVP-I проти SARS-CoV-2	Чотири засоби на основі PVP-I 1. Антисептичний розчин (PVP-I 10%). 2. Засіб для очищення шкіри (PVP-I 7,5%). 3. Засіб для полоскання горла і рота (PVP-I 1%). 4. Спрей для горла (PVP-I 0,45%). Перевірено на віруліцидну активність при контакті протягом 30 с	Усі продукти PVP-I інактивували вірус на ≥99,99%, що відповідало зниженню титру вірусу на $\geq 4 \log_{10}$ протягом 30 с	Anderson et al., 2020
Обсерваторійне дослідження <i>in vitro</i>	Оптимальний час контакту та концентрація перорального PVP-I проти SARS-CoV-2	PVP-I у концентрації 0,5%, 1% і 1,5% проти етанолу (70%) і води протягом 15 і 30 секунд. Протестовано щодо дії на штам SARS-CoV-2- USAWA1/2020	PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) повністю інактивував SARS-CoV-2 протягом 15 с після контакту. 70% етанол не інактивував SARS-CoV-2 після 15 с контакту, але все ж інактивував вірус через 30 с контакту	Liang B. et al., 2020
Обсерваторійне дослідження <i>in vitro</i>	Порівняння ефективності пероксиду водню (H_2O_2) і антисептичного засобу для полоскання ротової порожнини на основі PVP-I проти SARS-CoV-2	• PVP-I (0,5%, 1,25% і 1,5%) і • Водні розчини H_2O_2 (3% і 1,5% концентрації) при контакті впродовж 15 і 30 секунд. Протестовано щодо дії на SARS-CoV-2	PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) повністю інактивував SARS-CoV-2 за 15 секунд. Розчини H_2O_2 (1,5% і 3,0%) виявляли мінімальну віруліцидну активність через 15 і 30 с контакту	Bidra et al., 2020
Систематичний огляд	Для оцінки специфічної ефективності PVP-I проти SARS-CoV-2	Були перевірені всі протоколи застосування назального і перорального PVP-I проти COVID-19	PVP-I можна безпечно вводити протягом до 5 міс у носову і 6 міс у ротову порожнину	Frank et al., 2020
Короткі повідомлення	Вплив розчину для полоскання рота PVP-I на вірусне навантаження SARS-CoV-2 у слині	Мазки з носоглотки і зразки слини були перевірені на SARS-CoV-2 у пацієнтів до та після полоскання 15 мл 1% PVP-I протягом хвилини	PVP-I сприяв значному падінню вірусного навантаження, яке зберігалося щонайменше 3 год	Lamas et al., 2020

здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії випустило рекомендацію щодо використання PVP-I як профілактичного заходу для запобігання інфекції дихальних шляхів після спалаху свинячого грипу H1N1 у 2009 році.

Так само полоскання 0,23-1% PVP-I ротової порожнини протягом 1-2 хв також може знизити вірусне навантаження SARS-CoV-2 (Liang B., 2020). Liang та співавт. (2020) провели дослідження з оцінкою токсичності *in vivo* та ефективності інактивації SARS-CoV-2 за допомогою назального спрея PVP-I і офтальмологічних крапель і зробили висновок, що PVP-I може швидко інактивувати SARS-CoV-2. В іншій статті, опублікованій Martínez та співавт. (2020), 1% PVP-I знижував вірусне навантаження SARS-CoV-2 у назальних мазках і слині майже до непомітних меж, і ефект тривав 3-4 години. W.H. Chin та співавт. (2020) також виявили, що 7,5% PVP-I сприяв зниженню рівня вірусу SARS-CoV-2 ніжче можливих рівнів протягом 5 хвилин.

Різні країни розробили свої протоколи щодо застосування PVP-I для обробки ротової та носової порожнин під час COVID-19. У Великій Британії пацієнтам, які перебувають у свідомості та інфіковані COVID-19, або особам, недостатньо обстеженим на COVID-19, вводять 0,5% розчин PVP-I 0,3 мл у ніс та 9 мл у ротову порожнину перед будь-якими процедурами

(Martínez Lamas L., 2020). Так, пацієнтам без свідомості рекомендується нанесення на слизові оболонки ротової порожнини 2 мл розчину PVP-I. Інший протокол, у Піттсбурзі (штат Пенсильванія, США), рекомендує введення 240 мл 0,4% PVP-I в носову порожнину для промивання пазух і 10 мл 0,5% PVP-I для полоскання ротової порожнини кожні 2-3 год 4 рази на день у пацієнтів із COVID-19 перед процедурами високого ризику (Mady L.J., 2020). Автор також рекомендував виконувати ці профілактичні заходи медичним працівникам перед оглядом або лікуванням пацієнтів із підоозрою чи діагнозом COVID-19, виконанням процедур високого ризику та в умовах недостатнього забезпечення ЗІЗ.

Більшість із цих протоколів стосується як пацієнтів із симптомами, так і безсимптомних носіїв. Щоб запобіти перехресному зараженню серед стоматологів, ADA схвалила використання 0,2% PVP-I ополіскувача рота перед усіма стоматологічними процедурами під час пандемії COVID-19. Оскільки комерційних препаратів PVP-I для звичайного стоматологічного лікування немає, рекомендується розводити 10% PVP-I (1:20), використовуючи 0,5 мл 10% PVP-I і 9,5 мл стерильних водних розчинів або фізіологічного розчину (Pelletier J.S., 2020).

Parhar та співавт. (2020) заявили, що «поки не будуть проведені підтверджені дослідження, найкраще розвідити PVP-I фізіологічним розчином (зазвичай 7,5%) у співвідношенні 1:3, щоб досягти концентрації менше 2%». Bidra та співавт. (2020) перевірили різну концентрацію PVP-I (0,5%, 1% і 1,5%) проти SARS-CoV-2 і дійшли висновку, що всі розведені концентрації інактивували вірус SARS-CoV-2 протягом 15 секунд. Дослідження також показало, що 70% етанол не інактивував повністю SARS-CoV-2 навіть після 15 с контакту, але міг інактивувати вірус через 30 секунд. В іншому дослідженні Bidra (2020) *in vitro* порівнювали інактивацію SARS-CoV-2 перекисом водню та PVP-I. Результати показали, що під час контакту впродовж 15 і 30 с розчин для полоскання PVP-I в усіх трьох концентраціях – 0,5%, 1,25% і 1,5% – повністю інактивував SARS-CoV-2. Перекис водню в концентрації 1,5% і 3,0% виявляв мінімальну віруліцидну активність навіть через 30 с контакту.

Нещодавно опубліковане дослідження перевірило віруліцидну активність 8 комерційно доступних ополіскувачів для порожнини рота, що містять різні активні сполуки, проти 3 різних ізолятів SARS-CoV-2 в умовах, які імітують виділення з носоглотки. Було виявлено, що 1% PVP-I ополіскувач для ротової порожнини значно

знижував вірусну активність протягом короткого часу впливу (30 с) (Meister T.L., 2020).

Концентрацію та тривалість застосування розчину PVP-I можна визначити на основі швидкості потоку видільень слизової та слини людини. Оскільки швидкість потоку слини в пацієнта, який перебуває в стані свідомості, низька, а очищенння PVP-I повільніше, ніж зазвичай, показана тривала експозиція PVP-I (de Toledo T.-A., 2020). Для повного зниження вірусу продукти PVP-I рекомендується використовувати щонайменше 2 тижні. Це втручання не має на меті вилікувати хворобу, але може значуще зменшити поширення вірусу. Таким чином, особам, які могли контактувати з інфікованими SARS-CoV-2, або які подорожують чи прибули звідти, точками високого ризику щодо COVID-19, рекомендується часто використовувати ополіскувач PVP-I для зниження вірусного навантаження SARS-CoV-2 в ділянці ротової порожнини й рогоглотки.

Безпека і переносимість PVP-I

PVP-I для полоскання і промивання рота добре переноситься порівняно з іншими антисептичними засобами, його можна безпечно застосовувати до 5 міс у носової порожнині і до 6 міс – у ротовій (Challacombe S.J., 2020).

У дослідженні *in vitro* з оцінки безпеки PVP-I на слизовій оболонці ротової порожнини апоптоз клітин відбувався при концентрації 1×10^2 мМ протягом доби (Mady L.J., 2020). Дослідження *in vivo* підтвердило, що тривале використання 1-1,25% PVP-I для полоскання горла не подразнює слизову оболонку і не призводить до будь-яких побічних ефектів (протягом 28 міс). Полоскання повідон-йодом не забарвлювало зуби і не змінювало смакові відчуття (Shankar S., 2020). Аллергія на PVP-I також спостерігається вкрай рідко, із частотою поширення 0,4% (Eggers M., 2019).

Таким чином, проведені дослідження підтверджують, що застосування PVP-I для полоскання носової та ротової порожнин є простим безпечним недорогим та ефективним засобом профілактики поширення COVID-19. Завдяки віруліцидній активності PVP-I проти SARS-CoV-2 його використання у зазначеній способі дає можливість зменшити ризик перехресної передачі вірусу.

Реферативний огляд Chopra A., Sivaraman K., Radhakrishnanc R., Balakrishnan D., Narayanan A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. Japanese Dental Science Review 57 (2021) 39-45.

Підготувала Анастасія Романова

3

Бетадин®

Повідон-йод

Зупиняєсь немає причин!

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

ГРИБКИ

*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 гіперчувствливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, антигеморигічний 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. ДОВА G02. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Угорщина. Бетадин розчин РП. №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. EGIS