

Polüvidoonjodiid (PVP-jood)

„The Gold Standard“





Sisukord

Sissejuhatus	4-5	Polüvidoonjodiidi kasutusalad	18-19
Ajalugu „See on elementaarne: element jood“	6-7	Braunol® lahuse erinevad kasutusalad	20-23
Joodi ja polüvidoonjodiidi mõju inimorganismile	8-9	Vahelduv antiseptika Braunol® ja Prontosan®	
Joodi keemia ja standardiseerimine	10-11	preparaatidega	20
Polüvidoonjodiidi eripära	12	Polüvidoonjodiidi roll haavaparanemises	21
Polüvidoonjodiidi toimetehhanism	13	Braunol® lahuse kasutamine oftalmoloogias	22
Toimeainete võrdlus	14-15	Polüvidoonjodiid septilise artriidi ravis	23
Polüvidoonjodiidi sisaldavad tooted	16-17	Küsimused ja vastused	24-25
Braunol®	16	Lisainfo	26-27
Braunovidon® salv	17	Kirjanduse loetelu	28-29

Sissejuhatus

Polüvidoonjodiid kuulub antiseptikumideks nimetatavate valmisravimite toimeainete rühma. Polüvidoonjodiidi sisaldavaid preparaate kasutatakse kirurgias infektsioonide profülaktikaks ja infektsiooni kontrolliks erinevail näidustustel.

Polüvidoon (polüvinüülpirrolidoon, mida sünteesitakse atsetüleenist mitmeastmelises protsessis („Reppe keemia")), on erinevate ahela pikkustega polüvinüülpolümeer. Seda kasutatakse suspensiooni- ja dispersiooniainena ning kandjana ravimites, samuti mahuekspandrina.

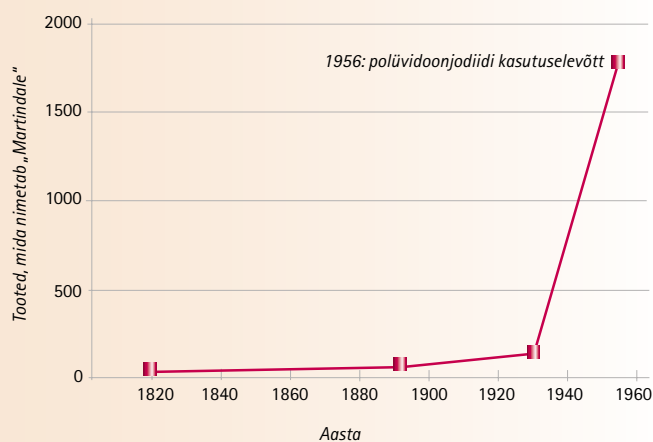
H.A. ja M.V. Shelanski (1956) töötasid meditsiiniliseks kasutamiseks välja nn. „jodofoorid" kui joodi kandjad. Need polüvidoonil põhinevad polümeerid valmistasid ette pinna polüvidoonjodiidi kui antiseptilise aine laiaulatuslikule kasutamisele meditsiinis.

Väike ekskursioon joodi farmakopöa minevikku näitab, kuidas uus jodofooride kontseptsioon tollal maailma muutis:

- 1821: Francois Magendie kandis joodi esmakordselt farmakopöasse
- 1890: „Martindale'i Ekstra Farmakopöa" kuues väljaanne loetleb juba 30 joodi sisaldavat ravimpreparaati.
- 1928: „Martindale" nimekirjas on 128 joodipreparaati.
- 1956: rahvusvaheline register, mis on pühendatud üksnes joodipreparaatidele, loetleb vähemalt 1700 farmakopöas nimetamist, kaubamärki ja vastet (Sweetman 2005).

Polüvidoonjodiidi mikroobidevastane aktiivsus on võrdne joodiga, kuid ta on tunduvalt nahasõbralikum (vt. polüvidoonjodiidi toime mehhanism lk. 13). Spetsiifilisest ravimvormist tulenevalt on tema vees lahustuvus tunduvalt parem kui elementaarsel joodil.

Joodi sisaldavate preparaatide arv
(Sweetman, 2005)



Ajalooliselt võib polüvidoonjodiidi lahuste farmatseutilist arengut vaadelda kahe põlvkonnana:

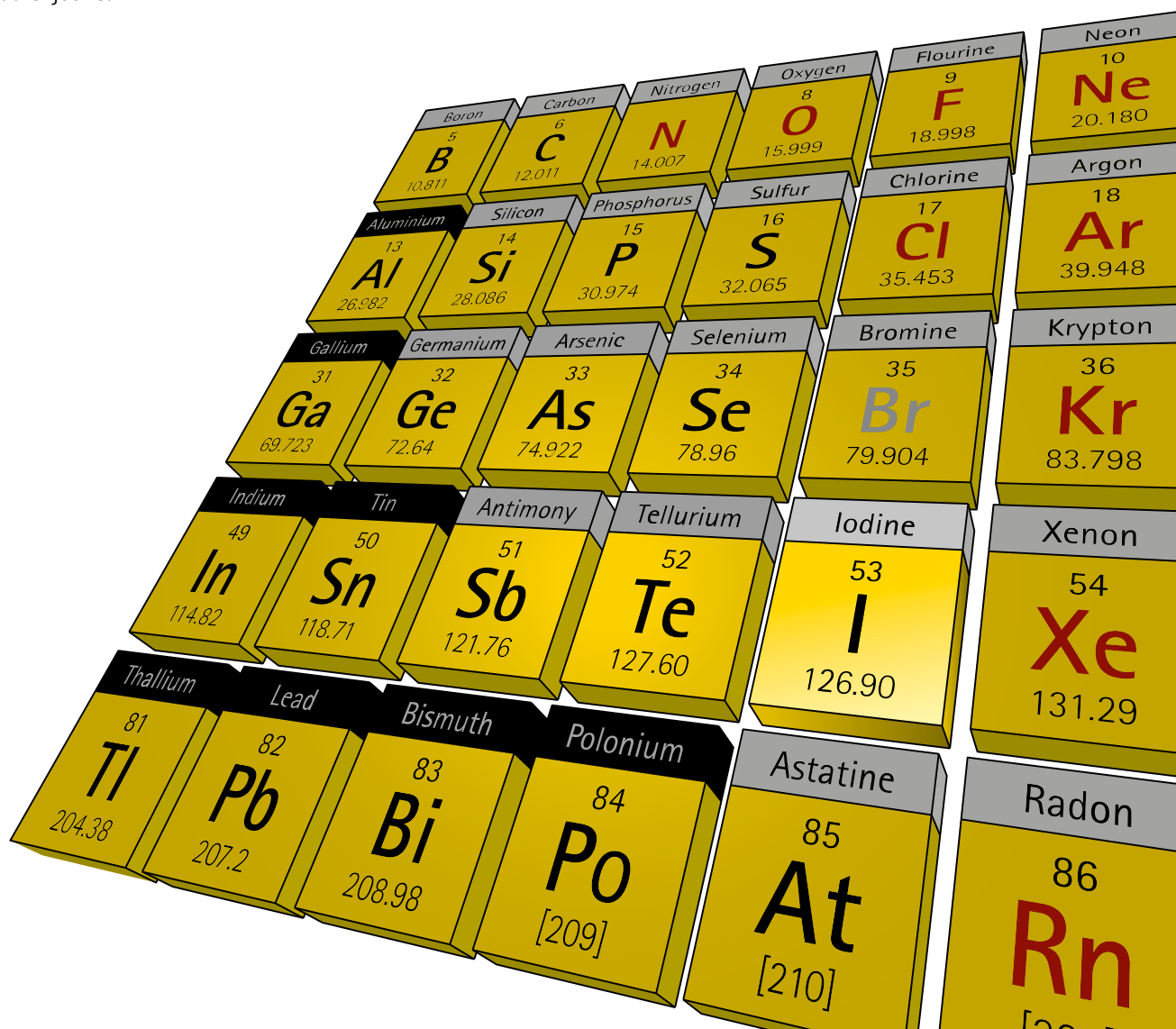
Esimene põlvkond, mille moodustasid peamiselt polüvidoonjodiidi vesilahused mõningate lisaainetega, asendus 1980-ndate aastate algul keerulise nn. „teise põlvkonna" süsteemiga, kus jodiidiga stabiliseerimine tagab „vaba joodi" vabanemise kindlaksmääratud hulgal ning toodete suurema efektiivsuse ja stabiilsuse. Seda tehnikat nimetatakse **standardiseerimiseks** (vt. joodi keemia ja standardiseerimine lk. 10).

Kompleksiga seondumata vaba joodi hulga standardiseerimine ja stabiliseerimine tagab lisaks partii ühtlase koostise ja hoiab ära mikrobitsiidse efektiivsuse võimaliku vähenemise säilitusperioodil („kõlblikkusaeg") (Pinter jt. 1984). Polüvidoonjodiidi on lihtsam ja ohutum kasutada kui klassikalisi joodipreparaate ning tema toksilisus on väga väike.



Tänapäeval on polüvidoonjodiidil humaan- ja veterinaarmeditsiinis igapäevaselt kasutatavate antiseptiliste ja antimikroobsete ainete seas jätkuvalt tähtis positsioon. Polüvidoonjodiidi preparaatiidel on kliinilise praktika jaoks oluline maksimaalse laiussega antimikroobne spekter ja kõrge efektiivsus käsikäes äärmiselt madala toksilisusega. Viimatised publikatsioonid nagu näiteks konsensuse raport „Toimeainete valiku üldised soovitused haavade antiseptikaks” (Kramer jt. 2004) rõhutavad nende preparaatide erakordselt head kliinilist kasu/kahju profiili.

Käesolev väljaanne vaatleb polüvidoonjodiidi ja B.Brauni polüvidoonjodiidi preparaatide iseloomulikke tunnuseid ja omadusi ning toob välja mõningad erijooned.



„See on elementaarne: element jood“



Siinkohal on ära toodud mõned ajaloolised faktid ühe põnevaima keemilise elemendi kohta, mis on mikrobioloogilise ja antiseptilise joodi kandja (jodofoori) toime aluseks.

„Kõigist tervisele asendamatu elementidest, mida seni tuntakse, on jood kõige vääritimõistetum ja kõige kardetum. Ometi on ta märksa ohutum kui ülejäänud mikroelemendid, mida peetakse inimese tervise seisukohalt olulisteks.“ (Guy E. Abraham, MD, sünnitusabi, günekoloogia ja endokrinoloogia professor UCLA Meditsiinikoolis).

Jood on omapärane mikroelement, mis täidab bioloogilistes süsteemides olulisi funktsioone nagu näiteks kilpnäärme hormooni türoksiini hulga reguleerimine (vt. jood inimorganismis, lk. 8). Joodi leidub maakoore mineraalides ja teatud tüüpi merevetikates (eriti Phaeophyceae perekonna pruunvetikad, ingl.k. „kelp“). Ligi kaudu 110 Maal tuntud keemilise elemendi hulgas on ta esinemissageduselt 62. kohal.

Igapäevases kliinilises praktikas on joodi kasutatud erinevates ravimvormides antiseptikaks (näiteks haavaraviks ja infektsioonide ennetamiseks) üle 150 aasta. Juba enne meie ajaarvamist oskasid arenenud tsivilisatsioonid nagu antiikkreeklased ja hiinlased ära kasutada joodi häid omadusi, ehkki nad ei tundnud selle toimeainelist kuuluvust ja toimemehhanismi.

Kreeka filosoof Theophrastus (u. 370–288 e.m.a.) Aristothelese ja Platoni õpilane, oli üks esimesi, kes katsetas taimedega ravieesmärkidel („botaanika isa“). Ta väitis, et adrul, vetikatel ja teistel taimedel on valuvaigistav efekt päikesepõletuse korral.

Hiina arst Ke-Hung (281–361 BC) kasutas vetikaid suurenenud

kilpnäärme (struuma) raviks.

Halogeenide fluori, kloori, broomi ja joodi avastamise au kuulub prantsuse teadlastele.

Element joodi avastas 1811. a. Dijonist pärit prantsuse keemik Bernard Courtois (1777–1838). Oma isa firmas töötades oli ta end pühendanud püssirohu („musta pulbri“) valmistamisele Napoleoni armee tarbeks. Musta pulbri oksüdeerivaks komponendiks on kaaliumnitraat, mida kutsutakse ka (kaalium)salpeetriks (salt + petra „kivist pärit sool“). Et Prantsusmaa osales sel ajal sõjas, oli nõudlus prantsuse nitraadimaardlatest ammutatava salpetri järele suur. Selle edasiseks töötlemiseks vajati naatriumkarbonaati, mida saadi adrust Bretagne'i ja Normandia randadelt. Selline adru kasvab hiiglaslikes veealustes „vetikametsades“ umbes 30 cm päevas. Kui Courtois püüdis kogutud vetikate tuhost saada naatriumkarbonaati, ent töötles seda lisaainete eemaldamiseks liiga suure koguse väävelhappega, nägi ta tumelillasid kuni purpurivärvi aure, mis kondenseerusid vaskanumail ja kahjustasid ning korrodeerisid neid. Courtois märkas, et aur kristalliseerus külmaladel pindadel mustjasvioletseteks kristallideks ning oletas sealjuures, et tegemist võib olla uue elemendiga. Tuntud loodusteadlaste Joseph Louis Gay-Lussaci (1778–1850) ja Andre-Marie Ampere (1775–1836) abiga leidis tema avastus kinnitust ning 1813. a. novembris sai Prantsuse Keiserlik Instituut sellekohase ametliku teate.

Eelmainitud tööle toetudes raporteeris Briti keemik Humphrey Davy (1778–1850) 1813. a. lõpul Londoni Kuninglikule Ühingule, et on avastatud uus element, mis meenutab kloori, ja 1869. aastal kantigi see Dimitri Ivanovitš Mendelejevi elementide perioodilissüsteemi tabelisse teiste halogeenide kõrvale.

1. augustil 1814 avaldas Gay-Lussac kirjaliku teate uue elemendi avastamisest, kinnitas, et elemendi esmaavastajaks ja isoleerijaks oli Courtois ning nimetas seda kristallide ja eriti aurude intensiivse tumelilla värvuse põhjal kreekakeelse sõnaga „ioeides“ („lillakas-sinist värvi“).

Joodi eraldamine adrutuhast Courtois' poolt oli selle elemendi esmakordne isoleerimine taimsest materjalist; võrreldes mineraalide joodisisaldusega (10...100 mg/100g kuivaine kohta) sisaldab adru 10 000 korda rohkem joodi, olles seega väga joodirikas.



Sellest hoolimata ammandas see allikas ennast 18. sajandil ja 19. sajandiks. Tänapäeval jääb see joodi saamise meetod majanduslikult selgelt alla joodi saamisele salpeetrist: 2005. aastal oli juhtiv joodi tootja ja eksportija Tšiili, andes kaks kolmandikku kogu maailma jooditoodangust, talle järgnesid Jaapan ja USA (British Geological Survey).

1895. aastal viisid edasised uuringud joodi esinemise kohta taimedes ning joodi analüütiline identifitseerimine avastuseni, et jood on elutähtis mikroelement ja kuulub kilpnäärme koostisesse (vt. jood inimorganismis lk. 8).

Fülogeneetiliselt on kilpnäärme hormoonid väga vanad molekulid, mida sünteesitakse enamikus hulkaraksetes ja isegi mõnedes ainuraksetes organismides, nad mõjutavad geenitranskriptsiooni ja sellega põhiainevahetust, mis alafunktsiooni korral võib aeglustuda 50%-ni normaalväärtusest ja ülefunktsiooni korral kahekordistuda.

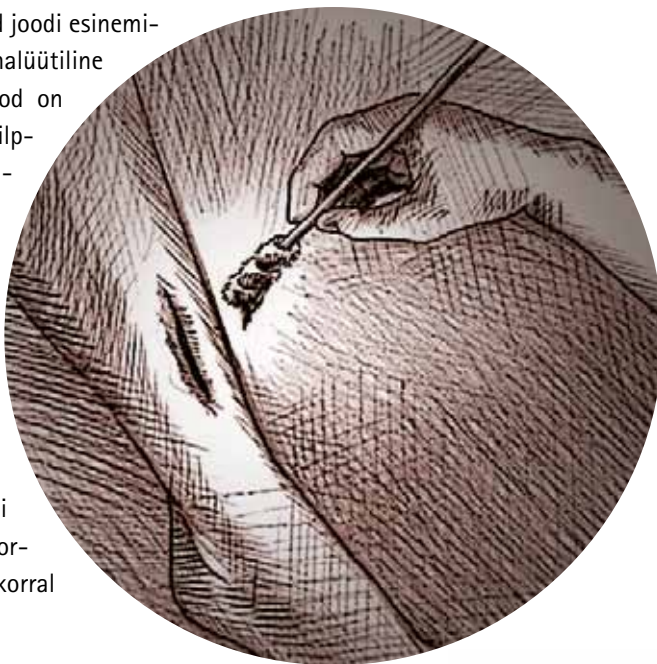
Joodi bakteritsiidset toimet kirjeldas teaduslikult esimesena 1880. a. prantsuse mikrobioloog ja parasitoloog Casimir Davaine, kes sai iseäranis tuntuks oma tööga antraksitekitaja (*Bacillus anthracis*) kausaalsest patogeensusest.

Alates 19. sajandist viis see avastus joodi kasutamisele meditsiinis nn. jooditinktuurina naha antiseptikaks ja haavaraviks. Jooditinktuuri, näiteks 2% joodi etanoollahust, kasutati traditsioonilises meditsiinis kuni 20. sajandi keskpaigani.

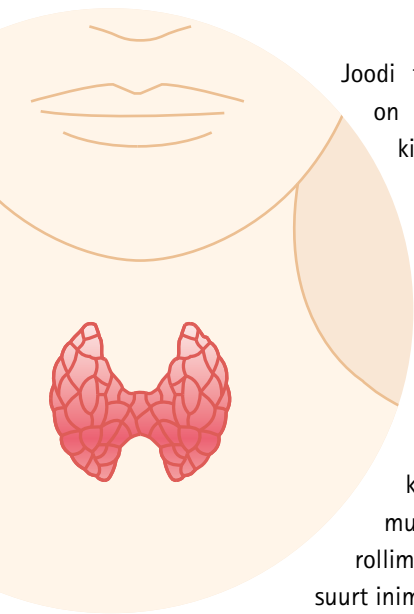
1950-ndatel aastatel töötati välja niinimetatud „jodofoorid“ kui joodi kandjad ja H.A. ning M.V.Shelanskile tuli mõte kasutada neid meditsiinis. Need polüvidoonil põhinevad polümeerid, millega jood on iooniliselt seotud I_3 -vormis, avasid 1956. aastal tee

mikrobiitsiidse aine polüvidoonjodiidi kasutamisele paljudel näidustustel.

Need ajaloolised avastused ja arengud viisid kokkuvõttes selleni, et B.Braun tõi 1985. aastal müügile sellise ravimi nagu Braunol®.



Joodi ja polüvidoonjodiidi mõju inimorganismile



Joodi füsioloogiline roll inimorganismis on kilpnäärme hormoonide süntees kilpnäärmes. Peamine kilpnäärme hormoonidest on T4 (tetrajoodtüroniin). Rakud võtavad verest T4, see dejodineeritakse ensümaatilisel, et muundada see trijoodtüroniiniks (T3), mis on türeoidhormooni aktiivne vorm. Türeoidhormoonide füsioloogilist toimet võib jaotada järgmiselt: 1) kasv ja areng ja 2) organismis toimuvate ainevahetusprotsesside kontrollimine. Türeoidhormoonid mängivad suurt inimese aju ja kesknärvisüsteemi arengus alates 15. rasedusnädalast kuni 3 aasta vanuseni. Türeoidhormooni teine füsioloogiline ülesanne on kontrollida mitmeid organismis toimuvaid metaboolseid protsesse. Siia kuuluvad süsivesikute, rasvade, valkude, vitamiinide ja mineraalainete metabolism. Näiteks suurendab türeoidhormoon energiaproduktiooni ja lipolüüsi ning reguleerib glükoneogeneesi ja glükolüüsi.

Tavaline päevane vajadus on 100 ja 300 µg vahel, kogused 500 µg kuni 1 mg ei avalda normaalselt kilpnäärmele mõju.

Toiduga saadud jood imendub seedetrakti kaudu. Toidus sisalduv jood muundatakse enne imendumist jodiidiiooniks. Jodiidiioon on biosaadav ja omastatakse täielikult nii toidust kui joogiveest. See ei kehti ravieesmärgil manustatud türeoidhormoonides sisalduva jodiidi kohta. Jood siseneb vereringesse plasma anorgaanilise jodiidina, mis eemaldatakse ringest kilpnäärme ja neerude poolt (joodi eritumine uriiniga). Joodi eritumine peegeldab hästi joodi imendumist. Normaalse elanikkonna hulgas, kelle puhul ei esine joodipuudust endeemilise struuma või endeemilise kretinismi näol (rasedusaegne joodipuudus põhjustab türeoidhormooni defitsiiti, mis põhjustab häireid kesknärvisüsteemi ja aju arengus), peegeldab joodi eritumine uriiniga keskmist päevast joodivajadust. Seejärel on jooditarbe määramisel olulisteks näitajateks seerumi T4

ja TSH tase (peegeldades kilpnäärme normaalset seisundit) ja joodi eritumine uriiniga (FAO/WHO ekspertnõustamise andmeil, 2001).

Teatud piirkonnad nagu Kagu-Aasia või Aafrika on tõsiselt mõjutatud joodipuudusest, seda loodusliku defitsiidi tõttu. Kogu maailmal elab joodivaestel aladel 2,2 miljardit inimest (38% maailma elanikkonnast) (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders andmeil).

Joodi toksilisus

Süsteemne mõju

Jood ja jodiidid omavad erinevat toimet kilpnäärmele (vt. allpool) ja võivad põhjustada nii struumat kui hüpötüreoidismi kui hüpertüreoidismi (Basedow' tõbi). Struumat ja hüpötüreoidismi on leitud ka imikutel, kelle emad on kasutanud joodipreparaate raseduse ajal.

Akuutne süsteemne toksilisus võib põhjustada šokki, tahhükardiat, palavikku, metaboolset atsidoosi ja neerupuudulikkust (Sweetman, 2005).

Üleliigset joodi saab edukalt organismist eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi abil (Zamora, 1986).

Mõju kilpnäärmele

Ehkki jood on türeoidhormoonide produktsiooniks hädavajalik ja joodipuudus võib põhjustada väga tõsiseid tagajärgi, võivad üleliigsed kogused põhjustada hüpertüreoidismi või, paradoksaalselt, isegi struumat ja hüpötüreoidismi.

Kui päevane annus ületab progresseeruvalt lubatud annust (üle 1 mg ööpäevas), kasvab esialgu türeoidhormoonide produktsioon, kuid veelgi kõrgemate annuste puhul (üle 2 mg ööpäevas) nende tootmine pidurdub (Wolff-Chaikoff efekt). Harilikult on see mõju ajutine ja kilpnääre kohaneb kõrge jooditasemega. Mõnedel indiviididel on adapteerumine puudulik, mis põhjustab kroonilist türeoidhormooni produktsiooni pärssimist, mis omakorda viib struuma ja hüpötüreoidismini.



Joodi imendumine polüvidoonjodiidist

Polüvidoonjodiidi manustamise viisist olenemata võib jood süsteemselt imenduda. Joodi nahale kandmisel imendub mingi osa sellest. Imendumist mõjutavad kindlasti töödeldud nahapinna suurus, ravi kestvus ja naha seisund. Paljudes uuringutes on leidnud kliinilist tõestust, et manustades joodi rikkumata kaitsevõimega tervele nahale on imendumine osutunud väga väikeseks (Sweetman, 2005).

Vastupidiselt neil juhtudel, kus polüvidoonjodiidi manustamise kohtadeks on nahaalune kude, suu, sool, põis, tupp, kõhuõõs või keskeinand, toimub märkimisväärne joodi imendumine koos seerumi valkudega seotud joodi taseme tõusuga. Häireteta neerufunktsiooni korral normaliseerub seerumi joodisisaldus 3 kuni 7 päevaga.

Mitmed uuringud ja juhtumikirjeldused näitavad, et polüvidoonjodiidist eralduv jood imendub hõlpsasti põletushaavast, haava loputamisel polüvidoonjodiidi lahustega. Teatatud on ka üksikjuhtumitest, kus polüvidoonjodiidiga immutatud haavasidemed põhjustasid ulatusliku joodi imendumise (nt. Zellner 1985).

Polüvidoonjodiidi vaginaalsel manustamisel imendub jood kergesti. Jood võib ema organismist üle kanduda lootele või rinnapiima kaudu imikule.

Vastsündinutel on naha kaitsefunktsioon väiksem. Mitmed uuringud on demonstreerinud, et vastsündinuil ja alla 1-aastastel lastel imendub jood kergesti mitte üksnes läbi kahjustatud naha, vaid ka läbi terve naha (Lindner 1997).

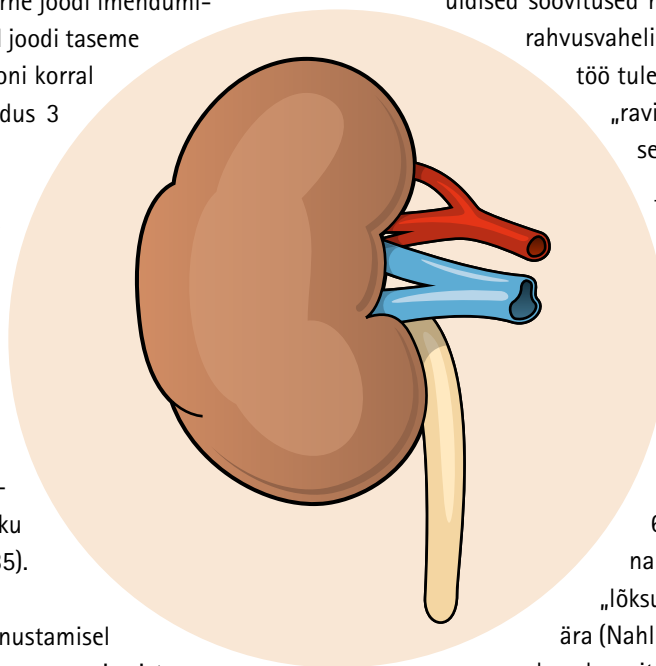
Võimalikud ravimi kõrvaltoimed

Polüvidoonjodiidi preparaadid on üldiselt hästi talutavad ja teated nahaärritustest, ülitundlikkusest või allergiast on harvad. Kõige levinumateks polüvidoonjodiidi kõrvaltoimeteks, millest on teatatud, on lokaalne ärritus, sügelus ja kuumatunne. On arvatud, et allergiate põhjuseks ei pruugi olla lahuse koostises olev jood (Kozuka 2002). Sellest järeldub, et joodiallergia on kas väga harv ehk olematu või metodoloogia, mida on kasutatud joodiallergiat vaatlevates uuringutes, on olnud vigane.

2004. aastal publitseeritud konsensuse raport „Toimeainete valiku üldised soovitusused haavade antiseptikaks“, mille avaldas rahvusvaheline grupp mainekaid spetsialiste koostöö tulemusena, hindas polüvidoonjodiidi kui „ravimit, mis on esimene valik lühiajaliseks kasutamiseks haavainfektsioonide ja kontamineeritud ägedate trauma-haavade korral“ (Kramer jt. 2004).

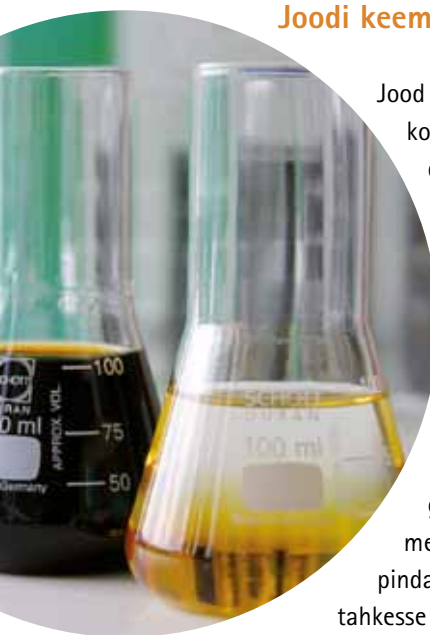
Polüvidoonjodiidi korduv kasutamine limaskestadel võib põhjustada põletustunnet (Isenberg 2002). Pikaajaline polüvidoonjodiidi kokkupuude nahaga põhjustab ärritust, mis kasvab esimese 1,5 kuni 6,5 tunni kestel ja võib põhjustada nahapõletusi, kui lahus jääb keha alla „lõksu“ nt.satub žguti alla ega kuiva seal ära (Nahlieli 2001). Oklusiivse plaastri test võib anda valepositiivse tulemuse nahaärrituse tõttu.

2,5% polüvidoonjodiidi silmatilkade kasutamisel mitu korda päevas täheldati mõnikord kerget kõrvetustunnet, mida ei esinenud 1,25% polüvidoonjodiidi silmatilkade puhul. 2,5% polüvidoonjodiidi silmatilkade ühekordne kasutamine oli hästi talutav. Lisaks mainitule leidub teave selle kohta, et aastatel 1994–2000 ravi-ti 0,75% polüvidoonjodiidiga kokku umbes 8000 silma, ilma et ühelgi juhul oleks esinenud kõrvaltoimeid (Jacobi 2000).



Joodi keemia ja standardiseerimine

Joodi keemia



Jood kui keemiline element kuulub koos fluori, kloori, broomi ja astaa-
diga halogeenide gruppi, mis on
perioodilisussüsteemi seitsmes
põhigrupp.

Toatemperatuuril moodustab
elementaarne jood mustjas-
violetteid kristalle ja kaldub
„sublimeeruma“, st. kristallid
muudavad kiiresti oma agre-
gatsiooniolekut moodustades tu-
mevioletteid aure, mis jahedamatel
pindadel võivad taas välja sadestuda
tahkesse vormi.

Joodi lahustuvus vees on väga madal: ainult 1:3000, kuid ta
lahustub väga hästi alkoholides. Lisaks meditsiinile kasutatakse
joodi fotograafias, arvutitööstuses ja värvitööstuses.

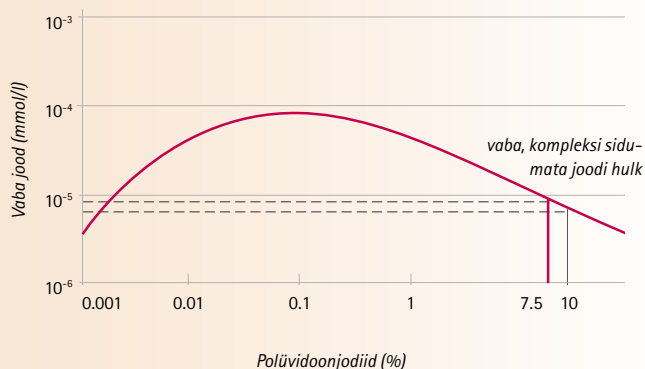
Joodi olemasolu võib kiiresti ja usaldusväärselt määrata tärglase
abil, millega ta moodustab sügavsinise joodi-tärglase kompleksi.

Kvantitatiivanalüüsis määratakse joodi naatriumtiosulfaadiga tiit-
rides. Naatriumtiosulfaati kasutatakse ka tülikate joodiplekide
kiireks eemaldamiseks; kõrge redokspotentsiaaliga lillakaspruun
jood muudetakse värvituks joodiks nagu näiteks I^- (vt. lisainfo, lk
25)

Tõestatud on, et vähemalt seitse joodi eri vormi reageerivad vesi-
lahuses keerulistes tasakaalusüsteemides üksteisega; siiski on ele-
mentaarne jood nende hulgas kõige kõrgema mikroobidevastase
aktiivsusega (vt. polüvidoonjodiidi toimemehhanism, lk.12).

Lisaks vabaneb polüvidoonjodiidi vesilahuse lahjenduse suurene-
des (kuni lahjenduseni 1:100) paradoksaalselt enam elementaar-
set joodi. Mainitud seaduspära avastas ja kirjeldas seda detailselt
professor W.Gottardi Austriast (1985 ja 1991). Maksimaalne kogus
joodi vabaneb, kui polüvidoonjodiidi kontsentratsioon on 0,1% (vt.
joonis 1).

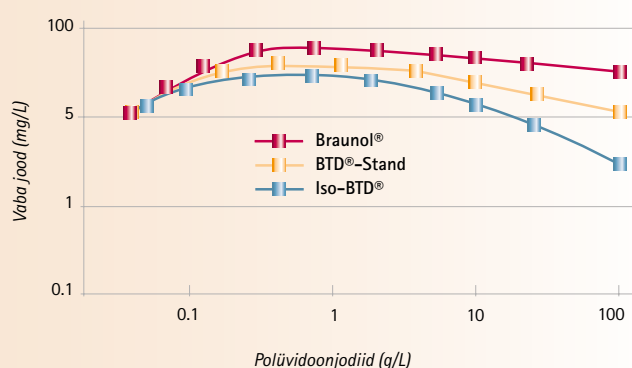
Joonis 1. Polüvidoonjodiidi tasakaalukontsentratsioonid



Rackur selgitas seda lahjendusefekti polümeeriosakeste kogumite
moodustumisega, mis talletavad kompleksi sidumata joodi nagu
patareis (1985). Vesilahuse lahjenduse kasvades need osakesed
dissotsieeruvad ja vabastavad eelnevalt „ladustatud“ joodi, mille
tulemusena lahuse mikroobidevastane tõhusus kasvab.

Gottardi (1985 ja 2001), Atemnkeng jt.(2006), Atemnkeng ja
Plaizier-Vercammen (2006) ja Rackuri (1985) uuringutulemuste
ühitamine kinnitab seda ilmingut ja näitab, et antiseptilise lahuse
mikroobidevastase efektiivsuse määrajoodi vabanemine, nagu
see on näidatud joonisel 2 (vt. polüvidoonjodiidi toimemehhanism,
lk 12).

Joonis 2. Vaba joodi kontsentratsioon polüvidoonjodiidi
vesilahustes





Polüvidoonjodiidi vesilahuste standardiseerimine

Optimaalse mikroobidevastase toime üks võtmelemente on polüvidoonjodiidi vesilahuse ravimvorm. Niinimetatud "standardiseerimine" tagab, et preparaadi täpse kvalitatiivse koostise korral on Braunol® lahustel alljärgnevad omadused:

- püsiv ja ühtlaselt kõrge antimikroobne toime kõigisse mikroorganismidesse *de facto* juba pärast 15 sekundi möödumist, „kiire toime algus“
- garanteeritud stabiilse hulga elementaarse „vaba“ joodi (polüvidoonjodiidkompleksi toimeaine) vabanemine kogu preparaadi kõlblikkusaja vältel
- lahuse püsiv nahasõbralik pH
- Braunol® lahus omab kõigis mainitud parameetrites nagu „mikrobiitsidus“, „vaba jood“ ja „pH“ kestvat stabiilsust kogu kõlblikkusaja vältel, millega on tagatud partii ühtlane koostis, mis on üks kõige põhilisemaid nõudeid ravimile.

Standardiseerimata polüvidoonjodiidi vesilahustel esineda võivad probleeme on kinnitanud rida teatise ja terve sari publikatsioone USA-s 1980ndatel ja 1990ndatel aastatel (Berkelman jt.1981).

Üks geneeriliste ravimite tootja oli kogemata polüvidoonjodiidi lahuste tootmisel kasutanud saastunud vett, mille tulemusena avastati teatud partiidest *Pseudomonas cepacia*. Veidi hiljem teatati erinevatest haiglastest, et turule lubatud tootmisveaga partiide kasutamise tagajärjeks oli pseudobakterieemia valepositiivsetes verekülvides; paaril korral olid isegi patsiendid infitseeritud vereproovi eelse naha antiseptika tagajärjel nende polüvidoonjodiidi lahustega.

Nende juhtumite intensiivne uurimine ja joodi vabanemise analüüs kõnealustest partiidest näitasid, et vaba, mikrobiitsidelt toimiva joodi kogus oli ainult 1 ppm, kogus, mis oli ilmselt ebapiisav võitlemaks kontaminatsiooniga. Hiljutised standardiseerimata konkureerivate toodete ja Braunol® uuringud on tõestanud, et Braunol® sisaldab väga kõrget mikrobiitsidelt toimiva vaba joodi hulka, mis tapab testorganismid nagu näiteks *Staphylococcus au-*

reus sh. MRSA ja *Pseudomonas aeruginosa* juba 15 sekundiga, kus logaritmiline reduktsioonitegur on > 5; standardiseerimata toode vajab vähemalt 1-2 minutit (Atemnkeng jt. 2006). Tulemused on ära toodud tabelis 1.

Tabel 1

Lahjendamata polüvidoonjodiidi preparaatide bakteritsiidne toime

Testitud toode	Logaritmilised reduktsioonitegurid ¹					
	<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	15 sek	30 sek	60 sek	15 sek	30 sek	60 sek
Braunol®	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Standardiseerimata iso-Betadine®	0.63	1.10	4.43	> 5	> 5	> 5
	0.91	1.41	4.04	> 5	> 5	> 5
	1.17	1.26	2.91	> 5	> 5	> 5
Standardiseeritud Betadine®	1.28	3.78	> 5	> 5	> 5	> 5
	1.51	4.80	> 5	> 5	> 5	> 5
	1.82	3.83	> 5	> 5	> 5	> 5

¹Iga katset viidi läbi kolm korda.

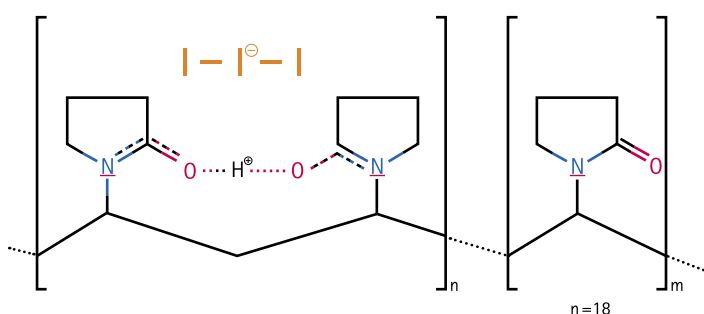
Polüvidoonjodiidi eripära

Stabiilsus

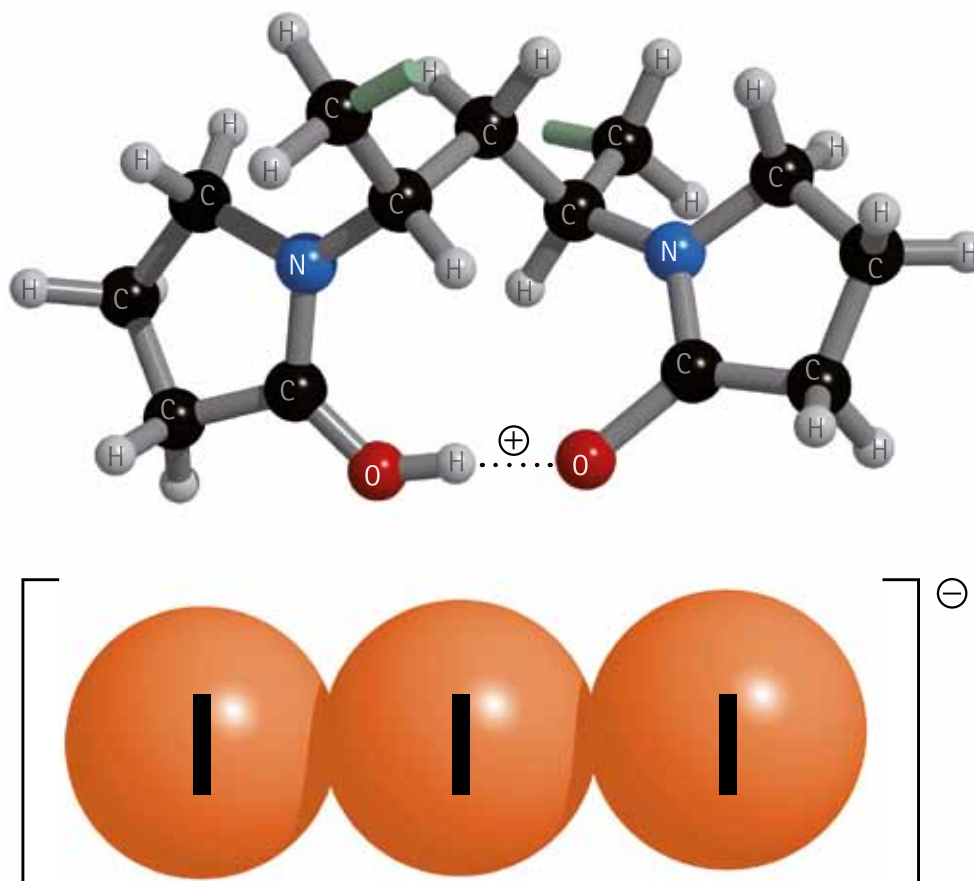
Pulbrilises vormis võib polüvidoonjodiidi säilitada ilma märkimisväärselt joodi kaota. Siiski tuleks ainet säilitada kuivas kohas valguse eest kaitstuna. Kuna ravimi toimeaine polüvidoonjodiidi stabiilsus on suurepärane, saab näiteks Braunol® lahuse puhul garanteerida pakenditele, mis on väiksemad kui 500 ml 3-aastase säilivuse ja kõigile suurematele pakenditele 5-aastase säilivuse.

pH väärtus

Polüvidoonjodiidi mikroobidevastane aktiivsus kehtib pH vahemikus 2.5...7.0, optimaalne pH on 3 ja 6 vahel.



Joonis 4. Esitatud polüvidoonjodiidi struktuur (Schenk jt. 1979).



Joonis 3. Esitatud polüvidoonjodiidi struktuuri monomeerne osa (3-D-mudel)



Polüvidoonjodiidi toimetemehhanism

Joodi keemia on keeruline, kuna võimalike reaktsioonide hulk on suur. Vesinikuioonidel (H^+) on oluline mõju erinevatele reaktsioonidele, seepärast on reaktsioonide kulgemise seisukohalt mõeldes joodiosakeste biotsiidsele aktiivsusele pH väärtuse määramine väga tähtis. Vesilahustes võib jood esineda vähemalt seitsmes erinevas vormis, millest siiski üksnes hüdreeritud molekulaarne jood (I_2), hüpojoodiidhape (HOI) ja joodiioonid (I^-) omavad mikrobiitsiidset toimet (Rackur 1985, Gottardi 1972).

Joodi biotsiidne toime tuleneb tema võimest reageerida erinevate funktsionaalsete gruppidega näiteks $-OH$ (reaktsioon aminohape türosiini fenoolgrupiga), $-NH_2$ (aminohapped ja nukleotiidalused), $-SH$ (aminohape tsüsteiin) ja $C-C$ kaksiksidemed ning küllastamata rasvhapped. Reageerivatele gruppidele on oluline funktsioon märklauaks olevate organismide (näiteks bakterid ja seened) ainevahetusprotsessides. Joodi sidumine häirib metaboolseid protsesse ja sellega inaktiveerib mikroorganismid.

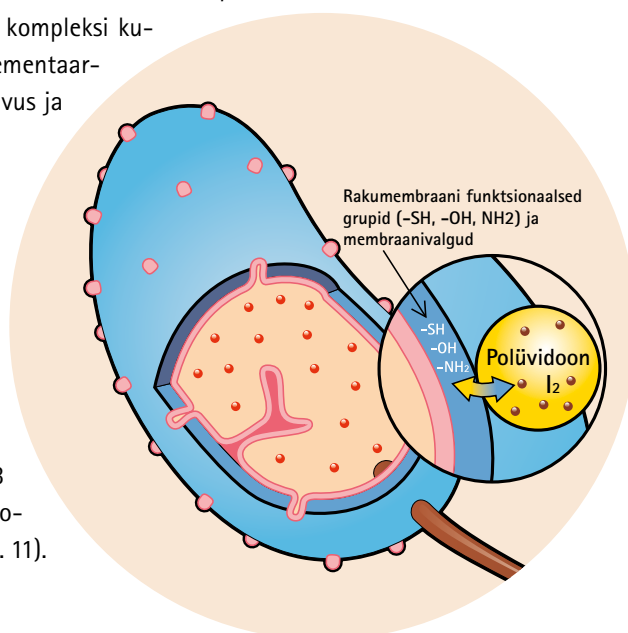
Kui süsteemis osalevad polümeerid, millel on võime siduda joodi ja evida nn. jodofoori omadusi, siis muutub joodi keemia veel huvitavamaks (vt. joodi keemia, lk. 9). Kõigi B. Brauni joodipreparaatide puhul on polüvidoonjodiidi (mida kutsutakse ka PVP-joodiks) puhul jodofooriks polü(N-vinüül-2-pürrolidoon). Erinevus konventsionaalsete joodilahuste ja jodofooride vahel on selles, et viimases esineb umbes 99,9% joodist kompleksi kujul. See vähendab märkimisväärselt elementaarse joodi puudusi, nt. toksilisust ja ärritavust ja plekkide jätmise tugevust.

Ravimite nagu Braunol® (vt. B. Braun polüvidoonjodiidi sisaldavad tooted, lk. 15), mis sisaldavad nii joodi kui jodiidi, võib mikrobiitsiidse toime peaaegu täielikult kanda vaba molekulaarse joodi arvele, mis Braunol® lahuses on kogu preparaadi kõlblikkusaja vältel kontsentratsioonis üle 8 ppm (Atemnkeng jt. 2006, polüvidoonjodiidi vesilahuste standardiseerimine, lk. 11).

Jood esineb seal peamiselt trijodiidi vormis, mis tagab keemilise tasakaalu jodiidi ja aktiivse joodi vahel. Polüvidoonjodiidi kompleksis esineb jood erinevates vormides:

Kasutusvalmis jood	sisaldab kõiki joodi tüüpe, mida saab tiitrida naatriumtiosulfaadiga.
Jodiid	negatiivselt laetud ioon, vajalik joodikompleksi moodustamiseks.
Kogu jood	kõigi olemasolevate jooditüüpide summa.
Vaba jood	vastutab polüvidoonjodiidi vesilahuste mikrobiitsiidse toime eest. Seda on võimalik väga keerulise protseduuri abil polüvidoonjodiidi vesilahustest ekstraheerida.

Polümeer polü(N-vinüül-2-pürrolidoon), polüvidoonjodiid ja kõik teised jodofoorid eraldi võetuna ei oma mikrobiitsiidset toimet. Mikrobiitsiidsed omadused tulenevad elementaarse joodi vabanemisest. Mikrobiitsiidset toimet ei määra üksnes vaba joodi kontsentratsioon lahuses, vaid hoopis vaba joodi kontsentratsioon mikroorganismi rakuseinal – mis on toime koht sihtmärgiks oleva organismi puhul. Polüvidoon seondub kiirelt ja püsivalt rakuseinaga ning tagab, et toimeaine „vaba jood“ transporditakse kohta, kusta toimib (vt. joonist).



Toimeainete võrdlus

Kloorheksidiin

Molekul

Kloorheksidiini molekul on aromaadne katioonne biguaanid, mis kannab kahte p-klorofenooli tuuma. Meditsiinilistel näidustustel kasutatakse teda peamiselt glükonaadina.

Toimemehhanism

Kloorheksidiini antimikroobne toime seisneb kleepumises bakteriraku seinale, kus ta põhjustab bakteriraku tsütoplasmaatilise membraani rebenemise. See omakorda kutsub esile häire hingamisahelas ja inhibeerib membraaniga seotud adenosüintri-fosfataasi. Kõrgemate kontsentratsioonide puhul võib isegi esineda bakteriraku lüüsi.

Iseloomustus

Kloorheksidiin on sageli kasutatav antiseptikum, kõige enam hambaravis. Kloorheksidiini tsütotoksilisus on mõõdukas kuni kõrge ja kui teda kasutatakse suuõõnes, võib ta põhjustada hammaste kollaseks värvumist. Kloorheksidiin võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Kloorheksidiini kasutamisel antiseptiliselt otstarbeks võib kujuneda resistentsus.

Oktenidiin

Molekul

Oktenidiindihüdrokloriid on pindaktiivne aine (katioonaktiivne bis-püridiin), mida kaasajal kasutatakse antiseptikaks kombinatsioonis 2% fenoksüetanooliga (monopreparaadid puuduvad).

Toimemehhanism

Oktenidiini toimemehhanism ei ole veel täielikult selge. See on pindaktiivne aine, mistõttu kleepub ta bakteriraku seinale. Toimemehhanism on arvatavasti võrreldav kvaternaarseste ammooniumiühenditega.

Iseloomustus

Haavadel kasutamisel ei ole täheldatud absorptsiooni, seega olemasolevate teadmiste põhjal võib välistada võimaliku imendumisega seotud toksilisuse. Täielikult ei ole veel vastust küsimusele tema suuremast tsütotoksilisusest võrreldes jodofooride ja polüheksaniidiga: seepärast ei tohiks oktenidiini kasutada üle 2 nädala järjest. Häid kliinilisi tulemusi on saavutatud kriimustus-, hammustus- ja lõikehaavadel ja 1+1 lahjenduse puhul põletustel. Paiksel kasutamisel võib oktenidiin põhjustada kerget põletustunnet. Kõhuõõne ja kusepõie loputamine, samuti kasutamine kuulmekilel on vastunäidustatud.



Polüheksaniid

Molekul

Polüheksaniidi molekul (polüaminopropüülbiguaaniid) on alifaatne katioonne biguaaniid.

Toimemehhanism

Polüheksaniid mõjub bakteriraku seinale mittespetsiifilise elektrostaatilise vastasmõju kaudu. Toimemehhanism on tingitud polüheksaniidi tugevast aluselise loomusest ja sellest, kuidas elektrilaengud on jaotunud väljavenitatud kujuga polüheksaniidi molekuli pinnal. Kooskõlas elektromagnetilise vastasmõju printsiibiga laengukandjate vahel (elektriline tõmbumine ja tõukumine), tõmbub polüheksaniid teiste laetud kehade poole ja kinnitub. Kui need laetud kehad on bioloogiliste süsteemide osad, nt. negatiivse laenguga happelised fosfolipiidid bakteriraku seinas, mõjutab polüheksaniidi kinnitumine nende ruumilist struktuuri ja laengut. Bakteri kui bioloogilise süsteemi elutegevus kahjustub.

Iseloomustus

Toime algus on võrreldes polüvidoonjodiidi ja oktenidiiniga aeglasem ning sõltub kontsentratsioonist ja konkreetsest mikroorganismist. Polüheksaniid on tänu koosõbralikkusele üks eelistatuid aineid tundlikele ja halvasti paranevatele kroonilistele haavadele, samuti pärast esialgset ravi ülalmainitud ainetega. Teda võib hea taluvuse tõttu kasutada pikemaajaliselt loputuseks ja sobiva haavaniiskuse säilitamiseks nii semioklusiivsete kui oklusiivsete sidemete all. Vastunäidustusteks on lisaks võimalikule allergiale kasutamine hüaliinkõhrel ja kõhukelmel, kesk- ja sisekõrvas, silmas ja kesknärvisüsteemi piirkonnas, samuti raseduse esimesel neljal kuul. Hilisemas rasedusjärgus, rinnaga toitmise ajal ja imikutel ning väikelastel tuleks teda kasutada vaid mõjuv näidustuse korral. Ei kasutata kombinatsioonis anioonsete pindaktiivsete ainete, seepide, õlide või salvidega.

Erinevate antiseptikumide toimeainete antimikroobse efektiivsuse võrdlus

	Bakterit-siidne <i>gram+</i>	Bakterit-siidne <i>gram-</i>	Sporitsiidne <i>bakterite spoorid</i>	Tuberkulot-siidne	Levurot-siidne <i>pärmseened</i>	Fungit-siidne <i>fungi</i>	Ümbrisega viirusi inaktiveeriv	Ümbriseta viirusi inaktiveeriv
Polüvidoonjodiid	+	+	+	+	+	+	+	+/-
Oktenidiin-dihüdrokloriid	+	+	-	-	+	-	+	+/-
Polüheksaniid	+	+	-	-	+	-	+	+/-
Kloorheksidiin	+	+	-	-	+	-	+	+/-

+ = efektiivne

- = mitteefektiivne

+/- = osaliselt efektiivne

Polüvidoonjodiidi sisaldavad tooted

Braunol®

Naha, limaskestade ja haavade antiseptikum.



Pakend

30 ml ja 1000 ml plastikpakend.

Oluline info

Pruun värvus näitab juba töödeldud piirkondi.

Väga lai toimespekter isegi lahjendatud preparaadi puhul.

Kiire toime algus alates 15 sekundist ja kestav toime.

Standardiseeritud polüvidoonjodiidi lahus, millele on tagatud kasutuskõlblikkus ja toime efektiivsus (säilivus) kolm aastat 30 ml pakendis ja viis aastat 1000 ml pakendis.

Toote kirjeldus

Vesilahus naha, limaskestade ja haavade antiseptikaks ning hügieeniliseks ja kirurgiliseks käte antiseptikaks.

Toime ja kasutamine

Limaskestade antiseptika.

Haavade (nt. lamatised, diabeetilised haavandid), põletuste, infitseeritud ja superinfitseeritud dermatooside antiseptika.

Silma preoperatiivne antiseptika.

Antiseptilised loputused, pesemine, vannitamine nt. haavaraviks, periooperatiivseks infektsiooni profülaktikaks (lahjendused 1:2 kuni 1:100)

Terve naha antiseptika nt. preoperatiivselt, enne biopsiaid, injektsioone, punktsioone, verevõtmist ja kateterisatsioone.

Rasunäärmete vaesel nahal 15 sekundi jooksul (enne injektsioone ja punktsioone).

Rasunäärmete vaesel nahal kuni 60 sekundi jooksul (enne liigese punkteerimist, kehaõõntes ja õõnesorganites, kirurgiliste sekkumiste korral).

Rasunäärmetehohkel alal 10 minuti jooksul.

Hügieeniline käte antiseptika 60 sekundi jooksul.

Kirurgiline käte antiseptika 5 minuti jooksul.

Toimib bakteritesse, mükobakteritesse, seentesse, viirustesse (Rota, HBV, HIV).

Kiire toime MRSA ja kodutekkese MRSA suhtes 15 sekundi jooksul isegi lahjenduses 1:10.

Sobib enamiku haavasidemetega välja arvatud hõbedat sisaldavad sidemed.

Koostis

7.5 g polüvidoonjoodi (0.75 g vaba joodi, toimeaine) 100g kohta; naatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumjodaat, makrogool laurüüleeter 9EO (Ph. Eur.), naatriumhüdrosiid, puhastatud vesi.

Toote omadused

Värvus: pruun

Löhn: iseloomulik

Tihedus: ligikaudu 1.025 g/cm²

pH väärtus: ligikaudu 5.7



Braunovidon® salv

Haavaravi antiseptikum.



Pakend

20 g tuub, 100 g tuub, 250 g tuub.

Toote kirjeldus

Antiseptiline salv naha ja haavade raviks.

Toime ja kasutamine

Kahjustatud naha antiseptiline töötlus.

Haavade (nt.lamatised, diabeetilised haavandid), põletuste, pindmiste nahahaavade antiseptika.

Infitseeritud ja superinfitseeritud dermatooside antiseptika.

Toimib MRSA-sse.

Sobib enamiku haavasidemetega välja arvatud hõbedat sisaldavad sidemed.

Koostis

10.0 g polüvidoonjodiidi (1.0 g vaba joodi, toimeaine) 100 g kohta; makrogool 400, makrogool 4000, puhastatud vesi, naatriumvesinikkarbonaat

Toote omadused

Ravimvorm: viskoosne salv

Värvus: pruun

Lõhn: iseloomulik

Oluline info

Katab hästi tänu pehmele konsistentsile.

Veeldub kehatemperatuuril ja aitab kaasa haavaeksudaadi eritumisele.

Polüvidoonjodiidi kasutusalad

Braunol® kasutamine	Lahjendus
(Preoperatiivne) naha antiseptika*	
Kirurgiline ja hügieeniline käte antiseptika	Lahjendamata Braunol®
(Preoperatiivne) naha antiseptika	Lahjendamata Braunol® (vajadusel soojendada kehatemperatuurini)
Patsiendi antiseptiline pesemine	Lahjendada veega 1:2 kuni 1:25
Kogu keha antiseptika vannitamisel	Lahjendada veega 1:100, lasta toimida 15 minutit
Enne injektsiooni, aspiratsiooni, verevõtmist ja kateteriseerimist	Lahjendamata Braunol®
Enne biopsiaid, intsisiooni ja punktsiooni	Lahjendamata Braunol®
Haava ja limaskestade antiseptika*	
Haava antiseptika	Lahjendamata Braunol® (vajadusel soojendada kehatemperatuurini)
Limaskesta antiseptika	Lahjendamata Braunol® või lahjendus 1:10**
Infitseeritud ja superinfitseeritud dermatoosid	Lahjendamata Braunol®
Haava puhastamine suurenenud mikrobiaalse riski korral	Lahjendamata Braunol® (vajadusel soojendada kehatemperatuurini)
Põletushaavade puhastamine	Lahjendamata Braunol® (vajadusel soojendada kehatemperatuurini) seejärel loputada kehasooja füsioloogilise lahusega

* Tuleb jälgida, et preoperatiivsel naha ja limaskestade antiseptikal ei koguneks lahust patsiendi keha alla („loikude teke“), sest kõrgsageduslike seadmete kasutamisel või oklusiooni korral võib see põhjustada põletusi või nahaärritust.

** Lahjendada NaCl või Ringeri lahusega.

Polüvidoonjodiidi lahused on näidustatud alljärgnevail kliinilistel näidustustel	Lahjendus
Kirurgia*	
Vesooonteproteeside infektsioonide ennetamine ja ravi	Lahjendus 1:2 ** pindmiseks püsiloputuseks spetsiaalse seadmega. Haava pesmiseks lahjendamata Braunol®
Jämesooleoperatsiooni ettevalmistamisel	1:2** kuni 1:4** klistiirina eelmisel öhtul ja operatsioonipäeval
Antiseptika jämesoole resektsioonil	Lahjendamata Braunol®
Postoperatiivse infektsiooniriski vähendamine	Lahjendus 1:10** operatsioonihaava loputamiseks 60 sekundi vältel
Günekoloogia ja sünnitusabi*	
Vagiina ja vulva antiseptika enne kirurgilisi ja muid protseduure	Lahjendus 1:10**
Tupeloputused	Lahjendus 1:10**
Antiseptika lootekestade enneaegse ruptuuri ja intensiivse <i>sub partu</i> monitoorimise korral	Lahjendus 1:20** intrauteriinne kateeterloputusena 20 ml/tunnis



Polüvidoonjodiidi lahused on näidustatud alljärgnevail kliinilistel näidustustel	Lahjendus
Uroloogia*	
Infektsiooni profülaktika läbivaatuse eel	Lahjendus 1:20** (loputuslahus)
Kateteriseerimine ja põieloputus	Välispidiseks kasutamiseks lahjendamata Braunol®. Lahjendus 1:10* kuni 1:100 loputuseks
Ortopeedia*	
Operatsioonihaavade loputamine	Lahjendus 1:20** haavade loputamiseks kasutades kokku 3...4 liitrit lahust
Lahtiste luumurdude antiseptika	Lahjendus 1:10 loputuseks
Oftalmoloogia	
Viirushaiguste ravi (<i>Keratoconjunctivitis epidemica</i>)	Lahjendus 1:3 kuni 1:6***
Crede' profülaktika (<i>Ophthalmia neonatorum</i>)	Lahjendus 1:3 kuni 1:6***
Preoperatiivne periokulaarne antiseptika	Lahjendus 1:3 kuni 1:6***
HIV profülaktika pärast nakkusohtliku materjaliga kokkupuudet	Lahjendus 1:3 kuni 1:6***
Silma loputamine pärast juhuslikku kontaminatsiooni	Lahjendus 1:1,5
Otorinolarüngoloogia	
Krooniline suppuratiivne <i>otitis media</i>	Lahjendus 1:1,5
Hambaravi ja näo-lõualuu kirurgia	
Haavaloputus põletike korral ja ekstraktsioonijärgselt	Lahjendus 1:10**

* Tuleb jälgida, et preoperatiivsel naha ja limaskestade antiseptikal ei koguneks lahust patsiendi keha alla („loikude teke“), sest kõrgsageduslike seadmete kasutamisel või oklusiooni korral võib see põhjustada põletusi või nahaärritust.

** Lahjendada NaCl või Ringeri lahusega.

*** Lahjendamiseks on soovitatav kasutada nn.balansseeritud soolalahust: BSS® lahust.

Braunol® lahuse erinevad kasutusala

Vahelduv antiseptika Braunol® ja Prontosan® preparaatidega

Esmane haava puhastamine

- Nähtava infektsiooni või suurenenud infektsiooniriskiga tõsise kontaminatsiooni korral antiseptiline töötlus Braunol® lahusega (haava sidumine nt. Prontosan® haavageeliga ja/või Askina® toodetega).
- Põletikutunnusteta ja mõõduka kontaminatsiooniga haavade puhul haava loputamine Prontosan® haavaloputuslahusega (haava sidumine nt. Prontosan® haavageeliga ja/või Askina® toodetega).

Ravi pärast esimest sidumist

- Püsiva ja süveneva infektsiooni puhul antiseptiline ravi Braunol® lahusega (haava sidumine Prontosan® haavageeli ja/või Askina® toodetega).
- Põletiku tunnuste puudumisel haava puhastamine ja korrastamine loputades Prontosan® haavaloputuslahusega (haava sidumine Prontosan® haavageeliga ja/või Askina® toodetega).
- Üldine seisukoht on, et seni kui haavas püsivad põletiku tunnused, tuleb haava siduda iga päev!

Haavaravi jätkamine põletiku taandumise korral

1. päev: haava antiseptiline ravi Braunol® lahusega ja haava sidumine Prontosan® haavageeliga.
- 2.-3. päev: Haava puhastamine loputades Prontosan® haavaloputuslahusega, haava sidumine Prontosan® haavageeliga.
4. päev: kui esineb veel märke põletikust, siis antiseptiline ravi Braunol® lahusega ja haava sidumine Prontosan® haavageeliga.

Järgnevatel päevadel: kui infektsioon on täielikult vaibunud, siis haava puhastamine Prontosan® haavaloputuslahusega. Braunol® lahust kasutada edaspidi ainult siis, kui haav näitab veel põletiku märke (tehes seda iga 3 päeva tagant).

Juhime tähelepanu, et kui esineb süsteemse infektsiooni oht, tuleb haavainfektsiooni kohe hakata ravima **süsteemselt** antibiootikumidega. See on eriti soovitatav sügavate akuutsete haavade ja kolmanda astme põletuste korral ning standardne ravi pärast kirurgilist sekkumist. Antiseptiliste lahuste lokaalne kasutamine on tähtis abinõu infitseeritud haava ravis ja optimaalses paranemises.

Et Braunol® lahust võib potentsiaalselt olla toksiline kudede suhtes, kasutatakse teda ainult seni, kui püsivad infektsiooni kliinilised tunnused.





Polüvidoonjodiidi roll haavaparanemises

Kirjanduses leidub veenvat materjali, et polüvidoonjodiidi preparaadid nagu Braunol® on haavade antiseptika kuldne standard:

Antiseptilised omadused

- Kirjanduses valitseb peaaegu täielik üksmeel selle kohta, et polüvidoonjodiid on ülejäänud antiseptikumidega võrreldes efektiivsem (Selvaggi 2003).
- Polüvidoonjodiidi antibakteriaalne toime algab juba 30 või isegi 15 sekundit pärast manustamist (Kunisada 1997).
- Käibivates uuringutes hävitasid polüvidoonjodiidi vesilahused täielikult kõik MRSA tüved, samal ajal kui kloorheksidiin suutis hävitada vaid 9% tüvedest (McLure 1992).

Mõju haavade paranemisele

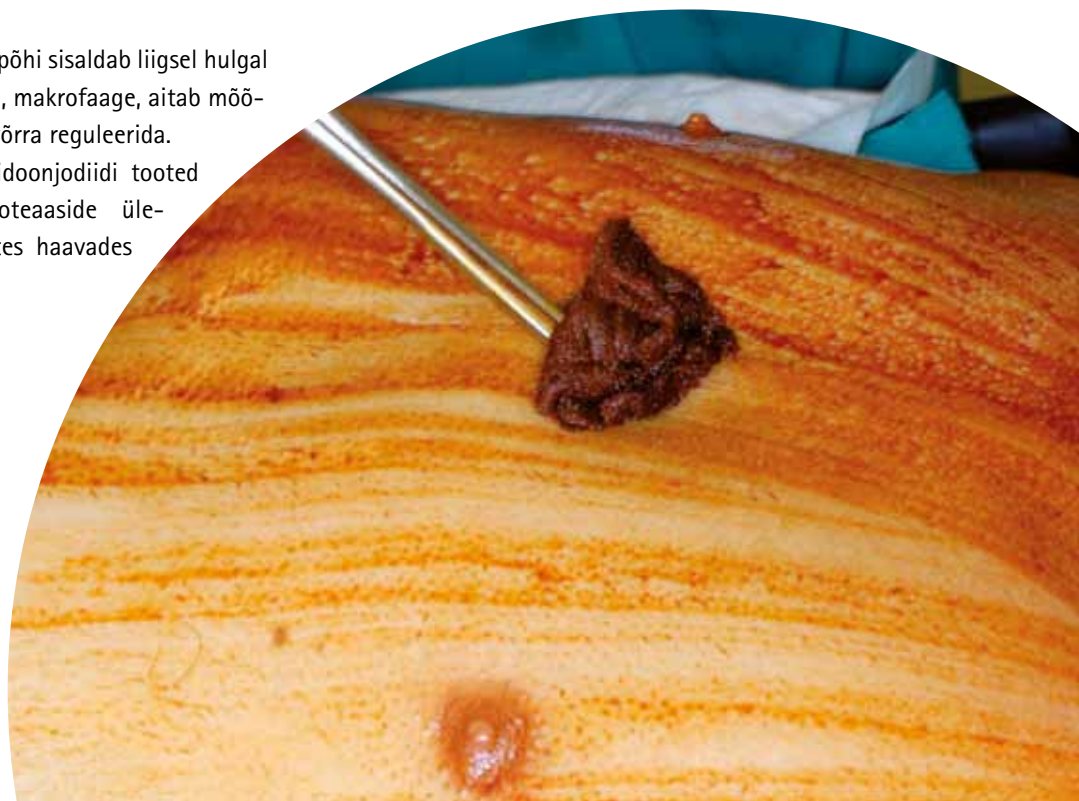
- Hiljutised uuringud näitasid, et haavanditel, mida oli ravitud polüvidoonjodiidiga, lühenes paranemisaeg märkimisväärselt 2-9 nädala võrra. Hõbesulfadiasiini ja kloorheksidiinglükonaadiga ravitud haavandite puhul esines samuti lühenemistrend, mis ei olnud aga märkimisväärne. Tulemus võis olla seotud järgmiste teguritega (nt. Fumal 2002):
 - makrofaagide ja tsütokiniinide stimulatsioon
 - kasvufaktori stimulatsioon põhjustab kollageeni sünteesi
 - angiogeneesi paranemine
 - positiivne toksilisus: et haavandi põhi sisaldab liigselt hulgal veresooni, vananevaid fibroblaste, makrofaage, aitab mõõdukas tsütotoksilisus seda mõnevõrra reguleerida.
- Lisaks näitasid uuringud, et polüvidoonjodiidi tooted inhibeerivad maatriksi metalloproteasid ülemäärast taset, mis tekib kroonilistes haavades (Eming 2006).

Resistentsus

- Omandatud resistentsuse puudumine pikaajalisel kasutamisel on leidnud kinnitust (Lanker Klossner 1997)
- Mõned tööd viitavad MRSA võimalikule resistentsusele joodipreparaatide suhtes, kuid need uuringud vaatlevad väga spetsiifilisi olukordi nagu preparaadi väga pikk säilitusperiood ja ebaharilikud säilitustingimused, *in vivo* katseid ei ole teostatud (Shirashi 1997)

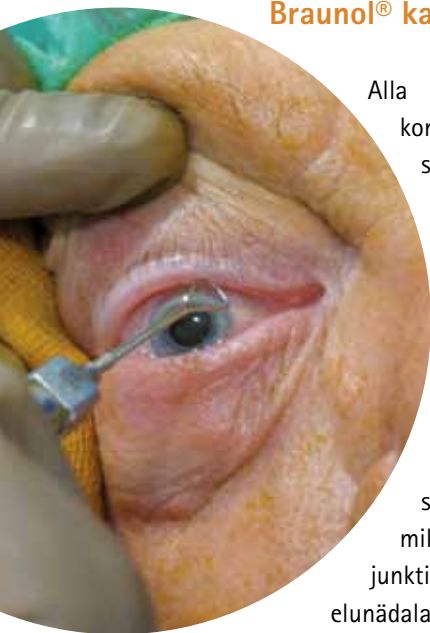
Kokkuvõte

- Uued joodipreparaadid nagu näiteks Braunol® omavad sama-väärset kliinilist toimet, kuid ei oma toksilist toimet.
- Enamikes uuringutes on polüvidoonjodiid tunnistatud paremaks teistest antiseptikumidest lähtudes tema antiseptilisest toimest MRSA-sse, seentesse ja viirustesse, samuti on ta eelistatavaim antiseptikum bakterite spooride hävitamiseks.



Braunol® lahuse erinevad kasutusala

Braunol® kasutamine oftalmoloogias



Alla 4-nädalastel imikutel tekkinud konjunktiviiti nimetatakse vast-sündinute konjunktiviidiks ehk *ophthalmia neonatorum*. Vast-sündinud on vastuvõtlikud ka tõsistele infektsioossetele konjunktiviitidele. Sugulisel teel edasikantavad *Chlamydia trachomatis* ja *Neisseria gonorrhoeae* võivad infitseeritud ema sünnitusteedest sattuda sünnituse ajal lapse silma. Need mikroobid võivad põhjustada konjunktiviidi sümptomeid esimesel kahel elunädalal ja põhjustada tõsist silmakahjustust. Harvem põhjustavad silmade kahjustust genitaal- või oraalherpese viirused, millega nakatumine võib analoogselt toimuda sünnituse käigus.

1881. aastal alustas Saksa günekoloog Karl Sigmund Franz Credé 2% hõbenitraadi silmatilkade kasutamist *ophthalmia neonatorum*'i ennetamiseks, mida hakati kutsuma **Credé profülaktikaks**. Tänu edukusele muutus see protseduur paljudes riikides kohustuslikuks. Siiski on hõbenitraadi kasutamine *ophthalmia neonatorum*'i profülaktikaks küsitav, kuna hõbenitraat võib juba 1%-lisena põhjustada keemilist konjunktiviiti, samuti puudub tal toime *Clamidia trachomatis*'esse.

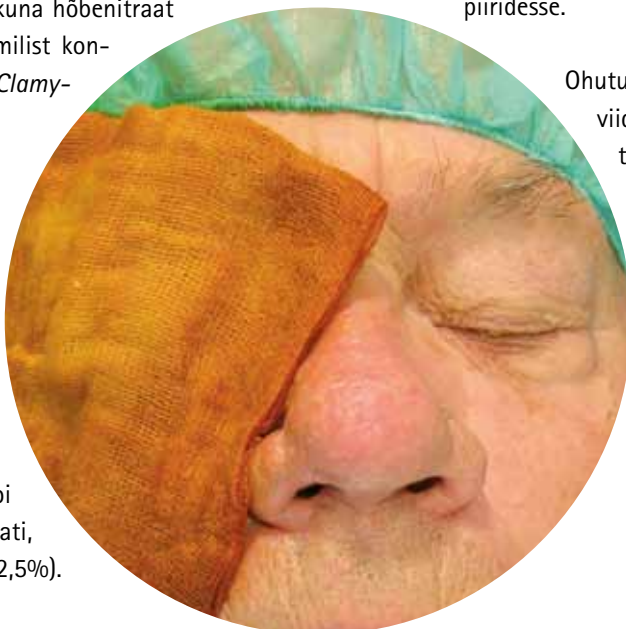
Mitmetes riikides hakkas profülaktika lõpetamise järel *ophthalmia neonatorum*'i juhtude arv kasvama. Seetõttu on preventioon siiski soovitatav.

Hõbenitraadile asendaja leidmiseks on tehtud mitmeid uuringuid. Isenberg jt. (1995) viisid Keenias läbi uuringu, kus nad võrdlesid hõbenitraati, erütromütsiini ja polüvidoonjodiidi (2,5%).

Uuring näitas, et polüvidoonjodiidi kasutamisel oli infektsioosse konjunktiviidi esinemissagedus madalam (13,1%) kui erütromütsiini (15,2%) või hõbenitraadi (17,5%) puhul. Uuringu läbiviijad võrdlesid ka mittenakkusliku konjunktiviidi esinemissagedust, mis tuleneb toksilisest reaktsioonist kasutatud ravimitele. Hõbenitraadi puhul oli see kõrgeim (13,9%), sellele järgnes erütromütsiin (13,3%). Polüvidoonjodiidiga seostus märkimisväärselt madal mittenakkusliku konjunktiviidi esinemissagedus (9%).

Antibiootikumiresistentsuse pidev kasv on pidurdanud antibiootikumiprofülaktika kasutuselevõttu kogu maailmas. Sellest tulenevalt on *ophthalmia neonatorum*'i preventsioonis eelistatud antiseptikumid. Kloorheksidiin on siiski vastunäidustatud, kuna ta võib põhjustada pöördumatut sarvkesta kahjustust. Polüheksaniid on hästi talutav, kuid tema toimeks on vaja vähemalt 5 minutit. Kuna polüvidoonjodiid toimib bakteritesse *C.trachomatis*'esse ja viirustesse 30 sekundi jooksul, on hästi talutav silmas ja puudub ravimresistentsuse tekke oht, sobib 1,25% polüvidoonjodiid esimese valiku preparaadina Credé' profülaktikaks (Assadian jt. 2002).

Teises uuringus on Kramer jt. (2006) näidanud, et polüvidoonjodiid ei avalda mõju vastsündinute kilpnäärmefunktsioonile. Pärast 1,25% polüvidoonjodiidi silmatilkade manustamist jäid nii jodiid eritumine uriiniga kui TSH tase vastsündinuil füsioloogilistesse piiridesse.



Ohutust kinnitas ka järgnev uuring, mis viidi läbi 50 vastsündinuga, kel kasutati 2,5% polüvidoonjodiidi silmatilku Credé' profülaktikaks. Kontrollgrupiga võrreldes ei leitud märkimisväärsed erinevusi ($p=0.09$) TSH tasemes (Zbojan jt.2004).



Preoperatiivne silma antiseptika polüvidoonjodiidiga

Silmakirurgias kasutatakse antiseptikaks paljusid erinevaid aineid. Tänu heale taluvusele silmas ja kõrgele antimikroobsele efektiivsusele on polüvidoonjodiid seatud preoperatiivse silma antiseptika standardiks (Kramer jt. 2006). Kui polüvidoonjodiidi kasutada paikse antiseptikumina nt. kaekirurgias, sarvkesta siirdamisel või glaukoomi opereerimisel, vähendab see postoperatiivse endoftalmiidi esinemissagedust. Polüvidoonjodiid on selgelt efektiivsem kui lokaalantibiootikumid või hõbenitraat. Nagu eelpool mainitud, on polüvidoonjodiidil lai toimespekter ja puudub resistentsuse teke risk. Kontsentratsioonides 1.25% ja 2.5% on ta hästi talutav ega imendu süsteemselt.

Polüvidoonjodiid septilise artriidi ravis

Bakterid võivad tungida liigestesse, kutsuda esile põletikulise reaktsiooni ja põhjustada septilist artriiti. Kõige sagedamini satuvad septilist artriiti põhjustavad bakterid liigesesse hematogeenselt. Võimalik on ka liigesesse sattumine trauma tagajärjel või liigesesisestest injektsioonide tagajärjel. Kõige sagedamini infitseerub põlveliiges, mis moodustab umbes 50% kõigist juhtudest.

Ägedat septilist artriiti põhjustavad enamasti bakterid nagu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, B-grupi streptokokid või gonokokid (gonorröa tekitajad). Mõnikord võivad liigeseinfektsiooni põhjustada mikroorganismid, mis põhjustavad AIDS-i, B-hepatiiti, mumpsit või punetisi. Kroonilist septilist artriiti esineb harvem ja seda põhjustavad sagedamini sellised mikroorganismid nagu *Mycobacterium tuberculosis* ja *Candida albicans*.

Liigeseõõnde sisenedes katavad mikroobid esialgu sünoviaalmembraani ja kutsuvad harilikult esile põletikulise reaktsiooni sünoviaalarakkudes, mis satuvad hõlpsasti sünoviaalvedelikku. Sünoviaalmembraani hüperplaasia kujuneb 5–7 päevaga ja tsütokiiniinide vabanemine põhjustab proteoglükaanide ja kollageeni hüdrolüüsi, liigesekõhre kahjustumist ja isegi luukadu. Et vältida traumajärgset kontaminatsiooni või ravida bakteriaalset liigeseinfektsiooni, tuleks nii ruttu kui võimalik paigaldada dren(id) ja manustada antimikroobseid ravimeid nii paikselt kui süsteemselt. Samas tuleb arvesse võtta lokaalsete antiseptikumide võimalikke kõrvaltoimeid.

Müller ja Kramer (2005 ja Kramer jt. 2002) viisid läbi in vitro uuringu määratlemaks antiseptikumide efektiivset kontsentratsiooni, mis tagaks bakterite hävitamise liigesekõhre juuresolekul, ja hindamaks kondrotsüütide biokeemilist reaktsiooni sellisele ravile. Uuringus kasutati veise metakarpofalangeaalliigese seesamluid, et demonstreerida erinevate antiseptikumide (polüvidoonjodiid, oktenidiin, PHMB ehk polüheksaniid) mõju kõhrerakkude ainevahetusele.

Leiti, et 0.5% polüvidoonjodiid, 0.005% polüheksaniid ja 0.005% oktenidiin hävitasid liigesekõhre juuresolekul tõhusalt mikroobe (*S.aureus* ja *E.coli*).

Testitud antiseptikumide inhibeerivat ja stimuleerivat mõju kõhre metabolismile määrati S-sulfaadi liitmisega, et markeerida värskest sünteesitud proteoglükaane.

Oktenidiini ja PHMB (polüheksaniidi) toime tagajärjel vähenes S-sulfaadi inkorporeerimine (liitmine) 10–20% võrra, mis peegeldab proteoglükaani sünteesi stimulatsiooni. Täiendav uuring, mis uuris autentse Braunol® lahuse kasutamist samal eesmärgil andis võrreldavad tulemused Braunol® lahuse puhul 1:10 ja 1:20 lahjenduses (Müller ja Kramer 2007, avaldamata).

Polüvidoonjodiidi on suurepärane alternatiiv septilise artriidi anti-septilises ravis. Polüvidoonjodiidi suured lahjendused (alla 1%) ja lühikesed toimeajad (alla 30 minuti) ei kahjusta kõhrerakke.

Küsimused ja vastused

1. Kuidas lahjendada Braunol® lahust preoperatiivseks silma antiseptikaks?

Preoperatiivseks silma antiseptikaks (näiteks kaelõikus) võib Braunol® lahust lahjendada nn.balansseeritud soolalahusega (BSS® lahusega) 1:3 kuni 1:6 (1:3 tähendab 1 osa Braunol® pluss 2 osa BSS® lahust, 1:6 tähendab 1 osa Braunol® pluss 5 osa BSS® lahust).

2. Kui kiiresti tuleb ära kasutada lahjendatud Braunol® lahust?

Braunol® lahuse stabiilsust on uuritud lahjendustes 0.9% naatriumkloriidiga 1:2 kuni 1:100 ja selle põhjal võib talle anda säilivusajaks mainitud lahjendustes kuni 4 nädalat (stabiilsusparameetrid: joodisisaldus ja pH väärtus, toatemperatuuril).

3. Kas polüvidoonjodiidi sisaldavate toodete ja hüdrokolloid-sidemete vahel esineb kokkusobimatust?

BB.Braun polüvidoonjodiidi sisaldavad tooted on ravimpreparaadid (registreeritud ravimid). Seetõttu tohib neid kasutada ainult pakendi infolehes ära toodud registreeritud näidustustel.

Tüüpiline polüvidoonjodiidi preparaatide (eriti salvi) näidustus on infitseeritud haava ravi.

Hüdrokolloidid on sidemed, mis sisaldavad geelimoodustavaid aineid nagu näiteks karboksümetüülselluloos (NaCMC) ja želatiin, mis on harilikult kombineeritud polüuretaankilega. Kuna hüdrokolloidsidemed on oklusiivsed, piiravad nad hapniku juurdepääsu haava, mistõttu sellised sidemed ei ole sobivad infitseeritud haavade ravis.

Polüvidoonjodiidi preparaatide kasutamisel on soovitatav sidemevahetus minimaalselt 1 x päevas, samas kui hüdrokolloidsidemeid võib haavale asetada 4–5 päevaks.

Seega ei ole arukas neid tooteid samaaegselt kasutada, kuna hüdrokolloidsidemed ei sobi infitseeritud haavale ja on liiga kallid, et neid iga päev vahetada.

Kui polüvidoonjodiidi vesilahuseid kasutatakse haava loputamiseks enne hüdrokolloidsideme kasutamist, ei esine eeldatavasti mingeid reaktsioone, kuid kuna meil puuduvad konkreet- sed kliinilised uuringud selle kohta, ei saa me anda soovitusi.

4. Mis erinevus on Braunol® koostises oleva 7,5% polüvidoonjodiidi ja 10% polüvidoonjodiidi omadustes? Miks on Braunol® üldiselt toimealt vähemalt samaväärne 10% polüvidoonjodiidi preparaadiga?

Termin „standardiseeritud polüvidoonjodiidi lahus“ iseloomustab selle preparaadi erilist ravimvormi, mis tähendab, et on tagatud püsiv ja ühtlane vaba joodi vabanemise tase kogu kõlblikkusaja vältel ja ühtlasi garanteeritud, et toimeaine „vaba joodi“ piisav hulk tagab küllaldase kaitse lahuse võimaliku eksogeense kontaminatsiooni eest haiglas. Alates kaheksakümnendatest ja üheksakümnendatest on ilmunud mitmeid publikatsioone sellest, kuidas „standardiseerimata“ polüvidoonjodiidi preparaadid on USA-s põhjustanud juhuslikku eksogeenset kontaminatsiooni teatud tüüpi pseudomoonasega (*Pseudomonas cepacia*) ja samuti valepositiivseid laborivastuseid saastunud töövahendite tõttu või lausa patsientide reaalselt infitseerimist nende mikroobidega – hilisem analüüs näitas, et vaba joodi tase nendes preparaatides oli ainult 1 ppm ringis (Berkelman jt.1981).

Atemnkengi jt. (2006) publikatsiooni võtmesõnum on, et Braunol® vastab kõigile ohutuse ja tõhususe kriteeriumitele toimesid kõrge kvaliteediliselt kogu kõlblikkusaja vältel.

Seda on tõestanud kaks erinevat ja sõltumatut käsitlust:

- Füüsikalise-keemiline käsitlus (professor Jacqueline Plaizier-Vercammen, Free University of Brussels): suurim vaba joodi sisaldus on Braunol® lahusel, talle järgneb standardiseeritud Betadine® ja kõige madalamate näitajatega on standardiseerimata Betadine®;
- Mikrobioloogiline käsitlus (professor Anette Schuermans, Catholic University of Leuven): on võimalik näidata, et ülalmainitud füüsikalise-keemilist vaatlust võib hõlpsasti üle kanda nimetatud kolme polüvidoonjodiidi lahuse mikrobioloogiliselt hinnatavasse käitumisse vastavalt nende üllatavale antimikroobsele aktiivsusele *S.aureus*-e suhtes:

Braunol® ilmutab väga kiiret toime algust juba 15 sekundiga, samal ajal kui kaks ülejäänud preparaati hakkavad toimima „alles“ 60 sekundiga ja isegi siis jääb standardiseerimata preparaadi puhul logaritmilise reduktsiooniteguri väärtus alla 5.



Ehkki neid tulemusi võib kliinilise praktika seisukohast hinnata „suhtelise tähtsusega“ asjaoludeks, näitavad nad selgelt, et Braunol® on absoluutselt võrreldav konkureerivate toodetega ja omab isegi antud kontekstis täiendavaid eeliseid, mis puudutavad efektiivsust ja kasutamise ohutust.

5. Kas on olemas teavet selle kohta, kui sageli põhjustavad Braunol® ja polüvidoonjodiid allergiat?

Teave puudub, sest polüvidoonjodiidi allergeensus on äärmiselt madal, mis on tingitud tema keemilisest reaktiivsusest ja joodi redokspotentsiaalst; taandav degradatsioon on kiire. Polüvidoon ise kui joodi kandja ei oma meile teadaolevail andmeil mingeid allergeenseid omadusi.

6. Kui kaua püsib Braunol® kasutuskõlblik pärast pudeli avamist?

Avatud Braunol® on kasutuskõlblik kuni pakendietiketile trükitud kõlblikusaja lõpuni tingimusel, et pudel suletakse iga kord vahetult pärast kasutamist, säilitatakse ühtlasel temperatuuril ja kasutatakse kontrollitud hügieenilistes tingimustes.

Lisainfo

Plekkide eemaldamine

Kasutusjuhendi osana vastab B.Braun ka küsimustele, mis puudutavad joodi sisaldavatest naha ja limaskestast antiseptikumidest tingitud plekkide vältimist riietel, voodilinel ja põrandakatetel. Riidetelt ja voodipesult eemalduvad joodiplekid täielikult ühekordse tavaprogrammiga pesuga koduses pesumasinas kasutades külma veega eelpesu ja harilikke pesuvahendeid.

Värvilised nahaantiseptikumid on asendamatud operatsioonivälja markeerimiseks. Värvilisi alkoholi sisaldavaid naha antiseptikume, mis satuvad põrandale, peab otsekohe puhastama, vastasel juhul võib värvaine imbuda plastikust põrandakattesesse ja seda ei saa hiljem eemaldada.

Polüvidoonjodiidi plekkide eemaldaja sisaldab naatriumtiosulfaati, mis keemilise redoksreaktsiooni käigus muudab pruuni elementaarse joodi värvituks jodiidiks. Selle reaktsiooniga on võimalik tagada ainult värske, veel niiskete laikude värvituks muutmine. Kui

elementaarne jood on imunud materjali sisse (põrandakate või meditsiiniline inventar), ei jõua tiosulfaat selleni ja nähtav plekk jääb püsima, olgugi et ta võib aja jooksul plekkida näiteks tugeva päikesevalguse toimel.

Seetõttu tuleb pärast polüvidoonjodiidi plekkide teket põrandatele või haiglainventarile plekid otsekohe värvitustada polüvidoonjodiidi plekieemaldajaga.





Kirurgiliste instrumentide kaitsmine

Kirurgilised instrumendid, anumad ja neerukausid, mis puutuvad kokku polüvidoonjodiidi sisaldavate lahustega operatsiooni ajal või osakonnas, tuleb enne kõrvale asetamist ja enne sterilisatsiooni saatmist pühkida üle näiteks vatitampooniga. Kui lahusel lastakse kuivada, võib jood korrodeerida isegi väga kõrgekvaliteedilist kirurgilist terast, mille tagajärjeks on kardetud punktkorrosioon.

Ülalkirjeldatud abinõud kirurgilise instrumentaariumi kaitsmiseks käivad ka kloriidi sisaldavate infusiooni- ja irrigatsioonilahuste kohta nagu näiteks füsioloogiline soolalahus või Ringeri lahus. Kloriide võivad sisaldada ka kehavedelikud nt.veri.

Epikutaanse testi komplektid

Allergiliste reaktsioonide teket antiseptikumidele ei saa kunagi täielikult välistada. Kahtluse korral, et B.Brauni antiseptikum võis olla toksilis-ärritava või allergilise reaktsiooni põhjustajaks, pakub tootja epikutaanse testi komplekti dermatoloogidele/allergoloogidele. Komplekt sisaldab plaastrina kõiki antiseptikumi komponente dermatoloogiliselt vastavas kontsentratsioonis, et selgitada välja, kas kahtlus on põhjendatud või mitte.



Kasutatud kirjanduse loetelu

- Assadian O., Assadian A., Aspöck C., Hahn D., Koller W., (2002)**
«Prophylaxis of Ophthalmia Neonatorum – A nationwide survey of the current practice in Austria», Wiener Klinische Wochenschrift, 114/5-6, 194–199
- Atemnkeng N. A., Plaizier-Vercammen J., Schuermans A. (2006)**
«Comparison of free and bound iodine and iodide as a function of the dilution of three commercial povidone-iodine formulations and their micro-bicidal activity» Int. J. Pharmceutics, 317, 161–166
- Atemnkeng N. A., Plaizier-Vercammen J. (2006)**
«Comparison of free iodine as a function of the dilution of two commercial povidone-iodine formulations» J. Pharmacie de Belgique, 61/1, 11–13
- Berkelman R.L., Lewin S., Allen J.R., Anderson R.L., Budnick L.D., Shapiro S., Friedman S.M., Nicholas P., Holzmam R.S., Haley R.W. (1981)**
«Pseudobacteremia Attributed to Contamination of povidone-iodine with *Pseudomonas cepacia*» Annals of Internal Medicine, 95, 32–36
- Berkelman R. L., Holland B. W., Anderson R. L. (1982)**
«Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine-solutions» J. Clin. Microbiol., 15, 635–639
- Eming S. A., Smola-Hess S., Kurschat P., Hirsche D., Krieg T., Smola H. (2006)**
«A novel property of Povidone-Iodine: Inhibition of excessive protease levels in chronic non-healing wounds», Journal of investigative Dermatology, 126, 2731–2733
- FAO/WHO (2001)**
«Report of a joint expert consultation Iodine in: Human Vitamin and Mineral Requirements», Bangkok, Thailand, Chapter 12, 181–194
- Fumal I. (2002)**
«The Beneficial Toxicity Paradox of Antimicrobials in Leg Ulcer Healing Impaired by a Polymicrobial Flora: A Proof-of-Concept Study» Dermatology, 204 (suppl1), 70–74
- Gebel J., Werner H.-P., Kirsch-Altena A., Bansemir K. (2001)**
«Standard-methoden zur Prüfung chemischer Desinfektionsverfahren», Stand 1. September 2001, mhp-Verlag
- Gottardi W. (1972)**
«Aqueous iodine solution disinfectants» Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene F. Abt. Prig. B., 167, 206
- Gottardi W. (1985)**
«The influence of the chemical behavior of iodine on the germicidal action and disinfectant solution containing iodine» J. Hosp. Infect., 6 (Suppl), 1
- Gottardi W. (2001)**
«Chapter 8: Iodine and Iodine Compounds» in S. S. Block (eds.) «Disinfection, Sterilization, and Preservation», 5th edition Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 0-683-30740-1
- Jacobi F. (2000)**
«Povidone-iodine 7.5% (Braunol® 2000) as a preoperative disinfectant in ophthalmic surgery (pamphlet)». Giessen, Germany: Universitäts-Augenklinik Giessen
- Isenberg S. J., Apt L., Campeas D. (2002)**
«Ocular applications of povidone-iodine» Dermatology, 204 (Suppl 1), 92–95
- Isenberg S. J., Apt L., Wood M. (1995)**
«A Controlled Trial of povidone-iodine as Prophylaxis against Ophthalmia Neonatorum», New England Journal of Medicine, 332, 562–566
- Kozuka T. (2002)**
«Patch testing to exclude allergic contact dermatitis caused by povidone-iodine», Dermatology, 204 (Suppl 1), 96–98
- Kunisada T., Yamada K., Oda S., Hara O. (1997)**
«Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species», Dermatology; 195 Suppl, 214–218



Kramer A., Below H., Behrens-Baumann W., Müller G., Rudolph P., Reimer K. (2002)

«New Aspects of the Tolerance of the Antiseptic Povidone-Iodine in Different ex vivo Models», *Dermatology*, 204 (Suppl 1), 86-91

Kramer A., Daeschlein G., Kammerlander G., Andriessen A., Aspöck C., Bergemann R., Eberlein T., Gerngross H., Görtz G., Heeg P., Jünger M., Koch S., König B., Laun R., Peter R.U., Roth B., Ruef Ch., Sellmer W., Wewalka G., Eisenbeiss W. (2004)

«Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik», *Hyg Med*, 29/5, 147-157 and *ZfW* 3/04, 110-120

Kramer A., Müller G. (2005)

«Effect of selected wound antiseptics on adult articular cartilage (bovine sesamoid bone) in the presence of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*», *Journal of Orthopaedic Research*, Volume 23/1, Pages 127-133

Kramer A., Richter R., Below H., Kadow I., Müller C., Fusch C. (2006)

«Effect of topical 1.25% povidone-iodine eyedrops used for prophylaxis of ophthalmia neonatorum on renal iodine excretion and thyroid-stimulating hormone level», *The Journal of Pediatrics*, 148/3, 401-403

Lanker Klossner B. (1997)

«Non-Development of Resistance by Bacteria during Hospital Use of Povidone-Iodine» *Dermatology*, 195 (suppl 2), 10-13

Linder N., Davidovitch N., Reichman B., Kuint J., Lubin D., Meyerovitch J. et al. (1997)

«Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants.» *J Pediatr Sep*; 131/3, 434-9

McLure A. R. (1992)

«In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlor-hexidine against MRSA», *J. Hosp. Inf.*, 21, 291-299

Nahlieli O., Baruchin A. M., Levi D., Shapira Y., Yoffe B. (2001)

Povidone-iodine related burns. *Journal of the International Society for Burn Injuries*, 27/2, 185-188.

Pinter E., Rackur H., Schubert R. (1984)

«Die Bedeutung der Galenik für die mikrobizide Wirksamkeit von Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösungen» *Pharm Ind*, 46/6, 640-645

Rackur H. (1985)

«New aspects of mechanism of action of povidone-iodine». *J. Hosp. Infect.*, 6 (Suppl), 13-23

Selvaggi G., Monstrey S., Van Landuyt K., Hamdi M., Blondeel Ph. (2003)

«The role of iodine in antisepsis and wound management: A reappraisal», *Acta Chir Belg*, 103, 241-247

Shelanski H. A., Shelanski M. V. (1956)

«PVP-iodine: history, toxicity, and therapeutic uses», *J. Int. Coll. Surg.*, 25, 727-737

Shirashi T. (1997)

«Pharmaceutical and bacteriological study on povidone-iodine sugar ointment», *Dermatology*, 195 (Suppl 2), 100-103

Sweetman S. C. (2005)

In Martindale «the complete drug reference». 34th edition. The Pharmaceutical Press, London, Chicago, ISBN 0263-5364

VAH e.V. (2006)

VAH-list of Disinfectants, current online-version and print-version issue 1. January 2006, mhp-Verlag

Zamora J. L. (1986)

Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J Surg*, 151, 400-406

Zbojan J., Dluholucky S., Zacharovská M. (2004)

«Credeization with povidone-iodine - efficacy and possible effect on the neonate thyroid» *Ces.-slov. Pediat.*, 59/1, 11-13

Zellner P. R., Bugyi S. (1985)

«Povidone-iodine in the treatment of burn patients». *J. Hosp Infect* 1985, 6 Suppl, 139-146

Märkmed

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



B.Braun Medical OÜ
Kadaka tee 70b, 12618 Tallinn
tel.: 677 1200
faks: 677 1209
e-post: info@bbraun.ee
www.bbraun.ee
<http://haav.bbraun.ee>