

Przesłano do redakcji:
29.01.2025
Zaakceptowano po recenzji:
07.02.2025
Opublikowano:
31.03.2025

Zastosowanie dichlorowodoru oktenidyny w otorynolaryngologii – przegląd badań *in vitro* oraz klinicznych

Octenidine dihydrochloride applications in otorhinolaryngology – *in vitro* and clinical studies literature review

Wkład autorów:

A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

Aleksandra Olkiewicz^{1A-F} , Adam Junka^{2AC-F} , Tomasz Zatoński^{1ACE} 

¹ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi, Wrocław

² Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Wrocław

Streszczenie

Dichlorowodorek oktenidyny (oktenidyna, OCT) jest często stosowanym środkiem antyseptycznym ze względu na szerokie spektrum działania, szybki efekt przeciwdrobnoustrojowy, niską cytotoksyczność oraz niewielkie ryzyko narastania oporności. Zastosowanie potwierdzone klinicznie dotyczy przedoperacyjnego przygotowania skóry oraz dezynfekcji ran ostrej i przewlekłych, w tym ran skolonizowanych przez wielolekooporne szczepy bakterii. Ze względu na korzystny profil chemiczny oraz wyjątkową stabilność strukturalną oktenidyna może być stosowana z osobną lub występować w preparatach złożonych, z dodatkiem innych antyseptyków, takich jak fenoksyetanol. Wzmiankowane cechy dichlorowodoru oktenidyny zachęcają naukowców do badania możliwości kolejnych zastosowań tego środka antyseptycznego. Przykładem jest ocena wpływu płukania jamy nosa i zatok oktenidyną na pooperacyjne wyniki endoskopowych operacji zatok czy skuteczność płukania jamy ustnej i gardła w celu leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia gardła. Ze względu na dobrą penetrację oktenidyny przez struktury biofilmu oraz hamowanie jego powstawania przeprowadzane są także próby kliniczne mające na celu badanie nowych potencjalnych produktów medycznych, takich jak nici chirurgiczne lub rurki tracheostomijne powlekane roztworem oktenidyny.

Celem pracy było zebranie wyników badań *in vitro* dotyczących działania oktenidyny oraz potwierdzonych klinicznie wskazań do zastosowania oktenidyny, a także zidentyfikowanie potencjalnych kierunków rozwoju i dalszych badań. Celem zwiększenia liczby zastosowań tej substancji w otorynolaryngologii.

Słowa kluczowe: oktenidyna • środki antyseptyczne • spektrum aktywności • otorynolaryngologia

Abstract

Octenidine dihydrochloride (octenidine, OCT) is a commonly used antiseptic due to its broad spectrum of activity, rapid antimicrobial effect, low cytotoxicity, and low risk of resistance development. Clinically confirmed applications include preoperative skin preparation and disinfection of both acute and chronic wounds, including those colonized by multidrug-resistant bacterial strains. Due to its favorable chemical profile and exceptional structural stability, octenidine can be used alone or in combination formulations with other antiseptics, such as phenoxyethanol. These attributes of octenidine dihydrochloride have encouraged scientists to explore its potential for new applications. Examples include evaluating the effects of nasal and sinus rinses with octenidine on postoperative outcomes in endoscopic sinus surgeries, as well as the efficacy of oral and throat rinses in treating acute bacterial pharyngitis.

Given octenidine's ability to penetrate biofilm structures and inhibit biofilm formation, clinical trials are underway to investigate new potential medical products, such as octenidine-coated surgical sutures or tracheostomy tubes.

Autor korespondencyjny: Aleksandra Olkiewicz, Katedra i Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; email: aleksandra.olkiewicz@op.pl

This study compiles findings from *in vitro* research on the effects of octenidine, along with clinically confirmed indications for its use, and potential directions for further research and development, aiming to expand the possible applications of this substance in otorhinolaryngology.

Keywords: octenidine • antiseptics • spectrum of activity • otorhinolaryngology

Wykaz skrótów

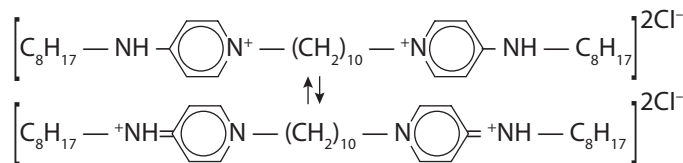
Skrót	Rozwinięcie skrótu	Znaczenie skrótu w języku polskim
CFU	colony-forming unit	jednostki tworzące kolonie
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe	–
DNI	deep neck infection	infekcja przestrzeni głębokich szyi
FESS	functional endoscopic sinus surgery	funkcjonalna endoskopowa operacja zatok
HBV	zapalenie wątroby typu B	–
HSV	wirus opryszczki zwykłej	–
iNPWT	incisional negative pressure wound therapy	terapia podciśnieniowa ran
MIC	minimum inhibitory concentration	minimalnego stężenia hamującego antyseptyku
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	gronkowiec złocisty oporny na metycylinę
OCT	octenidine	oktenidyna
OUN	ośrodkowy układ nerwowy	–
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test-22	test SNOT-22
SSI	surgical site infections	zakażenia miejsc operowanych
TIME paradigm	(tissue, infection/inflammation, moisture balance, epithelialization)	paradygmat leczenia ran TIME (tkanka, infekcja, odpowiedni poziom wilgotności, naskórkowanie)
VAS	Visual Analogue Scale	Wizualna skala analogowa

Wprowadzenie

Oktenidyna (ang. octenidine, OCT), nazwa chemiczna [1]: dichlorowodorek [N,N'-(1,10-dekanedildi-1[4H]-pirydynilo-4-ilideno) bis-91-oktanaminowy], jest kationowym środkiem antybakteryjnym z klasy bis-pirydyn wykazującym właściwości powierzchniowo czynne (**rycina 1**).

OCT zsyntetyzowano w roku 1982 w laboratoriach nowojorskiego Sterling-Winthrop Research Center jako alternatywę stosowania diglukonianu chlorheksydyny w antyseptyce jamy ustnej [2,3]. Mechanizm działania oktenidyny polega na interakcji z ujemnie naładowanymi składnikami błon komórkowych szerokiego spektrum drobnoustrojów, co prowadzi do ich destabilizacji i ostatecznie do śmierci komórki. W przypadku bakterii Gram-dodatnich oktenidyna oddziałuje z błoną cytoplazmatyczną i powoduje utratę jej integralności oraz

zaburzenia funkcji barierowej, natomiast w przypadku bakterii Gram-ujemnych oktenidyna, oddziałując z ich błoną zewnętrzną, prowadzi do destabilizacji struktury lipidowej i ostatecznie do lizy komórki. Podobny mechanizm działania, opierający się na zaburzeniu integralności, a w efekcie funkcjonalności elementów błonowych, obserwuje się w przypadku grzybów [1,4,5]. Ze względu na możliwość silnego przylegania oktenidyny do lipidowych składników błony komórkowej bakterii (np. kardiolipin) antyseptyk ten wykazuje wysoką skuteczność przeciwdrobnoustrojową bez ingerencji w nabłonek czy zranioną tkankę [6]. Dichlorowodorek oktenidyny ma także działanie wirusobójcze przeciwko wirusom otoczkowym, takim jak wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) czy wirus opryszczki zwykłej (HSV). Nie wykazano natomiast skuteczności tej bis-pirydyny wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak adenowirusy [2].



Rycina 1. Wzór chemiczny oktenidyny [1]

Figure 1. Chemical structure of octenidine [1]

Oktenidyna, ze względu na swój niespecyficzny mechanizm działania, wykazuje szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego. Jest skuteczna przeciwko wszystkim wegetatywnym (nieprzetrwalnikującym) formom bakterii; jej aktywność przebadano i wykazano między innymi względem takich bakteryjnych patogenów oportunistycznych jak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* czy próchnicotwórczy *Streptococcus mutans* [2]. Wyniki badań klinicznych wykazały, że 3-miesięczne stosowanie OCT przekładało się nie tylko na istotną redukcję tworzonej przez *S. mutans* płytki nazębnej, lecz także redukcję stopnia zapalenia oraz krwawienia z dziąseł [7]. OCT wykazuje również udokumentowaną skuteczność względem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, bakterii będącej czynnikiem etiologicznym agresywnego zapalenia przyzębia [8]. Wykazano także skuteczność oktenidyny względem grzybiczych patogenów oportunistycznych z rodzaju *Candida*, w tym gatunku *Candida albicans*, szczególnie często wywołującego infekcje w obrębie jamy ustnej i zatok. Wykazano również istotną aktywność dichlorowodoru oktenidyny względem *Haemophilus influenzae*, Gram-ujemnej pałeczki będącej czynnikiem etiologicznym m.in. zapalenia nągłośni, płuc oraz opon mózgowo-rdzeniowych [8–10].

Badania przeprowadzone przez Müllera i Kramera [11] wykazały, że oktenidyna cechuje się wyższą toksycznością względem drobnoustrojów patogennych niż względem komórek nabłonkowych fibroblastów (korzystną wartością tak zwanego indeksu biogodności), co wskazuje, że jej efekt aktywności przeciwdrobnoustrojowej przewyższa potencjalne działanie cytotoksyczne, która to cecha jest właściwa wszystkim antyseptykom.

Ze względu na fakt, że oktenidyna nie jest wchłaniana przez skórę oraz błony śluzowe, częściowo pozostaje w miejscu aplikacji i wywołuje przedłużony, sięgający 24 godzin po aplikacji efekt przeciwdrobnoustrojowy (ang. *remanent effect*) [12]. Działanie antyseptyczne jest osiągnięte po upływie 1 minuty od momentu aplikacji. Czas ten ulega niewielkiemu wydłużeniu w przypadku obecności materiału biologicznego, takiego jak krew, ślina czy śluz, czyli płynów zawierających tzw. obciążenie białkowe (ang. *protein burden*). Z tej przyczyny OCT może być z powodzeniem stosowana do antyseptyki nie tylko skóry i ran, lecz także błon śluzowych. Wzmiankowana cecha dichlorowodoru oktenidyny przekłada się na jej wysoką zdolność do eradykacji biofilmu – społeczności drobnoustrojów pokrytych zewnątrzkomórkową warstwą ochronną składającą się z białka, polisacharydów i zewnątrzkomórkowego DNA, które stanowią istotny czynnik zmniejszający efektywność antyseptyków działających poprzez denaturację białek, uszkodzenie kwasu nukleinowego i utlenienie lipidów. Przykładem takiej molekuly jest jod, stosowany w antyseptyce w formie kompleksu z nośnikiem powidnowym [13].

OCT nie traci swoich właściwości biologicznych pod wpływem światła (w odróżnieniu od innego powszechnie stosowanego antyseptyku – chlorheksydy) i może być przechowywana w temperaturze pokojowej [12].

W Polsce oktenidyna jest dostępna w postaci szerokiej gamy produktów o zróżnicowanej formie, statusie

i przeznaczeniu. Znajduje się ona m.in. w produktach leczniczych, takich jak pastylki twarde Rx (Oceangin®), stosowane w leczeniu infekcji jamy ustnej i gardła, oraz roztwór do stosowania w jamie ustnej (Octenisept Oral Mono®). W połączeniu z fenoksyetanolem, z którym wykazuje działanie synergistyczne [2], oktenidyna dostępna jest w postaci płynów i aerozoli na skórę (m.in. Octenisept®, Maxisepic®, Octaseptal®, Linoseptic®). Obecnie na rynku dostępne są również wyroby medyczne zawierające oktenidynę, takie jak lawaseptyk (Octenilin® – połączenie oktenidyny z etyloheksylogliceryną) oraz opatrunek na rany w postaci żelu (Octenilin® – zawierający oktenidynę i hydroksyetylocelulozę). Są to produkty, które oprócz działania przeciwdrobnoustrojowego zapewniają optymalny poziom wilgoci w ranie, zgodnie z paradygmatem leczenia ran TIME (ang. *tissue, infection/inflammation, moisture balance, epithelialization* – tkanka, infekcja, odpowiedni poziom wilgotności, naskórkowanie) [4].

Połączenie 0,1% roztworu oktenidyny z 2% fenoksyetanolem zalecane jest w przypadku ran świeżych, zanieczyszczonych i urazowych, a także ran skolonizowanych przez szczepy wielolekooporne, takie jak gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA). Ze względu na doniesienia dotyczące ropnych powikłań po płukaniu penetrujących, świeżych ran dłoni roztworem oktenidyny z fenoksyetanolem, nie należy stosować preparatów zawierających te składniki w leczeniu ran głębokich [14]. Wyniki badań wskazują na dobrą biokompatybilność oktenidyny w połączeniu z 2% fenoksyetanolem, jednak w literaturze opisywano również miejscowe działania niepożądane w postaci podrażnień skóry, obserwowane w badaniach toksykologicznych na modelach zwierzęcych po zastosowaniu fenoksyetanolu w wyższych stężeniach [15,16]. W przypadku ran przewlekłych preferowane są preparaty na bazie 0,05% oktenidyny [6].

Doświadczenie kliniczne sugeruje albo zupełny brak narastania oporności drobnoustrojów na oktenidynę, albo powolne tempo jej narastania. Oporności nie udało się uzyskać również w warunkach *in vitro* względem szczepów MRSA przy zastosowaniu stężenia poniżej wartości minimalnego stężenia hamującego antyseptyku (ang. *minimum inhibitory concentration*, MIC). W 2018 r. pojawiło się doniesienie o możliwej oporności pałeczki ropy błękitnej (*P. aeruginosa*) poddanej działaniu oktenidyny 32-krotnie rozcieńczonej względem klinicznie stosowanych preparatów [17]. Niemniej szczep *P. aeruginosa* z nabytą opornością ulegał całkowitej eradykacji po ekspozycji na stężenia oktenidyny stosowane w produktach klinicznych.

Oktenidyna należy do grupy środków antyseptycznych szeroko stosowanych w szpitalach i placówkach opieki zdrowotnej. Wśród zastosowań antyseptyków można wyróżnić działanie lecznicze oraz profilaktyczne, służące do kontroli ryzyka infekcji czy zapobiegania zakażeniom szpitalnym. Preparaty zawierające oktenidynę są często używane przez personel medyczny w celu odkażania rąk, przedoperacyjnego oczyszczania skóry oraz oczyszczania przewlekłych i ostrych ran [12]. W codziennej praktyce istotne jest, aby do konkretnych przypadków klinicznych dobierać odpowiednie środki antyseptyczne

z potwierdzoną skutecznością oraz jak najmniejszą liczbą potencjalnych działań niepożądanych.

Material i metody

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat właściwości, zastosowania oraz skutków ubocznych dichlorowodoru oktenidyny w otorynolaryngologii. Analizie poddano materiał złożony z wytycznych i publikacji o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz badań klinicznych. W celu pozyskania materiału badawczego przeszukano bazy danych PubMed oraz Google Scholar, wykorzystując słowa kluczowe: oktenidyna, środki antyseptyczne, rany. Po wykluczeniu materiałów w językach innych niż angielski, niemiecki i polski oraz pozycji niewystarczająco pasujących do tematyki pracy, do przeglądu włączono finalnie 31 prac.

Wyniki

Stosowanie roztworów oktenidyny na rany

Aktualnie brak jest wytycznych o zasięgu globalnym dotyczących stosowania antyseptyków na rany. W ostatnich latach w Niemczech i Polsce pojawiły się trzy prace, które w znaczący sposób usystematyzowały wiedzę na temat dostępnych metod leczenia ran: *Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018* [6], *Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran* [4], oraz najnowsza praca z roku 2024 – *Zasady postępowania miejscowego i ogólnego w ranach/owrzodzeniach przewlekłych objętych procesem infekcji* [18] wydane pod patronatem Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej. Połączenie zaleceń zawartych w konsensusie oraz wytycznych opartych na najnowszych badaniach i danych może w całej Europie stanowić korzystny przewodnik stosowania antyseptyków na rany. We wszystkich wymienionych wyżej dokumentach oktenidyna wymieniana jest wśród antyseptyków charakteryzujących się wysoką efektywnością i relatywnie niską cytotoksycznością, jeśli stosowana jest zgodnie z zaleceniami producenta.

Oktenidyna należy do środków antyseptycznych powszechnie stosowanych w profilaktyce i leczeniu miejscowych zakażeń. Jako substancja aktywna obecna jest w produktach stosowanych do antyseptyki ran i błon śluzowych, w tym jamy ustnej. W połączeniu z alkoholem występuje w produktach do dezynfekcji skóry przed zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi. Jest również substancją aktywną w produktach do mycia rąk, przeznaczonych zarówno dla pacjentów, jak i personelu medycznego [18]. Oktenidyna w stężeniu 0,1% w połączeniu z fenoksyetanolem znajduje zastosowanie w leczeniu ostrych, pourazowych oraz zakażonych ran, w tym ran skolonizowanych przez szczep MRSA [4].

Do płukania oraz dezynfekcji rozległych ran zaleca się 0,05% oktenidynę z etyloheksylogliceryną. W przypadku zabezpieczenia oparzeń pierwszym wyborem powinna być oktenidyna w żelu, która sprawdza się lepiej niż preparaty na bazie srebra czy jodopowidonu [12]. Nie ma też

przeciwwskazań do stosowania produktów zawierających oktenidynę ze specjalistycznymi opatrunkami zawierającymi związku srebra lub poliheksanid [4].

W ciągu ostatnich lat odnotowano kilka błędnych zastosowań roztworu na bazie oktenidyny oraz fenoksyetanolu. W tych przypadkach związek był aplikowany w ranach klutych, ranach ugryzieniowych lub ropniach za pomocą strzykawki z ciśnieniem do kanału rany i głębokich tkanek. Powstałe w wyniku błędnego zastosowania obrzęki z uszkodzeniem tkanek wymagały częściowej rewizji chirurgicznej [6].

Szmyt i wsp. [19] w 2020 roku zaprezentowali opis przypadku skutecznego leczenia infekcji przestrzeni głębokich szyi (ang. *deep neck infection*, DNI) u 37-letniego mężczyzny przy pomocy terapii podciśnieniowej z okresowym podawaniem do rany roztworu antyseptycznego zawierającego oktenidynę (ang. *incisional negative pressure wound therapy*, iNPWT). DNI to poważne zakażenia bakteryjne o postępującym i zagrażającym życiu charakterze. W zależności od lokalizacji można je podzielić na: ropnie okołomigdałkowe, ropnie przestrzeni przy- i zagardłowej oraz ropnie okolicy podżuchwowej [20]. Metodą chirurgiczną z wyboru jest nacięcie i drenaż ropnia. Ponadto pacjenci ze zdiagnozowanym DNI wymagają wprowadzenia natychmiastowej antybiotykoterapii dożylniej o szerokim zakresie działania. W przypadku braku skuteczności standardowego postępowania, w zależności od doświadczenia ośrodka, możliwe jest zastosowanie innych metod, np. iNPWT.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi nie ma konsensusu co do stosowania jednego, wyznaczonego środka antyseptycznego terapii w iNPWT. W opisywanym powyżej przypadku zdecydowano się na użycie preparatu Octenilin (roztwór do irygacji ran na bazie oktenidyny) ze względu na jego potwierdzoną klinicznie skuteczność w usuwaniu zanieczyszczeń oraz tkanek martwiczych, skuteczność ewakuacji gęstej wydzieliny ropnej, a także zapobieganie tworzeniu biofilmu. Roztwór podawany był przy użyciu drenu doprowadzającego, a po upływie 10 minut – aktywnie usuwany przez dren odprowadzający, przy użyciu negatywnego ciśnienia. Po dwóch tygodniach iNPWT uzyskano stałą poprawę stanu klinicznego potwierdzoną badaniami obrazowymi [19].

Eradykacja MRSA z jam nosa

Mupirocyna w postaci 2% maści ze względu na swoją skuteczność jest najczęściej stosowanym preparatem do eradykacji MRSA z jam nosa. Jej skuteczność została potwierdzona licznymi badaniami, jednak ze względu na rosnącą liczbę szczepów MRSA opornych na mupirocynę, szczególnie wśród populacji pacjentów poddawanych kilkukrotnej eradykacji, wskazane jest poszukiwanie nowych alternatyw [2,21].

Istnieje niewiele źródeł potwierdzających skuteczność maści na bazie oktenidyny, lecz eksperci zalecają jej stosowanie w przypadku oporności na mupirocynę [2], a także przy objawowej kolonizacji przedśionków nosa przez gronkowce (strupienie w jamie nosa, nawracające zapalenie mieszków włosowych) [22].

W badaniu prospektywnym Allport i wsp. [23] porównali skuteczność mupirocyny, oktenidyny, neomycyny i chlorheksydyny w eradykacji *S. aureus* z jamy nosa. Wyniki wzmiankowanego badania wykazały, że 0,1% oktenidyna była najmniej skutecznym środkiem. Dlatego też, jeśli celem leczenia jest ukierunkowana dekolonizacja *S. aureus*, a wskaźniki oporności na mupirocynę są niskie, należy odradzać stosowania donosowej oktenidyny [23]. W innym niezależnym badaniu Aung i wsp. [24] wykazali, że donosowe stosowanie oktenidyny u nosicieli MRSA, w porównaniu z brakiem wdrożonego leczenia, przyczynia się do zmniejszonej transmisji MRSA, jednak ze względu na niedostateczną liczbę dowodów na skuteczność oktenidyny nie można obecnie zalecać jej jako samodzielnej alternatywy dla donosowej mupirocyny [21].

Zastosowanie oktenidyny w endoskopowej chirurgii zatok

Rot i wsp. [25] w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym postanowili określić istotność śródoperacyjnego leczenia antyseptycznego podczas funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (ang. *functional endoscopic sinus surgery*, FESS) i wpływu takiego leczenia na wyniki pooperacyjne. U badanych pacjentów po zabiegu FESS przepłukiwano odizolowaną za pomocą cewnika Foleya jamę nosa 100 mililitrami roztworu Octenisept® rozcieńzonego w stosunku 1:1 jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu. Stroną przeciwną (kontrolna) była przepłukiwana 100 mililitrami 0,9% roztworem soli fizjologicznej. W celu endoskopowej oceny jamy nosa zastosowano skalę Lund–Kennedy'ego, w której bierze się pod uwagę następujące cechy: występowanie polipów (0–3), obrzęku (0–2), wydzieliny (0–2), zrostów (0–2) oraz strupienie (0–2). Badanie wykazało znaczącą redukcję strupienia, co koreluje z prawidłowym gojeniem się błony śluzowej. Uzyskany wynik może wskazywać na korzystny wpływ śródoperacyjnego leczenia antyseptycznego na jakość gojenia.

Pomiędzy badanymi grupami nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie: odczuwanych objawów mierzonych skalą VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) i testem SNOT-22 (ang. *Sino-Nasal Outcome Test-22*), krwawienia podczas zabiegu mierzonego skalą Boezaarta i van der Merwego oraz składu mikrobioty zasiedlającej błonę śluzową zatok przynosowych po operacji. Ze względu na brak podobnych prób określających wpływ oktenidyny na pooperacyjne wyniki endoskopowych operacji zatok wskazane są dalsze badania w tym zakresie [25].

Redukcja biofilmu na rurkach tracheostomijnych

Jak wspomniano, oktenidyna charakteryzuje się dobrą penetracją struktury biofilmu. Jest skuteczna w przypadku biofilmu wytworzonego przez patogeny często infekujące rany, takie jak *P. aeruginosa* i *S. aureus* (w tym MRSA), a także hamuje formowanie biofilmu przez *Acinetobacter baumannii*, w tym szczepy wielolekooporne tego gatunku [4]. Biofilm wytworzony przez szczepy *S. aureus* jest prawie całkowicie eliminowany po 5 minutach działania roztworu oktenidyny [6].

Z kolei Zumtobel i wsp. [26] badali kolonizowanie przez szczepy *S. aureus* i *P. aeruginosa* polimerowych rurek

tracheostomijnych pokrytych adhezyjnym roztworem OCT. Testowali także odporność powłoki OCT, stosując procedury ponownego przetwarzania, takie jak szczotkowanie, płukanie i dezynfekcja rurek glutaraldehydem. Zaobserwowali, że powłoka chlorowodoru oktenidyny początkowo hamuje kolonizację *S. aureus* i *P. aeruginosa* na rurkach tracheostomijnych oraz zmniejsza ryzyko zakażenia u pacjentów sztucznie wentylowanych. Efekt ten jednak szybko zanika po ponownym przetworzeniu rurek ze względu na słabe właściwości adhezyjne tego antyseptyku. Z tego powodu, mimo dobrych właściwości przeciwdrobnoustrojowych, zastosowanie roztworu oktenidyny do powlekania rurek tracheostomijnych jest ograniczone i do tej pory nie znaleziono jeszcze zastosowań w produktach gotowych do użycia w praktyce klinicznej [26].

Stosowanie oktenidyny w jamie ustnej i gardle

W badaniu Agrawal i wsp. [27] w grupie osób stosujących płukanki z oktenidyną zauważono znaczącą redukcję objawów ostrego zapalenia gardła o etiologii *S. pyogenes*. Poprawa była widoczna u pacjentów z nasilonym bólem gardła, trudnościami z polykaniem i z gorączką w porównaniu do grupy stosującej ciepłe płukanki z solą fizjologiczną (placebo). Ponadto w grupie stosującej płukanki z oktenidyną czas trwania objawów był znacząco krótszy. Podczas badania nie odnotowano żadnych skutków ubocznych związanych ze stosowaniem tych płukanek, były one dobrze tolerowane i wykazały dobry profil bezpieczeństwa. Wyniki te sugerują, że płukanki z oktenidyną są skuteczną opcją wspomagania leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia gardła [27].

W 2014 roku przeprowadzono jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie (ang. *double blind study*), randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy 1 z zastosowaniem schematu *crossover* z udziałem 24 zdrowych ochotników w wieku od 18 do 64 lat [28]. Celem badania było porównanie wpływu pastylek zawierających 0,1% dichlorowodoru oktenidyny z placebo na mikrobiotę jamy ustnej. Do badania włączono osoby w dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez ostrej infekcji błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Wykluczono natomiast uczestników z aktualnymi stanami mogącymi wpływać na fizjologiczną mikrobiotę jamy ustnej lub gardła, takimi jak: problemy stomatologiczne, zapalenie dziąseł, pleśniawki, ból gardła czy zapalenie migdałków. Wykluczone z udziału były także osoby z objawami przeziębienia w ciągu ostatnich 14 dni, poddane niedawno leczeniu antybiotykami, antyseptykami, środkami przeciwbólowymi, przeciwzapalnymi lub immunosupresyjnymi, a także stosujące antybakteryjne płukanki lub spraye do jamy ustnej w tym samym okresie. Uczestnicy z nadwrażliwością na składniki badanych preparatów oraz kobiety w ciąży również nie zostali zakwalifikowani do badania.

Przebieg badania obejmował maksymalnie 11 dni na uczestnika, w tym 1–3 dni na screening oraz 7-dniowy okres *washout* (zaplanowana przerwa między terapiami mająca na celu zapewnienie bezpieczeństwa pacjentowi i dokładności wyników badań poprzez eliminację wpływu wcześniejszych leków na organizm). Każdy uczestnik otrzymał jedną pastylkę w dniu 0 oraz kolejną w dniu

7. po okresie *washout*. Uczestnicy zostali losowo przypisani do jednej z dwóch sekwencji: oktenidyna → placebo lub placebo → oktenidyna. Głównym celem badania była ocena liczby jednostek tworzących kolonie (ang. *colony-forming unit*, CFU) w wymazie z błony śluzowej jamy ustnej przed ekspozycją na oktenidynę oraz 1 minutę po ekspozycji w porównaniu z placebo. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę liczby CFU przed ekspozycją na oktenidynę oraz 30 minut po ekspozycji w porównaniu z placebo, a także monitorowanie działań niepożądanych

W badaniu zaobserwowano znaczący spadek liczby kolonii bakterii po 1 minucie od ekspozycji na oktenidynę wynoszący 40,59%, w porównaniu do 19,32% po zastosowaniu placebo. Po 30 minutach od ekspozycji liczba CFU była niższa o 4,72% po zastosowaniu oktenidyny, podczas gdy po użyciu placebo wzrosła o 44,93%. W trakcie badania nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych ani poważnych reakcji na lek. Zaobserwowano jedynie miejscowe reakcje po spożyciu oktenidyny, które ustępowały tego samego dnia bez konieczności leczenia. Dane te potwierdzają skuteczność przeciwdrobnoustrojową oraz korzystny profil bezpieczeństwa oktenidyny [28].

W badaniach *in vitro* na modelu biofilmowym przeprowadzonym przez Dudka i wsp. [8] oceniono skuteczność pastylek do ssania zawierających dichlorowodorek oktenidyny w zwalczaniu biofilmów tworzonych przez patogeny jamy ustnej i gardła: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* oraz grzyba *C. albicans*. Wyniki wykazały, że oktenidyna uwalniana z pastylek skutecznie eradykuje biofilmy tych drobnoustrojów, co sugeruje jej potencjalne zastosowanie w leczeniu nawracających infekcji gardła i jamy ustnej. Dodatkowo poziom aktywności przeciwdrobnoustrojowej/ przeciwbiofilmowej pastylek do ssania był istotnie wyższy w porównaniu do komparatora – płynu zawierającego dichlorowodorek oktenidyny [8].

Istnieje wiele wskazań do stosowania roztworów antyseptycznych w jamie ustnej, np. przed zabiegami, w celu redukcji płytki nazębnej, u pacjentów wentylowanych i w celu wyeliminowania kolonizacji MRSA. Badania pokazały [2], że oktenidyna – zarówno w postaci odosobnionej, jak i w połączeniu z fenoksyetanolem – cechowała się wyższą skutecznością w jamie ustnej w porównaniu do innych środków antyseptycznych. Ponadto wykazuje niższą cytotoksyczność dla fibroblastów i ludzkich komórek nabłonkowych niż chlorheksydyna zastosowana w płynie do płukania jamy ustnej [11].

Sugeruje się, że szerokie spektrum skuteczności OCT, obejmujące zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne oraz drożdże, sprawia, że można ją stosować w antyseptyce jamy ustnej u pacjentów wentylowanych oraz otrzymujących wziewną terapię glikokortykosteroidami. Jednak wskazanie to, opierające się głównie na relatywnie wysokiej liczbie badań *in vitro*, powinno zostać ocenione w większej liczbie randomizowanych badań klinicznych [2]. Niemniej w kontekście patogenezy infekcji związanych z biofilmem należy zwrócić uwagę na fakt, że jama ustna, zatoki, przewód słuchowy oraz gardło stanowią złożoną, różnorodną topologicznie i reologicznie niszę organizmu, charakteryzującą się dynamicznie

zmieniającym się składem mikrobioty. Oznacza to, że przywrócenie i utrzymanie mikrobiologicznej równowagi w jednej części tej niszy może korzystnie oddziaływać na pozostałe obszary [29].

Nici chirurgiczne powlekane oktenidyną

Obermeier i wsp. [30] zbadali skuteczność nowych nici chirurgicznych, powlekanych m.in. oktenidyną, w zapobieganiu zakażeniom miejsc operowanych (ang. *surgical site infections*, SSI). Szwy powlekane oktenidyną wykazały wysoką redukcję przylegających kolonii *S. aureus* w porównaniu do dostępnych w sprzedaży szwów niepowlekanych oraz szwów zawierających triklosan. Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa i kinetyka uwalniania trwała do 9 dni w przypadku nici zawierających oktenidynę, co może sugerować ich zastosowanie w przypadku operacji pacjentów z aktywnym zakażeniem. Badanie to wykazało jednak większą skuteczność szwów powlekanych chlorheksydyną ze względu na znacznie niższą liczbę żywych bakterii obecnych na niciach. To ten rodzaj szwów został wskazany jako zalecany materiał do redukcji zakażeń ran chirurgicznych.

SSI jest nadal problemem w codziennej praktyce medycznej. Szwy mogą przyczyniać się do takich zakażeń poprzez umożliwianie kolonizacji bakterii. Materiały antyseptyczne wykorzystywane do powlekania szwów mogą hamować proliferację bakterii na ich powierzchni, a tym samym blokować początkowe tworzenie się biofilmu, jednak ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących ich skuteczności w praktyce klinicznej konieczne są dalsze badania [30].

Skutki uboczne i przeciwwskazania

Oktenidyna jest dobrze tolerowana na skórze, błonach śluzowych oraz ranach. W odróżnieniu od antyseptyków na bazie alkoholu oktenidyna nie wchłania się przez skórę, dzięki czemu nie występują toksyczne efekty ogólnoustrojowe ani miejscowe, jeśli antyseptyk stosowany jest zgodnie z zaleceniami [12]. W rzadkich przypadkach opisywany był przejściowy dyskomfort po zastosowaniu na skórę i błony śluzowe preparatów łączonych z fenoksyetanolem [2], a w przypadku preparatów na bazie samej oktenidyny – miejscowe podrażnienie skóry i kontaktowe alergiczne zapalenie skóry [31].

Oktenidyna jest przeciwwskazana do stosowania na chrząstkę szklistą, błonę bębenkową oraz struktury ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nie należy jej stosować do przepłukiwania głębokich ran czy przetok, jeśli nie można zapewnić dostatecznego drenażu i odpływu substancji, ponieważ w takim przypadku występuje ryzyko powstania martwicy [4].

Dotychczasowe badania potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatów na bazie oktenidyny u noworodków i wcześniaków [9]. W dostępnej literaturze opisano jedno badanie retrospektywne przeprowadzone u wcześniaków o skrajnie niskiej masie urodzeniowej, w którym odnotowano działania niepożądane stosowanego miejscowo roztworu zawierającego oktenidynę z fenoksyetanolem w postaci podrażnienia skóry. Autorzy badania podkreślają, że wcześniaki są szczególnie podatne na

wystąpienie podrażnień skórnych ze względu na niedojrzałość bariery skórnej, co wymaga zachowania szczególnej ostrożności przy stosowaniu środków antyseptycznych w tej grupie pacjentów [15]. Nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania roztworów oktenidyny na skórę u kobiet w ciąży i karmiących piersią [9]. Ponadto w dostępnej literaturze nie odnotowano ograniczeń dotyczących stosowania oktenidyny w populacji geriatrycznej. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność stosowania OCT do 3 miesięcy w przypadku trudno gojących się ran [9].

Oktenidyny nie należy aplikować z produktami zawierającymi jodopowidon na tę samą powierzchnię lub obszary sąsiadujące, ponieważ w wyniku interakcji może wystąpić intensywne fioletowe lub brązowe zabarwienie skóry lub błon śluzowych oraz miejscowe podrażnienie [4].

Wnioski

Oktenidyna może mieć szerokie zastosowanie w otorynolaryngologii. Tak jak we wszystkich dziedzinach chirurgicznych może być skutecznie używana do

przedoperacyjnego oczyszczania skóry, profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej ran oraz leczenia ran zakażonych. Ze względu na nieznaczne ryzyko narastania oporności jest środkiem wskazanym do dezynfekcji ran skolonizowanych przez drobnoustroje wielolekooporne, co zostało udowodnione w licznych badaniach klinicznych.

Zachęcające wyniki badań dotyczących szwów chirurgicznych powlekanych roztworami oktenidyny oraz badań oceniających skuteczności hamowania kolonizacji *S. aureus* i *P. aeruginosa* przez roztwory oktenidyny na rurekch tracheostomijnych są dobrym argumentem do przeprowadzania kolejnych prób klinicznych oraz wdrażania rozwiązań umożliwiających w przyszłości wprowadzenie powyższych produktów medycznych do codziennego użytku.

Finansowanie


Niniejsze badania i artykuł nie otrzymały żadnej dotacji od agencji działających w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.

Piśmiennictwo

1. Malanovic N, Ön A, Pabst G, Zellner A, Lohner K. Octenidine: novel insights into the detailed killing mechanism of Gram-negative bacteria at a cellular and molecular level. *Int J Antimicrob Agents*, 2020; 56(5): 106146; <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106146>.
2. Hübner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010; 23(5): 244–58; <https://doi.org/10.1159/000314699>.
3. Bailey M, De Grazia D, Hoff J, Schulenberg L, O'Connor R, Paris A i wsp. Bispyridinamines: a new class of topical antimicrobial agents as inhibitors of dental plaque. *J Med Chem*, 1984; 27(11): 1457–64; <https://doi.org/10.1021/jm00377a014>.
4. Sopata M, Jawieñ A, Mrozikiewicz-Rakowska B, Augusiewicz Z, Bakowska M, Samson I i wsp. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran*, 2020; 17(1): 1–21; <https://doi.org/10.5114/lr.2020.96820>.
5. Malanovic N, Buttress JA, Vejzovic D, Ön A, Piller P, Kolb D i wsp. Disruption of the cytoplasmic membrane structure and barrier function underlies the potent antiseptic activity of octenidine in Gram-positive bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 2022; 88(10): e0018022; <https://doi.org/10.1128/aem.00180-22>.
6. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R i wsp. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018; 31(1): 28–58; <https://doi.org/10.1159/000481545>.
7. Kramer A, Höpfe H, Krull B, Pitten FA, Rosenau S. Antiseptic efficacy and acceptance of Octenisept computed with common antiseptic mouthwashes. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 1998; 200(5–6): 443–56.
8. Dudek B, Tymieńska J, Szymczyk-Ziółkowska P, Chodaczek G, Migdał P, Czajkowska J i wsp. In vitro activity of octenidine dihydrochloride-containing lozenges against biofilm-forming pathogens of oral cavity and throat. *Appl Sci*, 2023; 13(5): 2974; <https://doi.org/10.3390/app13052974>.
9. Naudts IFK, Duda A, Schughart N. A randomised, multi-centre, parallel group, double-blind, placebo- and active-controlled clinical study to assess the efficacy and safety of octenidine lozenges in the treatment of acute sore throat. Materiały konferencyjne: VIII Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (VIII Congress of the Polish Society of Family Medicine), 11–13.11.2019, Wrocław.
10. Tyski S, Bocian E, Mikucka A, Grzybowska W. Antibacterial activity of selected commercial products for mouth washing and disinfection, assessed in accordance with PN-EN 1040. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 458–66; <https://doi.org/10.12659/MSM.883952>.
11. Müller G, Kramer A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother*, 2008; 61(6): 1281–7; <https://doi.org/10.1093/jac/dkn125>.
12. Babalska ZŁ, Korbecka-Paczkowska M, Karpiński TM. Wound antiseptics and European guidelines for antiseptic application in wound treatment. *Pharmaceuticals*, 2021; 14(12): 1253; <https://doi.org/10.3390/ph14121253>.
13. Junka A, Bartoszewicz M, Smutnicka D, Secewicz A, Szymczyk P. Efficacy of antiseptics containing povidone-iodine, octenidine dihydrochloride and ethacridine lactate against biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* measured with the novel biofilm-oriented antiseptics test. *Int Wound J*, 2014; 11(6): 730–4; <https://doi.org/10.1111/iwj.12057>.
14. Hülsemann W, Habenicht R. Schwere Nebenwirkungen nach Octenisept-Spülung von Perforationswunden im Kindesalter [Severe side effects after Octenisept irrigation of penetrating wounds in children]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2009; 41(5): 277–82 [in German]; <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238282>.
15. Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33(S7): 15–24; <https://doi.org/10.1111/jdv.15944>.

16. Stahl J, Braun M, Siebert J, Kietzmann M. The effect of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept) on wound healing in pigs *in vivo* and its *in vitro* percutaneous permeation through intact and barrier disrupted porcine skin. *Int Wound J*, 2010; 7(1): 62–9; <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00648>.
17. Shepherd MJ, Moore G, Wand ME, Sutton JM, Bock LJ. *Pseudomonas aeruginosa* adapts to octenidine in the laboratory and a simulated clinical setting, leading to increased tolerance to chlorhexidine and other biocides. *J Hosp Infect*, 2018; 100(3): e23–e29; <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.037>.
18. Bartoszewicz M, Banasiewicz T, Bielecki K, Bigda J, Chrapusta A, Dydak K i wsp. Zasady postępowania miejscowego i ogólnego w ranach/owrzodzeniach przewlekłych objętych procesem infekcji. *Forum Zakażeń*, 2019; 10(1): 1–30; <https://doi.org/dx.doi.org/10.15374/FZ2019002>.
19. Szmyt K, Bobkiewicz A, Krokowicz L, Banasiewicz T. Severe deep neck infections successfully treated with negative pressure wound therapy with instillation: a case report. *Negat Press Wound Ther J*, 2020; 7(2): 10–14; <https://doi.org/10.18487/npwtj.v7i2.59>.
20. Jędrychowski J, Wolniewicz M, Zawadzka-Głós L. Retropharyngeal abscess as an example of a deep neck infection in children. *New Med*, 2022; 26(2): 36–40; <https://doi.org/10.25121/NewMed.2022.26.2.36>.
21. Köck R, Denkel L, Feßler AT, Eicker R, Mellmann A, Schwarz S i wsp. Clinical evidence for the use of octenidine dihydrochloride to prevent healthcare-associated infections and decrease *Staphylococcus aureus* carriage or transmission: a review. *Pathogens*, 2023; 12(4): 612; <https://doi.org/10.3390/pathogens12040612>.
22. Olzowy B, Müller S, Cidlinsky NA, Guderian D. Antiseptika in der HNO-Heilkunde – eine Substanzübersicht [Antiseptics in otorhinolaryngology – a substance overview]. *HNO*, 2024; 72(6): 452–60 [in German]; <https://doi.org/10.1007/s00106-024-01456-5>.
23. Allport J, Choudhury R, Bruce-Wootton P, Reed M, Tate D, Malviya A. Efficacy of mupirocin, neomycin and octenidine for nasal *Staphylococcus aureus* decolonisation: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2022; 11(1): 5; <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01043-1>.
24. Aung AH, Kyaw WM, Heng YK, Tey HL, Ang B, Chow A. Intranasal octenidine for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriers and universal octenidine bathing reduced MRSA acquisition in an acute-care general ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2022; 43(11): 1701–4; <https://doi.org/10.1017/ice.2021.300>.
25. Rot P, Szczygielski K, Skrzypiec L, Jurkiewicz D. The impact of intraoperative antiseptic nasal irrigation during endoscopic sinus surgery on early postoperative results. *Otolaryngol Pol*, 2021. 75(4): 27–32; <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7220>.
26. Zumtobel M, Assadian O, Leonhard M, Stadler M, Schneider B. The antimicrobial effect of octenidine-dihydrochloride coated polymer tracheotomy tubes on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* colonisation. *BMC Microbiol*, 2009; 9: 150; <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-150>.
27. Agrawal A, Shubhanshu K. Octenidine gargles: a boon in a treatment of acute pharyngitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2024; 76(5): 4230–3; <https://doi.org/10.1007/s12070-024-04820-7>.
28. Naudts 2015, raport wewnętrzny; Cassella-med GmbH & Co. KG https://firmeneintrag.credireform.de/50670/5190079564/CASSELLA_MED_GMBH_CO_KG [dostęp: 2.12.2024].
29. Junka A, Kuchar E. Eradykacja biofilmu przez oktenidynę uwalnianą z pastylek do ssania. *Medical Tribune*, 2023; 4.
30. Obermeier A, Schneider J, Harrasser N, Tübel J, Mühlhofer H, Pfrörringer D i wsp. Viable adhered *Staphylococcus aureus* highly reduced on novel antimicrobial sutures using chlorhexidine and octenidine to avoid surgical site infection (SSI). *PLoS One*, 2018; 13(1): e0190912; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190912>.
31. Lachapelle JM. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol*, 2014; 24(1): 3–9; <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2198>.

Lek. Aleksandra Olkiewicz, email: aleksandra.olkiewicz@op.pl •  0009-0004-1292-0514

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Junka, prof. UMW, email: adam.junka@umw.edu.pl •  0000-0002-7559-8903

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Tomasz Zatoński, email: tomasz.zatonski@umw.edu.pl •  0000-0003-3043-4806