

# Zastosowanie oktenidyny w leczeniu stanów zapalnych gardła

## The use of octenidine in the treatment of throat inflammation



**dr n. med. Anna Citko**

Olsztyńska Szkoła Wyższa

ORCID: 0000-0001-9668-0554

Nr art. Lek.202312.03 © P

**Słowa kluczowe:** ostre zapalenie gardła, oktenidyna.

**Streszczenie:** Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego. Zakażenia wirusowe stanowią 70–85% przyczyn tego schorzenia. Antybiotykoterapia powinna być stosowana tylko u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem paciorkowcowym. Dlatego w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych znaczącą rolę odgrywa zastosowanie preparatów działających miejscowo. Leczenie miejscowe ostrego zapalenia gardła jest bezpieczne i skuteczne, zmniejsza natężenie objawów i poprawia komfort chorego. Łatwość użycia i korzystny profil bezpieczeństwa pozwalają na zastosowanie preparatów miejscowych już u młodszych dzieci. Leczenie miejscowe ma przewagę w stosunku do terapii ogólnoustrojowej pod trzema względami. Po pierwsze, zapewnia lokalnie wyższe stężenie substancji czynnej, która działa bezpośrednio na zakażoną okolice. Po drugie, efekt terapeutyczny pojawia się szybciej. Po trzecie, ze względu na odmienny mechanizm działania (bezpośrednie uszkodzenia błony komórkowej) leki dezynfekujące miejscowo nie prowadzą do rozwoju lekooporności na antybiotyki. Do leków stosowanych miejscowo w przypadku tego schorzenia zalicza się antyseptyki, a wśród nich oktenidynę. Spektrum działania oktenidyny jest bardzo szerokie i obejmuje bakteryjne formy wegetatywne, bakterie Gram-ujemne, bakterie Gram-dodatnie (w tym MRSA, ORSA, VRSA, VRE), grzyby, wirusy oraz pierwotniaki. W badaniach prowadzonych in vitro dowiedziono, że oktenidyna powoduje w jamie ustnej skuteczną redukcję biofilmu m.in. *Streptococcus pyogenes*. Co istotne, możemy się spodziewać skutecznego działania oktenidyny na wirusa SARS-CoV-2, a to może mieć praktyczne znaczenie ze względu na silną jego replikację w gardle w pierwszych dniach choroby. Jak dotąd nie zaobserwowano oporności bakterii na ten lek. Miejscowe zastosowanie oktenidyny może się okazać skutecznym wsparciem antybiotykoterapii ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych lub stanowić jej alternatywę.

**Keywords:** acute pharyngitis, octenidine.

**Abstract:** Acute inflammation of the throat and palatine tonsils is one of the most common reasons for visits to a family doctor. Viral infections account for 70–85% of the causes of this disease. Antibiotic therapy should only be used in patients with confirmed streptococcal infection. Therefore, the use of topical preparations plays a significant role in the treatment of acute pharyngitis and palatine tonsillitis. Local treatment of acute pharyngitis is safe and effective, reducing the intensity of symptoms and improving the patient's comfort. Ease of use and a favorable safety profile allow the use of topical preparations in younger children.

Local treatment has advantages over systemic therapy in three respects. Firstly, it provides a locally higher concentration of the active substance, which acts directly on the infected area. Secondly, the therapeutic effect appears faster. Thirdly, due to a different mechanism of action (direct damage to the cell membrane), topical disinfectants do not lead to the development of drug resistance to antibiotics. Drugs used topically in this condition include antiseptics, including octenidine. The spectrum of action of octenidine is very broad and includes bacterial vegetative forms, Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria (including MRSA, ORSA, VRSA, VRE), fungi, viruses and protozoa. In vitro studies have proven that octenidine effectively reduces biofilms, including *Streptococcus pyogenes*, in the oral cavity. Importantly, we can expect octenidine to have an effective effect on the SARS-CoV-2 virus, which may be of practical importance due to its strong replication in the throat in the first days of the disease. Bacterial resistance to this drug has not been observed so far. Topical use of octenidine may prove to be an effective support for antibiotic therapy of acute pharyngitis and tonsillitis or constitute an alternative.

## ■ Wprowadzenie

Zapalenie gardła i migdałków podniebiennych należy do najczęstszych zakażeń układu oddechowego [1]. Zakażenia wirusowe stanowią około 70–85% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych u dzieci powyżej 3. r.ż. i 90–95% u dorosłych. Najczęściej wywołują je rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirus Epsteina-Barr, cytomegalowirus, Coxsackie, *Herpes simplex* oraz wirusy grypy i paragrypy [2,3]. Na przykład Monto i wsp. przebadali 2470 chorych (średnia wieku 35 lat) z potwierdzoną laboratoryjnie grypą. Na ból gardła skarżyło się 84% badanych [4].

Zapalenie gardła jest typowym objawem choroby przeziębieniowej. W przebiegu tego schorzenia może występować zaczerwienienie, jak też grudki zapalne na tylnej ścianie gardła, niekiedy grudki lub pęcherzyki na łukach podniebiennych, wydzielina na tylnej ścianie gardła [5]. Ostre zapalenie gardła może także występować w przebiegu chorób wirusowych takich jak: odra, ospa wietrzna, różyczka, nagminne zapalenie przyusznic. Poza tym ostre zapalenie gardła może być powodowane przez grzyby z przewagą *Candida albicans* [6].

Bakterie odpowiedzialne za 15–30% zakażeń u dzieci i 5–10% u osób dorosłych to w zdecydowanej większości przypadków *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce beta-hemolizujące grupy A), natomiast paciorkowce grupy C i G są stwierdzane znacznie rzadziej, w 5–11% przypadków [2,3]. Poza tym bakteryjne zapalenie

gardła może powodować: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [6]. Bakteryjne zapalenie gardła może wystąpić u ok. 15% dzieci w wieku szkolnym i u ok. 4–10% dorosłych.

Okres inkubacji wirusowego zapalenia gardła wynosi zwykle 1–6 dni, a do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową oraz przez kontakt z wydzieliną z nosogardła osoby chorej (zanieczyszczającej również ręce). Rinowirus może być wydzielany w drogach oddechowych przez 3 tygodnie, do zakażenia dochodzi u około 2/3 osób pozostających w kontakcie domowym z osobą chorą. Choroba zwykle ustępuje w ciągu 7 dni [2,7].

Natomiast w przypadku bakteryjnego zapalenia gardła wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* okres inkubacji wynosi od 12 godzin do 4 dni, a okres zakaźności kończy się 24 godziny po rozpoczęciu skutecznej antybiotykoterapii lub do tygodnia od ustąpienia objawów (w przypadku nierozpoczęcia leczenia). Objawy zwykle trwają od 8 do 10 dni. Chorują często dzieci w 3.–15 r.ż. [7].

## ■ Rozpoznanie ostrego zapalenia gardła

Rozpoznanie ostrego zapalenia gardła ustala się na podstawie skarg chorego, takich jak ból, podrażnienie i drapanie w gardle oraz zmian stwierdzanych w badaniu wzornikowym. Inne

objawy towarzyszące to: katar, kaszel, chrypka, gorączka, wymioty, bóle brzucha.

Zasadniczy problem stanowi różnicowanie wirusowych i bakteryjnych zapaleń gardła. Typowy dla zakażeń paciorkowcowych jest nagły początek, gorączka, pojawienie się białego nalotu na migdałkach [1]. Należy jednak pamiętać, że jest możliwy nalot włóknikowy na migdałkach w zakażeniu o etiologii EBV i adenowirusowej [7]. Natomiast obecność kataru, kaszlu, zapalenia spojówek przemawia za etiologią wirusową. Pomocą w różnicowaniu jest skala Centora w modyfikacji McIsaaca, oceniająca prawdopodobieństwo zakażenia paciorkowcowego (tab. 1).

Uzyskanie niskiej punktacji w tej skali (0–1 pkt) uprawdopodobnia rozpoznanie zakażenia wirusowego i kończy diagnostykę. W przypadku uzyskania 2–3 punktów zaleca się uzależnienie decyzji o antybiotykoterapii od wyniku badania bakteriologicznego (wymazu lub szybkiego testu antygenowego). W przypadku uzyskania 4 lub 5 punktów wskazana jest empiryczna antybiotykoterapia z ewentualną równoległą diagnostyką bakteriologiczną [3,7].

Szybkie testy wykrywające antygen *Streptococcus pyogenes* opierają się na metodzie immunoenzymatycznej lub tzw. immunooptycznej i charakteryzują się swoistością przekraczającą 95% oraz czułością w zakresie 70–90%. Brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u osób dorosłych nie musi być potwierdzone wy-

nikiem posiewu z gardła. Natomiast brak wykrycia antygeny *Streptococcus pyogenes* u dzieci powinien zostać potwierdzony posiewem wymazu z gardła, jeśli czułość zastosowanego testu jest mniejsza niż 90% [2].

### ■ Leczenie ostrego zapalenia gardła

Najważniejsze kryteria skuteczności w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła spełnia penicylina [9,10]. Nie należy stosować sulfonamidów i kotrimoksazolu, tetracyklin, fluorochinolonów [7].

Do częstych błędów oraz terapii niezalecanych w leczeniu ostrego zapalenia gardła należą:

- antybiotykoterapia niezgodna z obowiązującymi wytycznymi, w tym skracanie czasu leczenia;
- nieuzasadnione zmniejszanie dawek antybiotyków;
- wybór preparatów nieuwzględnionych w wytycznych [11].

### Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe ostrego zapalenia gardła jest bezpieczne i skuteczne, zmniejsza natężenie objawów i poprawia komfort chorego. Łatwość użycia i korzystny profil bezpieczeństwa pozwalają na zastosowanie preparatów miejscowych już u młodszych dzieci.

Leczenie to ma przewagę w stosunku do terapii ogólnoustrojowej pod trzema względami.

**Tabela 1.** Skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *Streptococcus pyogenes* wg Centora/Mc Isaaca

Parametr	Liczba punktów
Temperatura > 38° C	1
Brak kaszlu	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie	1
Wysięk na migdałkach i ich obrzęk	1
Wiek 3–14 lat	1
Wiek 15–44 lat	0
Wiek > 45 lat	-1

Po pierwsze, zapewnia lokalnie wyższe stężenie substancji czynnej, która działa bezpośrednio na zakażoną okolice. Po drugie, efekt terapeutyczny pojawia się szybciej. Po trzecie, ze względu na odmienny mechanizm działania (bezpśrednie uszkodzenia błony komórkowej) leki dezynfekujące miejscowo nie prowadzą do rozwoju lekooporności na antybiotyki [8].

Do leków stosowanych miejscowo w leczeniu zapaleń gardła zalicza się:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (flurbiprofen, benzydamina);
- lokalne anestetyki (lidokaina, benzokaina, mentol, heksylorezorcynol);
- antyseptyki (chlorchinaldol, chlorheksydyna, cetylpirydyna, amylometakrezol i alkohol 2,4-dichlobenzylowy, oktenidyna) [11].

### Oktenidyna

Spśród stosowanych antyseptyków na szczególną uwagę zasługuje oktenidyna. Jej mechanizm działania polega na łączeniu się z ujemnie naładowanymi kwasami tłuszczowymi zewnętrznymi powłok komórek bakterii i grzybów, co prowadzi do ich uszkodzenia i w efekcie śmierci drobnoustrojów.

Spektrum działania oktenidyny jest bardzo szerokie i obejmuje bakteryjne formy wegetatywne, bakterie Gram-ujemne (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*), bakterie Gram-dodatnie (w tym MRSA, ORSA, VRSA, VRE, a także *Enterococcus faecalis*), grzyby (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*), wirusy oraz pierwotniaki (np. *Trichomonas vaginalis*) [12-17]. Aktywność przeciwwirusowa oktenidyny skupia się na wirusach otoczkowych, w tym herpeswirusach, wirusach opryszczki typu 1 i 2 oraz EBV, jak też wirusie zapalenia wątroby typu B, co potwierdziły badania na referencyjnym wirusie modelowym – wirusie krowianki, szczep *Elstree* [12].

Co istotne, możemy się spodziewać skutecznego działania oktenidyny na wirusa SARS-

-CoV-2. Może to mieć praktyczne znaczenie ze względu na silną jego replikację w gardle w pierwszych dniach choroby [18].

Oktenidyna działa poprzez uszkodzenie błony komórkowej bakterii i zaburzenie ich funkcji metabolicznych. Ponadto wykazuje zdolność do niszczenia biofilmu bakteryjnego i hamowania jego tworzenia się na powierzchni błony śluzowej [11].

W badaniach Sabanceva i wsp. po 7 dniach płukania jamy ustnej roztworem oktenidyny zaobserwowano całkowity zanik mikroorganizmów chorobotwórczych: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albicans* i *Enterobacteriae* oraz wzrost liczby pałeczek kwasu mlekowego [19].

W badaniach prowadzonych in vitro Dudek i wsp. zaobserwowali, że oktenidyna powodowała w jamie ustnej skuteczną redukcję biofilmu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* i *Actinomyces actinomycetemcomitans* [20].

Oktenidyna nie przejawia działania toksycznego podczas stosowania w jamie ustnej [21]. Dotychczas nie zaobserwowano rozwoju oporności na ten lek [11].

Ten antyseptyk jest dostępny w postaci pastylek do ssania, które zawierają 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny z substancjami pomocniczymi (olejkami eterycznymi anyżu gwiazdowego i mięty), co zapewnia przyjemny smak oraz uczucie świeżości w jamie ustnej po ich zastosowaniu. Dichlorowodorek oktenidyny to związek nietłoty, który nie jest wchłaniany przez skórę czy nabłonek przejściowy i w związku z tym wywiera trwałe działanie na skórę lub błonę śluzową, które można wykryć nawet po kilku godzinach.

W zapaleniu gardła zaleca się jedną pastylkę co 2–3 godziny, nie więcej niż 6 pastylek na dobę [11]. Stosuje się je maksymalnie przez 4 dni [8]. Należy je ssać powoli do całkowitego rozpuszczenia się. Postać pastylki do ssania sprawia, że ze względu na kilkuminutowy czas rozpuszczania w jamie ustnej dłużej utrzymuje się stężenie terapeutyczne zawartej w niej substancji czynnej; eliminacja leku z jamy ustnej jest wolniejsza.

Pastyłki twarde z oktenidyną zawierają izomalt jako substytut cukru, który może działać lekko przeczyszczająco. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Oktenidyna w pastylkach do ssania nie powinna być zalecana do stosowania u dzieci w wieku 0–11 lat, kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

W przeprowadzonych badaniach randomizowanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oktenidyny w pastylkach do ssania u osób wieku od 12 do 17 lat była ona bezpieczna i dobrze tolerowana.

Badania na zwierzętach z użyciem substancji czynnej dichlorowodoru oktenidyny nie wykazały żadnego szkodliwego wpływu na zarodek [22]. Dane niekliniczne wynikające z badań ostrej toksyczności i toksyczności po podaniu wielokrotnym, jak również z badań toksycznego wpływu na rozród, genotoksyczności i rakotwórczości oktenidyny nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka w dawkach terapeutycznych [22]. W badaniu mikrojądrowym erytrocytów szpiku kostnego ssaków u osobników męskich i żeńskich myszy po podaniu dawki doustnej wynoszącej 32 mg/kg dichlorowodorek oktenidyny nie wykazywał żadnych właściwości genotoksycznych [22].

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki w odniesieniu do doustnego stosowania dichlorowodoru oktenidyny u ludzi. Na podstawie badań przedklinicznych zakłada się, że substancja czynna nie jest wchłaniana ogólnoustrojowo w przewodzie pokarmowym. Dystrybucję, metabolizm i eliminację ocenia się jako nieistotne, ponieważ nie można zakładać żadnego wchłaniania ogólnoustrojowego [22].

### **Inne preparaty**

Należy zwrócić uwagę na fakt, że pomimo dostępności w aptekach nie wykazano korzyści ze stosowania niektórych preparatów miejscowo w leczeniu ostrego zapalenia gardła.

W leczeniu ostrego zapalenia gardła nie zaleca się rutynowego stosowania systemowych i miejscowych glikokortykosteroidów, rezerwując je dla chorych ze znacznym obrzękiem migdałków podniebiennych, utrudniających oddychanie, np. w przebiegu mononukleozy zakaźnej. Ich niekorzystny profil bezpieczeństwa i często obserwowane działania niepożądane nakazują wykorzystywanie ich jedynie w sytuacjach wyjątkowych, gdy spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem.

Nie wykazano korzyści ze stosowania srebra koloidalnego, boraksu, preparatów roślinnych zawierających flawonoidy, taniny i żywice, pomimo że dostępne są w aptekach w postaci produktów przeznaczonych do leczenia zapaleń gardła [8].

Dodatkowo w stanach zapalnych gardła można płukać gardło wodą z solą oraz stosować inhalacje izotonicznym roztworem soli. Istotne jest prowadzenie oszczędzającego trybu życia [3].

### **Podsumowanie**

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego. Zakażenia wirusowe stanowią 70–85% przyczyn tego schorzenia [2]. Antybiotykoterapia powinna być stosowana tylko u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem paciorkowcowym [2,3,7].

Znaczącą rolę w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych odgrywa zastosowanie preparatów działających miejscowo [8,11], do których zalicza się antyseptyki, a wśród nich oktenidynę [23]. Dichlorowodorek oktenidyny to związek kationowo czynny. Jego dwa centra kationowe powodują, że posiada znaczne właściwości powierzchniowo czynne. Wchodzi w interakcję z elementami ściany i błony komórkowej drobnoustroju, prowadząc do zniszczenia czynności komórki [22].

Spektrum działania oktenidyny jest szerokie i obejmuje bakteryjne formy wegetatywne, bakterie Gram-ujemne, bakterie Gram-dodatnie

(w tym MRSA, ORSA, VRSA, VRE), grzyby, wirusy oraz pierwotniaki. Co istotne, możemy się spodziewać skutecznego działania oktenidyny na wirusa SARS-CoV-2, a to może mieć praktyczne znaczenie ze względu na jego silną replikację w gardle w pierwszych dniach choroby [12,24,25,26]. Jak dotąd nie zaobserwowano oporności bakterii na ten lek [27].

Miejscowe zastosowanie oktenidyny może się okazać skutecznym wsparciem antybiotykoterapii ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych lub stanowić jej alternatywę [11]. W badaniach prowadzonych in vitro dowiedziano, że oktenidyna powoduje w jamie ustnej skuteczną redukcję biofilmu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* i *Actinomyces actinomycetemcomitans* [20].

Obecna sytuacja epidemiologiczna – narastająca oporność drobnoustrojów na antybiotyki i jednocześnie brak nowych leków przeciwdrobnoustrojowych – zmusza nas do ochrony antybiotyków [28]. Oznacza to racjonalne gospodarowanie tymi lekami, ograniczenie zlecenia ich jedynie do sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne, edukację pacjentów oraz zaproponowanie chorym leczenia miejscowego i objawowego, znacznie skuteczniejszej łagodzącego dolegliwości. Pacjent, prosząc o antybiotyk, oczekuje natychmiastowej ulgi w odczuwanych dolegliwościach. Dlatego zaproponowanie leczenia objawowego oraz wyjaśnienie, że antybiotyk nie niszczy wirusów, natomiast antyseptyk taki jak oktenidyna w razie potrzeby działa przeciwdrobnoustrojowo, zwykle w pełni zaspokoja jego oczekiwania [8].

Nadesłano: 19-12-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

#### Piśmiennictwo:

- Chlabicz S. Zakażenia górnych dróg oddechowych. W: Chlabicz S, Łętowska I (red). Antybiotyki w medycynie rodzinnej. PZWL, Warszawa 2013, wyd. 1; ss. 137-142.
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Wydańnictwo finansowane ze środków Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015. Warszawa 2016.
- Fal AM, Babicki M, Brożek-Mądry E, Dobrzyński P, Jaźwińska -Tarnawska E, Karniej P, et al. Guidelines/recommendations. Diagnostyka i leczenie wybranych infekcji oraz stanów zapalnych dróg oddechowych. Wytyczne dla lekarzy POZ. Lekarz POZ 2021;5(7);324-354.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-7. doi: 10.1001/archinte.160.21.3243. PMID: 11088084.
- Antczak A. Objawy grypy u ludzi. W: Antczak A (red). Grypa. Praktyczne kompendium. Medical Tribune Polska, Warszawa 2021, wyd. II; ss.107-111.
- Zielińska-Bliźniewska H. Jama ustna i gardło. W: Olszewski J (red). Otorinolaryngologia. PZWL, Warszawa 2022, wyd. I; ss.103-164.
- Gruszka K. Ostre zapalenie gardła. W: Dobrzańska A, Obrycki Ł, Socha P (red). Pediatria w praktyce lekarza POZ. Standardy Medyczne, Warszawa 2022, wyd. 1; ss. 204-208.
- <https://pulsmedycyny.pl/miejscowe-leczenie-zapalen-gardla-978043> (dostęp: 2023-12-08).
- Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. Ital J Pediatr 2011;37:10. doi: 10.1186/1824-7288-37-10. PMID: 21281502; PMCID: PMC3042010.
- Sidell D, Shapiro NL. Acute tonsillitis. Infect Disord Drug Targets 2012;12(4):271-6. doi: 10.2174/187152612801319230. PMID: 22338587.
- Kuchar E. Zastosowanie oktenidyny, substancji skutecznej przeciw biofilmowi, w infekcjach gardła. Medical Tribune 2023;5:1-5.
- Citko A. Zastosowanie oktenidyny w praktyce lekarza rodzinnego. Lek w Polsce 2023;383(4):34-28 DOI: 10.57591/LEK.202304.05.
- Alvarez-Marin R, Aires-de-Sousa M, Nordmann P, Kieffer N, Poirel L. Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36(12):2379-2383. doi: 10.1007/s10096-017-3070-0. PMID: 28825186.
- Bukhary S, Balto H. Antibacterial Efficacy of Octenisept, Alexidine, Chlorhexidine, and Sodium Hypochlorite against Enterococcus faecalis Biofilms. J Endod. 2017Apr;43(4):643-647. doi: 10.1016/j.joen.2016.09.013. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28258812.
- Zumbobel 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. doi: 10.1186/1471-2180-9-150. PMID: 19630994; PMCID: PMC2726150.
- Dąbrowska M, Zielińska-Bliźniewska H, Kwiatkowski P, Guenther S, Łopusiewicz Ł, Kochan E, et al. Improved efficacy of eugenol and trans-anethole in combination with octenidine dihydrochloride against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. Ann Agric Environ Med 2023;30(1):204-210. doi: 10.26444/aaem/157995. PMID: 36999876.
- Küng E, Pietrzak J, Klaus C, Walochnik J. In vitro effect of octenidine dihydrochloride against *Trichomonas vaginalis*. Int J Antimicrob Agents 2016;47(3):232-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.010. PMID: 26899578.
- Smeets R, Pfefferle S, Büttner H, Knobloch JK, Lütgehetmann M. Impact of Oral Rinsing with Octenidine Based Solution on SARS-CoV-2 Loads in Saliva of Infected Patients an Exploratory Study. Int J Environ Res Public Health 2022;19(9):5582. doi: 10.3390/ijerph19095582. PMID: 35564977; PMCID: PMC9099814.
- Sabanceva EG, Dmitrieva NA, Avramenko EA, Ivanova EV, Ezhova EG, Pochivalin VP. Otsenka effektivnosti primeneniya opolaskivatelya, soderzhashchego antiseptik oktenidina digidrokhlid [Evaluation of effectiveness of a mouthwash containing antiseptic octenidine dihydrochloride]. Stomatologia (Mosk) 2021;100(2):32-39. Russian. doi: 10.17116/stomat202110002132. PMID: 33874658.
- Dudek P, Tymińska J, Szymczyk-Ziółkowska P, Chodaczek G, Migdał P, Czajkowska J, et al. 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>.
- Lorenz K, Jockel-Schneider Y, Petersen N, Stölzel P, Petzold M, Vogel U, et al. Impact of different concentrations of an octenidine dihydrochloride mouthwash on salivary bacterial counts: a randomized, placebo-controlled cross-over trial. Clin Oral Investig. 2018;22(8):2917-2925. doi: 10.1007/s00784-018-2379-0. PMID: 29500541.
- Octeangin. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

23. 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. doi: 10.1159/000314699. PMID: 20484966.
24. Krishna BV, Gibb AP. Use of octenidine dihydrochloride in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonisation regimens: a literature review. *J Hosp Infect.* 2010;74(3):199-203. doi: 10.1016/j.jhin.2009.08.022. EPMID: 20060619.
25. Maillard JY, Kampf G, Cooper R. Antimicrobial stewardship of antiseptics that are pertinent to wounds: the need for a united approach. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3(1):dlab027. doi: 10.1093/jacamr/dlab027. PMID: 34223101; PMCID: PMC8209993.
26. Günther F, Blessing B, Dapunt U, Mischnik A, Mutters NT. Ability of chlorhexidine, octenidine, polyhexanide and chloroxylenol to inhibit metabolism of biofilm-forming clinical multi-drug-resistant organisms. *J Infect Prev* 2021;22(1):12-18. doi: 10.1177/1757177420963829. PMID: 33841557; PMCID: PMC7841706.
27. 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106146. PMID: 32853670.
28. Rzycki M, Drabik D, Szostak-Paluch K, Hanus-Lorenz B, Kraszewski S. Unraveling the mechanism of octenidine and chlorhexidine on membranes: Does electrostatics matter? *Biophys J* 2021;120(16):3392-3408. doi: 10.1016/j.bpj.2021.06.027. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34214528; PMCID: PMC8391085.