

Szerokie zastosowania oktenidyny

The wide range of uses of octenidine



dr n. med. Anna Citko

Olsztyńska Szkoła Wyższa

ORCID: 0000-0001-9668-0554

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202478.05 © P

Abstract

Octenidine dihydrochloride is an antiseptic with a wide range of applications. Octenidine preparations are recommended for use in wounds infected with multidrug-resistant strains. In the treatment of infected wounds, the combination of octenidine and hyaluronate may be important. It can be successfully used to treat local acute throat inflammation. Octenidine dihydrochloride can be used in the adjunctive treatment of interdigital mycosis, in the care of the umbilical stump or in the antisepsis of the vaginal mucosa or glans penis. It can be used, among others, in the treatment of periodontal diseases or post-extraction complications, as well as in endodontic treatment. There are also new reports on the possibility of using octenidine in the treatment of MRSA carriage in the form of a gel used intranasally or, among others, in the treatment of bacterial vaginosis. Interestingly, it has been shown that octenidine can inhibit the proliferation of MCF-7 breast cancer and H1299 lung cancer cells by promoting apoptosis.

Keywords: octenidine, difficult-to-heal wounds, acute pharyngitis, interdigital mycosis, bacterial vaginosis.

Streszczenie

Dichlorowodorek oktenidyny jest antyseptykiem o szerokim spektrum zastosowania. Preparaty z oktenidyną zalecane są do stosowania w ranach zakażonych szczepami wielolekoopornymi. W leczeniu ran zakażonych istotne może być połączenie oktenidyny z hialuronianem. Dichlorowodorek oktenidyny może być stosowany z powodzeniem w leczeniu miejscowych ostrych stanów zapalnych gardła. Może też być wykorzystywany w leczeniu wspomagającym grzybicy międzypalcowej, w pielęgnacji kikuta pępowninowego czy też w antyseptyce błony śluzowej pochwy lub żołądźci prącia. Może znaleźć zastosowanie m.in. w leczeniu chorób przyzębia czy też powikłań poekstrakcyjnych, a także w leczeniu endodontycznym. Pojawiają się również nowe doniesienia na temat możliwości wykorzystania oktenidyny w leczeniu nosicielstwa MRSA, w postaci żelu stosowanego donosowo, czy też m.in. w leczeniu bakteryjnej waginozy. Co ciekawe, wykazano, że oktenidyna może hamować proliferację komórek raka piersi MCF-7 i raka płuc H1299 poprzez promowanie apoptozy.

Słowa kluczowe: oktenidyna, rany trudno gojące się, ostre zapalenie gardła, grzybica międzypalcowa, bakteryjna waginoza.

Wprowadzenie

Dichlorowodorek oktenidyny należy do grupy antyseptyków. Jest to związek kationowo czynny, posiadający dwa centra kationowe, wykazujący znaczne właściwości powierzchniowo czynne. Wchodzi w reakcję z elementami ściany i błony komórkowej drobnoustroju, prowadząc do zabu-

żenia czynności komórki. W preparatach złożonych fenoksyetanol uzupełnia spektrum działania dichlorowodoru oktenidyny w głębszych warstwach skóry i błon śluzowych; jego przeciwdrobnoustrojowy mechanizm działania opiera się na zwiększeniu przepuszczalności błony komórkowej dla jonów potasu [1]. Skuteczność działania

preparatów prostych i złożonych potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Działanie antyseptyczne preparatów do stosowania w jamie ustnej obejmuje bakterie (m.in. *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), wirusy otoczkowe i grzyby (m.in. *Candida albicans*). Działanie antyseptyczne preparatów oktenidyny i fenoksyetanolu obejmuje bakterie (w tym m.in. *Chlamydia* i *Mycoplasma*), wirusy (m.in. *Herpes simplex*, ponadto inaktywuje HBV i HIV) i grzyby (np. drożdżaki, w tym *Candida*), a także działanie przeciwko pierwotniakom (np. *Trichomonas* sp.) [1,2,3,4].

Dichlorowodorek oktenidyny jest związkiem nielotnym, który nie wchłania się przez skórę czy nabłonek przejściowy. Działa długotrwale na skórę lub błonę śluzową, co można wykryć nawet po kilku godzinach. Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa występuje już po 1 min od aplikacji preparatu zawierającego dichlorowodorek oktenidyny i fenoksyetanol; działanie to utrzymuje się przez 1 godz. [1].

Obecnie na polskim rynku dichlorowodorek oktenidyny jest dostępny w postaci: pastylek do ssania, roztworów do stosowania w jamie ustnej, roztworów do irygacji ran, żelów do stosowania na rany, roztworu do stosowania na skórę (preparaty złożone z fenoksyetanolem).

Co istotne, nie przewiduje się wystąpienia specyficznej oporności pierwotnej na preparat zawierający dichlorowodorek oktenidyny i fenoksyetanol ani powstania oporności wtórnej w wyniku aktywności nieswoistej, w przypadku długotrwałego stosowania. Działania niepożądane dichlorowodoru oktenidyny przedstawiono w tab. 1.

Zastosowanie oktenidyny w leczeniu ran trudno gojących się

Rany trudno gojące się, do których zaliczamy rany przewlekłe, jak i chirurgiczne, stanowią istotny problem kliniczny i są wyzwaniem dla lekarzy.

Wśród drobnoustrojów najczęściej izolowanych z ran przewlekłych znajdują się tlenowe bakterie Gram-dodatnie, m.in. *Staphylococcus aureus*, w tym oporny na metycylinę (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, a także Gram-ujemne, np. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Ponadto za infekcje ran mogą być odpowiedzialne bakterie beztlenowe z takich rodzajów, jak *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Clostridium* [3,5].

Najczęstszymi problemami w trakcie leczenia ran trudno gojących się są zakażenia wywołane przez bakterie bądź grzyby oraz wzrastająca rola

Tabela 1. Działania niepożądane dichlorowodoru oktenidyny

Objawy	Bardzo często (≥ 1/10 pacjentów)	Często (≥ 1/100 pacjentów do < 1/10 pacjentów)	Niezbyt często (≥ 1/1000 pacjentów do < 1/100)
Układ nerwowy	zaburzenia smaku		ból głowy, parestezje w obrębie jamy ustnej
Układ pokarmowy	łagodne i odwracalne przebarwienie zębów	osad na języku, czasowe przebarwienie języka, osad w jamie ustnej, niedoczulica w jamie ustnej, nadwrażliwość zębów	nudności, hipersaliwacja

Opracowano na podstawie: Octeangin. Charakterystyka Produktu Leczniczego [2].

biofilmu [5]. Biofilm jest utworzony przez komórki należące do jednego lub kilku gatunków drobnoustrojów, przylegających do siebie i otoczonych wytwarzaną przez nie macierzą pozakomórkową. Uważa się, że biofilm jest heterogenną, zorganizowaną przestrzennie strukturą, składającą się z komórek i materiału pozakomórkowego. Struktura biofilmu ma rozgałęziony system kanałów, który umożliwia dostarczenie substancji odżywczych do głębiej położonych warstw komórek [6].

Preparaty i opatrunki stosowane przy opra- cowywaniu rany powinny działać profilaktycznie i zwalczać infekcje oraz tworzenie biofilmu we wszystkich stanach mikrobiologicznych rany [5].

Bartoszewicz M i wsp. oceniali skuteczność przeciwdrobnoustrojową następujących antyseptyków: PVP-jodu, oktenidyny, etakrydyny, chlorheksydy, nadtlenu wodoru i poliheksanidyny względem klinicznych szczepów *Pseudomonas aeruginosa* w formie planktonicznej oraz biofilmowej. Antyseptykiem, który cechował się najwyższą skutecznością względem biofilmu *Pseudomonas aeruginosa*, była oktenidyna [7]. Poza tym oktenidyna przejawia działanie przeciwdrobnoustrojowe już w ciągu 1 minuty ekspozycji [5].

Preparaty z oktenidyną są zalecane do stosowania w ranach zakażonych szczepami wielolekoopornymi. W ranach trudno gojących się w celu przeciwdziałania powstawaniu i usuwania biofilmu powinny być stosowane produkty sterylne, mające w składzie substancję przeciwbakteryjną i surfaktant, na przykład połączenie oktenidyny z etyloheksylogliceryną [5]. W leczeniu ran zakażonych istotne może być połączenie oktenidyny z hialuronianem [8].

Zastosowanie oktenidyny w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych

Zakażenia wirusowe stanowią ok. 70–85% przyczyn ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych (OZGM) u dzieci powyżej 3. r.ż. i 90–95% u dorosłych [3,9-17]. Są to głównie rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirusy

Coxsackie, RS, grypy i paragrypy, *Herpes simplex* i wirus Epsteina-Barr. Zapalenie przebiega wtedy jako konsekwencja ostrego nieżytu błony śluzowej nosa [11].

Bakteryjne OZGM częściej występuje u dzieci (ok. 15% zakażeń) niż u dorosłych (4–10% zakażeń) [12]. Pierwotnym najistotniejszym czynnikiem etiologicznym jest *Streptococcus pyogenes* z grupy A [10,11]. Zapalenia gardła inne niż paciorkowcowe najczęściej są powikłaniem pierwotnej infekcji wirusowej [11]. Są one wywoływane przez *Streptococcus beta-haemolyticus* grupy C i G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium haemolyticum*, *Corynebacterium ulcerosum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Nocardia* [11].

Należy także wspomnieć o patogenach, które powszechnie występują w jamie ustnej i mają zdolność wytwarzania beta-laktamaz oraz chronią patogenne paciorkowce przed działaniem antybiotyków beta-laktamowych. Są to: *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catharalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*.

Rzadko występują zapalenia gardła o podłożu grzybiczym, wywołane np. przez *Candida albicans*; najczęściej spotyka się je u osób z deficytami odporności.

Zapalenia gardła mogą mieć także podłoże nieinfekcyjne, np. alergiczne, czy też mogą być spowodowane działaniem czynników fizycznych i chemicznych z powodu drażnienia kwasem solnym w przebiegu choroby refluksowej przełyku, objawiające się uczuciem „kluchy w gardle”, pochrząkiwaniem, matowym głosem [11].

Ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza rodzinnego, w niektórych krajach notuje się ok. 200 konsultacji rocznie na 1000 osób [9]. Większość wirusowych zapaleń gardła występuje w okresach wiosennych i jesiennych, natomiast szczyt zachorowań powodowanych przez wirusy grypy i koronawirusy przypada na zimę. Okres

inkubacji wirusowego zapalenia gardła wynosi zwykle 1–6 dni, a do zakażenia dochodzi drogą kropelkową oraz przez kontakt z wydzieliną z nosogardła osoby chorej (zanieczyszczającą również ręce).

Rozpoznanie ostrego zapalenia gardła

Rozpoznanie ostrego zapalenia gardła ustala się na podstawie objawów wymienianych przez chorego, takich jak ból, podrażnienie lub drapanie w gardle oraz zmian stwierdzanych w badaniu wziernikowym. Inne objawy towarzyszące to: katar, kaszel, chrypka, gorączka, wymioty, bóle brzucha [9,10,11,12]. Katar, zapalenie spojówek czy też objawy infekcji krtani mogą świadczyć o infekcji wirusowej [11]. Rzadszymi objawami w przypadku infekcji wirusowej są biegunka i bóle mięśniowe [12].

Dla ostrego zapalenia gardła o etiologii wirusowej charakterystyczne jest przekrwienie jego błony śluzowej, czasami żywoczerwone przekrwienie błony śluzowej podniebienia, łuków podniebiennych, błony śluzowej pokrywającej migdałki. W przypadku zakażenia wirusem *Coxsackie* mogą występować pęcherzyki na łukach podniebiennych i języczku. Dla mononukleozy zakaźnej, oprócz stanu zapalnego gardła, charakterystyczna jest uogólniona limfadenopatia, hepatosplenomegalia, plamisto-grudkowa wysypka skórna [11].

W rozpoznaniu paciorkowcowego zapalenia gardła pomaga skala punktowa oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* wg Centora/McIsaaca, gdzie bierze się pod uwagę następujące parametry:

- gorączka > 38°C – 1 pkt
- niewystępowanie kaszlu – 1 pkt
- powiększone węzły chłonne szyjne przednie – 1 pkt
- nalot włóknikowy i obrzęk migdałków – 1 pkt
- wiek 3–14 lat – 1 pkt
- wiek 15–44 lat – 0 pkt
- wiek > 45 lat – 1 pkt

Liczba > 3 pkt sugeruje możliwość etiologii bakteryjnej [10,15,16].

Objawy kliniczne infekcji grzybiczej obejmują białe naloty w obrębie błony śluzowej gardła [11]. Objawy zakażenia wirusowego zaczynają ustępować samoistnie po 3–4 dniach i u większości chorych znikają w ciągu tygodnia. Objawy zakażenia spowodowanego przez *Streptococcus pyogenes* zwykle trwają 8–10 dni [9,12].

Leczenie ostrego zapalenia gardła

Zastosowanie antybiotykoterapii powinno być ograniczone tylko do zakażeń bakteryjnych, w tym głównie paciorkowcowych [9,10,11,12]. Tymczasem ostre zapalenie gardła jest schorzeniem, w którym najczęściej nadużywa się antybiotykoterapii. Mimo że wskazania do zastosowania antybiotyków występują u mniej niż 15% dorosłych chorych na zapalenie gardła, to ponad 75% z nich zaleca się antybiotyk [9].

Duże znaczenie w leczeniu ostrego zapalenia gardła ma leczenie miejscowe. Jest ono 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 [12].

Miejscowe leczenie oktenidyną

Stosowanie antyseptyków jest skuteczną metodą leczenia miejscowego ostrego zapalenia gardła [17]. 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*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*), bakterie Gram-dodatnie (w tym MRSA, ORSA, VRSA, VRE, a także *Enterococcus faecalis*), grzyby (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*), wirusy oraz pierwotniaki (np. *Trichomonas vaginalis*). 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*. 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.

Oktenidyna działa poprzez uszkodzenie błony komórkowej bakterii i zaburzanie ich funkcji metabolicznych. Ponadto wykazuje zdolność do niszczenia biofilmu bakteryjnego i hamowania jego tworzenia się na powierzchni błony śluzowej. Badania dowiodły, że 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. Poza tym w przeprowadzonych badaniach in vitro zaobserwowano, że oktenidyna powodowała w jamie ustnej skuteczną redukcję biofilmu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* i *Actinomyces actinomycetemcomitans*. Oktenidyna nie przejawia działania toksycznego podczas stosowania w jamie ustnej [4]. Dotychczas nie odnotowano przypadków nadwrażliwości na ten lek [2].

Jeśli chodzi o zastosowanie oktenidyny w leczeniu ostrych zapaleń gardła i migdałków podniebiennych, należy wziąć pod uwagę następujące fakty:

- osiąga wysokie stężenie w miejscu infekcji;
- skutecznie hamuje rozwój najistotniejszych patogenów ostrego zapalenia gardła;
- wykazuje zdolność do likwidacji biofilmu odpowiedzialnego za nawroty anginy i niepowodzenia terapeutyczne, a także za rozwój przewlekłego zapalenia migdałków;
- dzięki miejscowemu działaniu przeciwbólowemu skutecznie łagodzi ból;
- jest skutecznym wsparciem antybiotykoterapii ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych lub może stanowić jej alternatywę [17].

Obecna sytuacja epidemiologiczna – narastająca oporność drobnoustrojów na antybiotyki i jednocześnie brak nowych leków przeciwdrobnoustrojowych – zmusza nas do ochrony antybiotyków. Oznacza to racjonalne gospodarowanie

tymi lekami, ograniczenie zlecenia jedynie do sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne, edukację pacjentów oraz proponowanie chorym leczenia miejscowego i objawowego, znacznie skuteczniej łagodzącego dolegliwości. Pacjenci, prosząc o antybiotyki, oczekują natychmiastowej ulgi w odczuwanych dolegliwościach. Dlatego proponowanie leczenia objawowego oraz wyjaśnienie, że antybiotyk nie niszczy wirusów, natomiast antyseptyk taki jak oktenidyna w razie potrzeby działa przeciwdrobnoustrojowo, zwykle w pełni zaspokaja ich oczekiwania [4].

Nowe możliwości zastosowania oktenidyny

Dichlorowodorek oktenidyny może być wykorzystywany w leczeniu wspomagającym grzybicę międzypalcowej, w pielęgnacji kikuta pępownego czy też w antyseptyce błony śluzowej pochwy lub żołądki prącia [2]. Może być skuteczny w leczeniu zakażeń gronkowcowych u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [3].

Pojawiają się doniesienia na temat możliwości zastosowania oktenidyny w leczeniu nosicielstwa MRSA (metycylinooporny gronkowiec złocisty; *methicilin-resistant S. aureus*), w postaci żelu stosowanego donosowo [18,19,20].

Lopez KM i wsp. zaobserwowali dodatkowe działanie przeciwbakteryjne in vitro przeciwko *Neisseria gonorrhoeae*, co sugeruje, że oktenidyna może być użytecznym środkiem ograniczającym przenoszenie *Neisseria gonorrhoeae* i minimalizującym ryzyko zakażenia rzeżączką [21].

Oktenidyna zastosowana w formie preparatów doustnych może mieć znaczenie w likwidacji płytki nazębnej [22,23]. Poza tym przeprowadzone badania pokazują, że indukuje ona wysoką migrację, proliferację i aktywność fosfatazy alkalicznej komórek macierzystych ludzkiej łożyskowej i brodawki wierzchołkowej, co może być korzystne w regeneracyjnych zabiegach endodontycznych [24]. Zastosowanie łączonych preparatów do płukania jamy ustnej zawierających oktenidynę i cynk może mieć znaczenie w lecze-

niu chorób przyzębia [25]. Okazuje się, że liofilizowany kwas hialuronowy w połączeniu z oktenidyną jest skuteczny w leczeniu suchego i pustego zębodołu. Jest to częste powikłanie po ekstrakcji trzecich zębów trzonowych [26].

Nowe wyniki badań pokazują, że oktenidyna może mieć także zastosowanie w prewencji zakażeń układu moczowego u cewnikowanych pacjentów [27]. Spray z oktenidyną może być równie skuteczny w leczeniu bakteryjnych waginoz jak zastosowanie metronidazolu w czopkach [28].

Natomiast w ortopedii dodanie oktenidyny do polimetakrylanu metylu, materiału używanego do wypełnień kostnych implantów, może zapobiec zakażeniom pooperacyjnym [29].

Co ciekawe, wykazano, że oktenidyna może hamować proliferację komórek raka piersi MCF-7 i komórek raka płuc H1299 poprzez promowanie apoptozy [30].

Podsumowanie

Dichlorowodorek oktenidyny jest antyseptykiem o szerokim spektrum zastosowania. Preparaty z oktenidyną są zalecane do stosowania w ranach zakażonych szczepami wielolekoopornymi. Z powodzeniem mogą być stosowane w leczeniu miejscowych ostrych stanów zapalnych gardła [4,17]. Oktenidyna działa poprzez uszkodzenie błon komórkowych komórek bakterii i zaburzenie ich funkcji metabolicznych. Ponadto wykazuje zdolność do niszczenia biofilmu bakterii i hamowania jego tworzenia się na powierzchni błony śluzowej. Te właściwości oktenidyny mają szczególne znaczenie w leczeniu ostrych zapaleń gardła i migdałków podniebiennych [17].

Dichlorowodorek oktenidyny może znaleźć zastosowanie m.in. w leczeniu chorób przyzębia czy też powikłań poekstrakcyjnych [22,23,25,2].

Nowe doniesienia na temat możliwości wykorzystania oktenidyny dotyczą leczenia nosicielstwa MRSA oraz bakteryjnej waginozy [18,19,20,28].

Nadesłano: 05-08-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4952&rffbl=1> [data dostępu: 2024-08-03].
2. Ocieangin. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
3. Citko A. Zastosowanie oktenidyny w praktyce lekarza rodzinnego. Lek w Polsce 2023;383(4):28-31. DOI: 10.57591/LEK.202304.05.
4. Citko A. Zastosowanie oktenidyny w leczeniu stanów zapalnych gardła. Lek w Polsce 2023;391(12):25-32.
5. Karpiński K, Sopata M, Mańkowski B. Skuteczność przeciwdrobnoustrojowa antyseptyków wyzwaniem w ranach trudno gojących się. Leczenie Ran 2020;1(2):88-94. DOI: <https://doi.org/10.5114/lr.2020.99067>.
6. Dorocka-Bobkowska B, Konopka K. Powstawanie biofilmu *Candida* i jego znaczenie w patogenie zakażeń przewlekłych – przegląd piśmiennictwa. Dent Med Probl 2003;40(2): 405-410.
7. Bartoszewicz M, Banasiewicz T, Bielecki K, Bigda J. Zasady postępowania miejscowego i ogólnego w ranach/owrzodzeniach przewlekłych objętych procesem infekcji. Forum Zakażeń 2019;10:1-30.
8. Stryja J, Teplá K, Routek M, Pavlík V, Perutková D. Octenidine with hyaluronan dressing versus a silver dressing in hard-to-heal wounds: a post-marketing study. J Wound Care 2023;32(8):480-491. doi: 10.12968/jowc.2023.32.8.480. PMID: 37572339.
9. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (red). Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.
10. Chłabicz S. Zakażenia górnych dróg oddechowych. W: Chłabicz S, Łętowska I (red). Antybiotyki w medycynie rodzinnej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013; ss. 137-142.
11. Sztuka- Banel A, Przerwa-Tetmajer E, Pośpiech L. Ostre i przewlekłe zapalenie migdałków i krtań oraz ostre i przewlekłe zapalenie krtań. W: Steciwko A (red). Medycyna rodzinna – co nowego? Wydawnictwo Cornetis, Wrocław 2010 wyd.1; ss. 317-325.
12. 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.
13. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. Indian J Pediatr 2001 ;68(12):1135-8. doi: 10.1007/BF02722930. PMID: 11838568; PMCID: PMC7091368.
14. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recommendations for management of acute pharyngitis in adults. Acta Otorrinolaringol Esp 2015;66(3):159-70. English, Spanish. doi: 10.1016/j.otorri.2015.01.001. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25772389; PMCID: PMC7124194.
15. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH; Guideline group. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. Dtsch Arztebl Int 2021;118(11):188-94. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0121. PMID: 33602392; PMCID: PMC8245861.
16. Hamilton JL, McCrea Ii L. Streptococcal Pharyngitis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician 2024;109(4):343-349. PMID: 38648833.
17. Kuchar E. Zastosowanie oktenidyny, substancji skutecznej przeciw biofilmowi, w infekcjach gardła. Medical Tribune 2023;5:1-5.
18. Chow A, Wong J, Zhang W, Poh BF, Ang B. Intranasal octenidine and universal chlorhexidine bathing can reduce mectilicin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition in an extended care facility in Singapore. J Hosp Infect 2020;105(4):628-631. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.030. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353389.
19. Molnár A, Krasznai M, Maihoub S. Az oktenidin-dihidroklorid antiszeptikum alkalmazása a fül-orr-gégészetben [Application of octenidine-dihydrochloride antiseptic in otorhinolaryngology]. Orv Hetil 2024;165(15):568-573. Hungarian. doi: 10.1556/650.2024.33019. PMID: 38619884.
20. 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):452-460. German. doi: 10.1007/s00106-024-01456-5. Epub 2024 Apr 9. Erratum in: HNO. 2024;72(7):536. doi: 10.1007/s00106-024-01493-0. PMID: 38592477.
21. Lopez KM, Hobden JA, Warner IM. Octenidine/carbenicillin GUM-BOS as potential treatment for oropharyngeal gonorrhoea. J Antimicrob Chemother. 2020 Dec 1;75(12):3576-3581. doi: 10.1093/jac/dkaa346. PMID: 32830243.
22. Grover V, Mahendra J, Gopalakrishnan D, Jain A. Effect of octenidine mouthwash on plaque, gingivitis, and oral microbial growth: A systematic review. Clin Exp Dent Res 2021;7(4):450-464. doi: 10.1002/cre2.386. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34227746; PMCID: PMC8404485.

23. Reda B, Dudek J, Martínez-Hernández M, Hannig M. Effects of Octenidine on the Formation and Disruption of Dental Biofilms: An Exploratory In Situ Study in Healthy Subjects. *J Dent Res*. 2021;100(9):950-959. doi: 10.1177/0022034521999044. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33733895.
24. Cassiano AFB, Coaguila-Llerena H, Santos CS, da Silva LR, Nogueira LFB, Ciancaglini P, *et al*. The Effect of Octenidine on Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation of Human Dental Pulp and Apical Papilla Stem Cells. *J Endod* 2022;48(12):1502-1510.e1. doi: 10.1016/j.joen.2022.09.010. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36243176.
25. Lauritano D, Candotto V, Bignozzi CA, Pazzi D, Carinci F, Cura F, *et al*. Zinc plus octenidine: a new formulation for treating periodontal pathogens. A single blind study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32(2 Suppl. 1):231-236. PMID: 29460547.
26. Suchánek J, Ivančáková RK, Mottl R, Browne KZ, Pilneyová KC, Pilbauerová N, *et al*. Hyaluronic Acid-Based Medical Device for Treatment of Alveolar Osteitis-Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(19):3698. doi: 10.3390/ijerph16193698. PMID: 31581430; PMCID: PMC6801692.
27. Loose M, Naber KG, Purcell L, Wirth MP, Wagenlehner FME. Anti-Biofilm Effect of Octenidine and Polyhexanide on Uropathogenic Biofilm-Producing Bacteria. *Urol Int* 2021;105(3-4):278-284. doi: 10.1159/000512370. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33401282; PMCID: PMC8006580.
28. Novakov Mikic A, Budakov D. Comparison of local metronidazole and a local antiseptic in the treatment of bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282(1):43-7. doi: 10.1007/s00404-009-1241-7. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19809829.
29. Weckbach S, Möricke A, Braunwarth H, Goroncy-Bermes P, Bischoff M, Gebhard F. Octenidine in combination with polymethylmethacrylate: a new option for preventing infection? *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132(1):15-20. doi: 10.1007/s00402-011-1386-2. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21877126.
30. Bui ATN, Son H, Park S, Oh S, Kim JS, Cho JH, *et al*. Artificial intelligence-based identification of octenidine as a Bcl-xL inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2022;588:97-103. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.061. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34953212.