

Oktenidyna w leczeniu ran

Octenidine in wound healing

Magdalena Biegaj

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Infekcje ran mogą być wywoływane przez bakterie, grzyby i rzadziej wirusy. Ze względu na obecność substancji odżywczych i wilgotne środowisko, rana stwarza idealne warunki do rozwoju drobnoustrojów. Po rozpoznaniu stanu infekcji należy jak najszybciej wdrożyć leczenie. Stosuje się w tym celu antyseptyki. Dobry antyseptyk powinien m.in. posiadać szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, wykazywać niską cytotoksyczność i nie oddziaływać negatywnie na proces gojenia rany. Bardzo popularną substancją antyseptyczną jest dichlorowodorek oktenidyny. Działa on na bakterie, grzyby i wirusy, nie przenika przez skórę nieuszkodzoną, jest dobrze tolerowany przez błony śluzowe, skórę i rany, a co ważne nie indukuje oporności bakterii. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność oktenidyny, jest to związek chętnie wykorzystywany przez personel medyczny. (*Farm Współ 2017; 10: 107-110*)

Słowa kluczowe: rana, antyseptyki, dichlorowodorek oktenidyny

Summary

Wound infections can be caused by bacteria, fungi and viruses. Due to the presence of nutrients and humid wound environment – wound creates perfect conditions for the development of microorganisms. After recognizing of the state of infection, the treatment with antiseptics should be started as soon as possible. Good antiseptic should possess a broad spectrum of antimicrobial activity, exhibit low cytotoxicity, and have no negative effect on wound healing. Very popular is octenidine dihydrochloride. It has the effect on bacteria, fungi and viruses, cannot pass through intact skin, is well tolerated by the mucous membranes, skin and wound, and, most importantly, does not induce bacterial resistance. Because of the safety and efficacy of octenidine, it is often used by medical personnel. (*Farm Współ 2017; 10: 107-110*)

Keywords: wound, antiseptics, octenidine dihydrochloride

Wstęp

Nieprawidłowe gojenie się ran stanowi istotny problem medyczny na świecie. Zakażone, przewlekłe i trudno gojące się rany wydłużają okres hospitalizacji i generują dodatkowe koszty leczenia [1]. Niezwykle ważne jest więc stosowanie odpowiednich środków, które będą ułatwiać gojenie ran. Dziedzina, która się tym zajmuje to antyseptyka. Termin ten wywodzi się od greckich słów: *anti* – przeciw oraz *sepsis* – gnicie, a więc dosłownie oznacza: zapobieganie gniciu. Antyseptyka to niszczenie drobnoustrojów znajdujących się na

tkankach za pomocą substancji antyseptycznych. Preparaty antyseptyczne (antyseptyki) to substancje stosowane do dezynfekcji tkanek i profilaktyki zakażeń na powierzchni skóry i błon śluzowych. Substancja antyseptyczna to każdy związek chemiczny, który niszczy drobnoustroje i zapobiega ich rozmnażaniu [2].

Rany

Najpowszechniejszym czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenia ran są bakterie. Najczęściej z ran przewlekłych izolowane są Gram-

dotądnie ziarniaki z rodzaju *Staphylococcus* (głównie *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus* (*Enterococcus faecalis*), a także Gram-ujemne pałeczki z gatunku *Pseudomonas aeruginosa* (częsty czynnik etiologiczny zakażeń owrzodzeń stopy cukrzycowej oraz oparzeń). Do ran zagrożonych infekcją należą także te, które zasiedlone są przez *Streptococcus pyogenes*. Ponadto za infekcje ran mogą być odpowiedzialne także bakterie beztlenowe takie jak *Bacteroides* spp. oraz *Clostridium* spp.

Infekcje ran mogą być wywoływane także przez grzyby z rodzaju *Candida* (najczęściej *Candida albicans*) oraz pleśnie, takie jak *Aspergillus* spp., rzadziej czynnikiem etiologicznym są pierwotniaki i sporadycznie wirusy [3]. Bogate w substancje odżywcze wilgotne środowisko rany przewlekłej stanowi idealne środowisko dla rozwoju drobnoustrojów.

Drogi przedostawania się drobnoustrojów do rany:

- bezpośredni kontakt,
- osadzenie się w ranie drobnoustrojów znajdujących się w powietrzu lub wodzie,
- migrację lub przeniesienie własnej flory fizjologicznej.

Przedostanie się drobnoustrojów do rany nazywane jest kontaminacją.

W sytuacji, gdy mikroorganizmy zaczynają się w ranie namnażać, mówimy o kolonizacji.

Poziom kolonizacji poprzedzający infekcję nazywany jest kolonizacją krytyczną, kiedy liczba namnażających się bakterii opóźnia gojenie rany.

Infekcją zaś nazywamy stan, kiedy uruchomiona jest silna odpowiedź immunologiczna na zakażenie [4].

Do klinicznych objawów infekcji ran zalicza się:

- miejscowe zaczerwienienie,
- miejscowy ból,
- miejscowe podniesienie ciepłoty ciała,
- uszkodzenia tkanek,
- obrzęk,
- ropny wysięk.

Po rozpoznaniu stanu infekcji należy jak najszybciej wdrożyć leczenie przy użyciu antyseptyków [3].

Antyseptyki

Antyseptyki to „produkty lecznicze, w tym produkty lecznicze weterynaryjne, które niszczą drobnoustroje i hamują ich wzrost oraz są stosowane miejscowo na uszkodzone tkanki, w szczególności rany i oparzenia, a także na skórę pacjenta przed zabiegami” [5]. Aby antyseptyk spełniał swoje zadanie

jego spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej powinno być jak najszersze i obejmować bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, grzyby, przetrwalniki bakteryjne – drobnoustroje i formy drobnoustrojów najczęściej izolowane z ran przewlekłych. Powinien także charakteryzować się skutecznością przeciwdrobnoustrojową względem mikroorganizmów opornych na antybiotyki, takich jak chociażby gronkowiec złocisty, oporny na metycylinę (*Staphylococcus aureus* – MRSA) czy enterokoki oporne na wankomycynę (*Enterococcus* spp. – VRE). Drugim podstawowym wymogiem, jest niska cytotoksyczność antyseptyku. Użycie takiego produktu nie może prowadzić do istotnych uszkodzeń m.in. keratynocytów lub fibroblastów [6].

Cechy, jakimi powinien się charakteryzować antyseptyk to:

- niska cytotoksyczność,
- szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej (również działanie przeciwgrzybicze),
- skuteczność wobec biofilmu bakteryjnego,
- niewywoływanie bólu,
- brak negatywnego wpływu na procesy gojenia,
- brak barwy,
- brak stymulacji narastania oporności,
- wykazywanie zgodności z materiałami i substancjami zawartymi w opatrunkach,
- brak rozkładu pod wpływem obciążeń białkowych i pH.

W Polsce najczęściej stosowanymi antyseptykami są powidon jodu, chlorheksydyna oraz popularny i skuteczny antyseptyk – oktenidyna, a dokładnie dichlorowodorek oktenidyny [3].

Dichlorowodorek oktenidyny

Farmakodynamika

Oktenidyna jest substancją kationowo czynną. Wykazuje szerokie spektrum bakteriobójcze przeciw bakteriom Gram-ujemnym, Gram-dodatnim w tym MRSA [7]. Oktenidyna działa również przeciwko wirusom i grzybom [8]. Takie działanie wynika m.in. z interakcji ze strukturami ściany i błony komórkowej tych organizmów. Ostatecznie powoduje ono lizę i śmierć komórki [7]. Doświadczenia *in vitro* wykazały silne powinowactwo oktenidyny do elementów błony komórkowej bakterii [9]. Dichlorowodorek oktenidyny oprócz dużej skuteczności przeciwbakteryjnej jest związkami, który nie wpływa negatywnie na nabłonek ludzki i proces gojenia

[10], ponadto przewyższa skutecznością inne środki antyseptyczne, takie jak: chlorek benzalkoniowy czy diglukonian chlorheksydyny. Rozwój oporności bakteryjnej w stosunku do oktenidyny jeszcze nie został zaobserwowany i ze względu na mechanizm działania jest bardzo mało prawdopodobny. Szczep *S. aureus* odporne na metycylinę (MRSA) zostały uznane za wrażliwe na oktenidynę. Związek ten jest również skuteczny wobec płytki nazębnej produkowanej przez takie organizmy jak: *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*, *Streptococcus mutans* i *S. sanguis* [11,7]. W badaniu kontrolowanym *placebo* z udziałem 450 osób wykazano, że stosowanie roztworu oktenidyny związane było z istotnym zmniejszeniem częstości występowania płytki nazębnej, zapalenia dziąseł oraz miejscowego krwawienia w obrębie jamy ustnej w porównaniu z grupą kontrolną [12].

Farmakokinetyka

Oktenidyna jest stosowana tylko miejscowo i praktycznie nie wchłania się do krążenia ogólnego, nie wywołuje zatem żadnych efektów ogólnoustrojowych. Związek ten jest wydalany głównie z kałem. Nie zaobserwowano jego kumulacji w organizmie [11].

Toksykologia

Miejscowo podawany dichlorowodorek oktenidyny jest łatwo aplikowalny, dobrze tolerowany przez błony śluzowe, skórę i rany, a co ważne nie indukuje oporności bakterii. Dichlorowodorek oktenidyny jest bardziej toksyczny przy stosowaniu dożylnym niż doustnym, dlatego należy unikać przedostawania się produktu leczniczego do krwiobiegu, np. na skutek pomyłkowej iniekcji. Dichlorowodorek oktenidyny nie jest genotoksyczny ani rakotwórczy. Jest substancją o małej toksyczności przewlekłej i można ją stosować profilaktycznie i leczniczo. Cytotoksyczność oktenidyny jest porównywalna do chlorheksydyny, a indeks biokompatybilności jest > 1 i należy do najlepszych wśród związków antyseptycznych [11].

Skuteczność w leczeniu ran

Przeprowadzono wiele badań potwierdzających skuteczność działania oktenidyny. W badaniu, które było przeprowadzone wśród pacjentów z zakażeniami układu kostno-mięśniowego, oktenidynę (w stosunku 1: 1 z wodą) stosowano do przemywania ran pooperacyjnych, wcześniej opracowanych chirurgicznie. U wszystkich tych pacjentów doszło do eradykacji

drobnoustrojów chorobotwórczych. Ponadto, w ciągu 30 miesięcy obserwacji nie stwierdzono w tej grupie nawrotów stanu zapalnego [13]. Przeprowadzono także ocenę skuteczności roztworu antyseptycznego zawierającego oktenidynę u pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem żył kończyn dolnych. Pacjentów losowo przydzielono do grupy stosującej oktenidynę ($n = 60$) lub roztwór Ringera ($n = 66$). Czas leczenia wynosił maksymalnie 12 tygodni. Średni czas całkowitego wyleczenia ran był porównywalny w obu grupach. U pacjentów, którzy stosowali oktenidynę zanotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku tych stosujących roztwór Ringera (odpowiednio 20 zdarzeń i 38 zdarzeń). [14]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem pacjentów z żylakami kończyn dolnych, u których stosowano opatrunki z dodatkiem oktenidyny lub żel zawierający oktenidynę. Terapia taka, kontynuowana przez 42 dni, wykazywała większą skuteczność w porównaniu z zastosowaniem nowoczesnych opatrunków bez oktenidyny, co wiązało się przede wszystkim z szybszą redukcją powierzchni ran ($P = 0,028$) [15]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Krasowskiego i wsp. oceniano skuteczność opatrunków z dodatkiem oktenidyny w porównaniu z opatrunkami zawierającymi związki srebra. Brało w nim udział 40 pacjentów z przewlekłą chorobą naczyń żylnych kończyn dolnych, a leczenie stosowano przez 56 dni. W odniesieniu do eradykacji mikroorganizmów patogennych obie interwencje cechowały się znacznie większą skutecznością niż grupa stosująca *placebo*. Jednakże szybkość gojenia ran była większa w grupie stosującej oktenidynę w porównaniu z grupą stosującą związki srebra. Pacjenci przydzieleni do leczenia oktenidyną zgłaszali zdecydowanie wyraźniejsze zmniejszenie bólu niż grupa otrzymująca opatrunki z dodatkiem srebra (o 37,5%) [16]. W badaniu przeprowadzonym przez Sopotę i wsp., oceniającym skuteczność opatrunków nasączonych oktenidyną u pacjentów z owrzodzeniem związanym z przebiegiem choroby nowotworowej ($n=30$) wykazano wysoką aktywność oktenidyny przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym w ciągu 3 tygodni leczenia. W porównaniu do wartości wyjściowych, u pacjentów nastąpiło statystycznie istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie ilości tkanki martwiczej, wysięku i bólu. Dodatkowo zastosowanie oktenidyny związane było z narastającą eradykacją wieloopornych szczepów ($p < 0,001$) [17].

Bezpieczeństwo stosowania oktenidyny

Ze względu na drogę podania i niewielkie wchłanianie oktenidyny, wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest mało prawdopodobne. Główne działania niepożądane terapii tym związkiem obejmowały przede wszystkim miejscowe reakcje podrażnienia w miejscu podania. Po doustnym podaniu oktenidyna nie wchłania się z przewodu pokarmowego, stąd też nie można wykluczyć podrażnienia śluzówki żołądka i jelit w przypadku przyjmowania produktu leczniczego doustnie.

Podsumowanie

Nieprawidłowe gojenie się ran stanowi istotny problem medyczny na świecie ze względu na duże prawdopodobieństwo wystąpienia licznych powikłań, aby temu zapobiec stosuje się antyseptyki. Odgrywają one ogromną rolę w niszczeniu i zapobieganiu rozprzestrzeniania się drobnoustrojów. Bardzo dobre efekty

przynosi stosowanie dichlorowodoru oktenidyny. Związek ten ze względu na swoje właściwości sprawdza się przy stosowaniu na rany, błony śluzowe i skórę w wielu dziedzinach medycyny np.: ginekologii, urologii, dermatologii, położnictwie, stomatologii i innych. Może być stosowany m.in. przy zakażeniu ran chirurgicznych, pielęgnacji szwów pooperacyjnych, w pediatrii, czy do dezynfekcji jamy ustnej. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność oktenidyny jest to związek chętnie wykorzystywany przez personel medyczny.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Biegaj
ul. Srebrna 16; 00-810 Warszawa
☎ (+48 22) 627 39 86
✉ magdalena.biegaj@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Stanirowski P, Sawicki W. Nowoczesne metody terapii trudno gojących się położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych – analiza przydatności i skuteczności stosowania. *Post Nauk Med.* 2013;26(7):475-87.
2. Różański H. Środki antyseptyczne i odkażające w medycynie. Poznań-Krosno: 2001-2009.
3. Jawień A, Bartoszewicz M, Przondo-Mordarska A i wsp. Wytyczne postępowania miejscowego i ogólnego w ranach objętych procesem infekcji. *Leczenie Ran.* 2012;9(3):59-75.
4. Patel S. Investigating wound infection. *Wound Essentials.* 2010;5(3):40-7.
5. www.legeo.pl/prawo/dziennik-ustaw-2005/160/1358
6. Junka A. Nowoczesne antyseptyki – definicje, obszar zastosowania, mechanizmy działania i oporności. *Forum Zakażeń.* 2010;1(3-4):43-51.
7. Hubner NO, Siebert J, Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23(5):244-58.
8. Martindale: Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. Octenidine Hydrochloride. London, England, UK: Pharmaceutical Press; 2009a; p. 1654.
9. Brill F, Goroncy-Bermes P, Sand W. Influence of growth media on the sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* to cationic biocides. *Int J Hyg Environ Health.* 2005;209(1):89-95.
10. Eisenbeiss W, Siemers F, Amtsberg G i wsp. Prospective, double-blinded, randomised controlled trial assessing the effect of an Octenidine-based hydrogel on bacterial colonisation and epithelialization of skin graft wounds in burn patients. *Int J Burns Trauma.* 2012; 2(2):71-9.
11. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR). Octenidine dihydrochloride (all mammalian food producing species). In., vol. EMA/CVMP/735219/2009: European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; 2012.
12. Beiswanger BB i wsp. The clinical effects of a mouthrinse containing 0.1% octenidine. *J Dent Res.* 1990;69(2):454-7.
13. Krzemiński M, Bartoszewicz M, Czarniak E i wsp. The use of octenidine dihydrochloride in the treatment of musculoskeletal infections. *Adv Clin Exp Med.* 2010;19(5):631-6.
14. Vanscheidt W, Harding K, Téot L i wsp. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venous ulcers with an octenidine based antiseptic: a randomized double-blind controlled study. *Int Wound J.* 2012; 9:316-23.
15. Hammerle G, Strohal R. Efficacy and cost-effectiveness of octenidine wound gel in the treatment of chronic venous leg ulcers in comparison to modern wound dressings. *Int Wound J.* 2016;13(2):182-8.
16. Krasowski G, Jawień A, Tukiendorf A i wsp. A comparison of an antibacterial sandwich dressing vs dressing containing silver. *Wound Repair Regen.* 2015;23(4):525-30.
17. Sopata M, Tomaszewska E, Muszyński Z i wsp. The pilot study assessing efficacy and versatility of novel therapy for neoplastic ulceration: clinical and microbiological aspects. *Postep Derm Alergol.* 2013;30(4):237-45.
18. Sopata M, Tomaszewska E, Łuczak J. Aktualne sposoby zachowawczego leczenia odleżyn. *Nowiny Lekarskie.* 2008;77(1):36-40.