

# Antyseptyka jamy ustnej

## Oral antiseptics

**prof. dr hab. Stefan Tyski**

Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, Narodowy Instytut Leków

Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** mikrobiom jamy ustnej, lekooporność bakterii, antyseptyka jamy ustnej, oktenidyna.

■ **Keywords:** oral microbiome, bacterial drug resistance, oral antiseptics, octenidine.

■ **Abstract:** The population of microorganisms colonizing the oral cavity is very diverse and variable. This microbiome is made up of aerobic and anaerobic bacteria, strains of fungi and viruses, and sometimes also protozoa. Oral tissue surfaces can be colonized by commensal microorganisms, which in some situations can become opportunistic pathogens, as well as defined pathogens. The microbes creating the plaque and occurring in the teeth pockets constitute an extremely diverse and poorly understood microbiome of the oral cavity. Oral infections can be endogenous or exogenous. Viruses are the main cause of throat and tonsil infections. Bacteria cause oral infections much less frequently. However, the Human Oral Microbiome Database collects almost 1000 species of bacteria found in the oral cavity, some pathogenic in nature. The most common in this group is *Streptococcus pyogenes*, causing approx. 90% of bacterial infections. Oral pathogenic bacteria can lead to infections of the respiratory and digestive systems, as well as systemic infections and sepsis. Caries caused by bacteria is a very common disease that destroys teeth. In the treatment of bacterial infections of the oral cavity, especially tonsillitis and pharyngitis, beta-lactam antibiotics are primarily used. A huge contemporary clinical problem create the bacteria resistant to antibiotics used in the treatment of infections. Bacteria are able to create new and diverse resistance mechanisms very quickly. Classic antibiotic therapy may not be effective due to the increasing problem of multi-drug-resistant microorganisms. In such a situation, procedures supporting the classical treatment process, like oral antiseptics, become of great importance. This procedure is carried out with the use of chemical antiseptics possessing antimicrobial activity. These antiseptics may be marketed as medicinal products, biocides, medical devices or cosmetics. They can be distributed as mouthwashes or as tablets for use in the mouth. Appropriate European standards (EN) with the status of a Polish standard (PN) are used to test antimicrobial activity, especially bactericidal and fungicidal, of chemical disinfectants and antiseptics. Oral tablets containing octenidine have recently been introduced to the market. The bactericidal activity of these tablets meets the appropriate requirements of PN-EN and of pharmacopoeias, Ph. Eur and FP.

### ■ Wprowadzenie

#### – mikrobiom jamy ustnej

Populacja drobnoustrojów (mikrobiom) kolonizujących jamę ustną jest bardzo zróżnicowana i zmienna. Występuje głównie w postaci biofilmu na miękkiej powierzchni śluzówki lub twardej powierzchni zębów (płytką nazębną) i jest jeszcze słabo poznana. Mikrobiom tworzony jest przez bakterie tlenowe i beztlenowe, szczepy grzybów i wirusów, niekiedy także pierwotniaki. Inny jest skład drobnoustrojów kolonizujących

różne obszary jamy ustnej: wargi, śluzówkę policzków, podniebienia, tylnej ściany gardła, migdałków, języka, dziąseł, a także zęby [1,2]. Skład jakościowy obecnych gatunków drobnoustrojów oraz ilościowy – liczby komórek na powierzchni 1 cm<sup>2</sup>, jak i liczby szczepów danego gatunku ulegają nieustannym zmianom z powodu wieku (zęby mleczne lub stałe, implanty i protezy stomatologiczne), stanu fizjologicznego, rodzaju wytwarzanej śliny, pojawiających się chorób, a także rodzaju przyjmowanego

pożywienia, jego kwasowości, zawartości węglowodanów, panujących warunków tlenowych i beztlenowych (kieszonki zębowe). Produkty przemiany materii, enzymy i toksyny zewnątrzkomórkowe modyfikują właściwości fizjologiczne jamy ustnej. Produkty rozpadu drobnoustrojów zmieniają warunki środowiskowe i mogą być pozyskiwane przez namnażające się drobnoustroje jako materiał budulcowy i odżywczy. Kolonizacja powierzchni tkanek jamy ustnej może być krótkotrwała, okresowa lub długoterminowa, może zmieniać się w zależności od pór roku lub stosowania używek – alkoholu, palenia tytoniu itp. [2,3]. Zmiany zachodzące w tym obszarze są różnorodne i dynamiczne. Dużą grupę mikrobiomu można zaliczyć do organizmów zdolnych do życia, lecz nierosnących na dostępnych podłożach hodowlanych (*viable but uncultivable*). Aktywność metaboliczna takich drobnoustrojów może być wykrywana odpowiednimi testami, natomiast po posianiu materiału na pożywki namnażające, nie obserwuje się pojawienia kolonii na płytkach agarowych i zmętnienia podłoża płynnych.

Powierzchnie tkanek jamy ustnej mogą kolonizować drobnoustroje komensalne, które w pewnych sytuacjach mogą stać się patogenami oportunistycznymi, jak również zdefiniowane patogeny. Drobnoustroje tworzące płytkę nazębną i występujące w kieszonek zębowych stanowią niezwykle zróżnicowany i słabo poznany mikrobiom jamy ustnej [4,5].

### ■ Zakażenia jamy ustnej

Zakażenia jamy ustnej zalicza się do zakażeń górnych dróg oddechowych i mogą one mieć charakter endogenny – zakażenia wywołane przez drobnoustroje komensalne (częste zakażenia okołozębowe lub okołowszczepowe) lub egzogenne, powodowane przez drobnoustroje, które dostaną się do jamy ustnej z zewnątrz [6]. Mogą występować przede wszystkim ostre lub nawracające zapalenia gardła i migdałków podniebiennych (np. angina), a także zakażenia

stomatologiczne. Do egzogennych zakażeń jamy ustnej dochodzi najczęściej drogą kropelkową. Krople wydzieliny górnych dróg oddechowych i aerozol zawierający cząstki śliny, powstające podczas kasłania, kichania lub mówienia osoby chorej, mogą powodować zakażenia drugiej osoby. Do zakażenia może dojść również na drodze bliskich kontaktów pomiędzy osobami, a także poprzez ręce, gdy nie są zachowane podstawowe zasady higieny (mycie, dezynfekcja rąk). Spożycie żywności i napojów skażonych potencjalnie chorobotwórczymi drobnoustrojami również może doprowadzić do rozwoju zakażeń w obrębie jamy ustnej. Zakażenia mogą być wywoływane przez szczepy jednego gatunku drobnoustroju, jak również mogą występować zakażenia wielogatunkowe oraz zakażenia mieszane, np. wirusowo-bakteryjne lub bakteryjno-grzybicze [2,3].

Wirusy stanowią główną (85-95%) przyczynę zakażeń gardła i migdałków podniebiennych. Najczęściej wywołują je: rinowirusy, adenowirusy, wirusy grypy i paragrypy, koronawirusy (w tym wirusy MERS, SARS), enterowirusy, wirusy Coxackie, RSV, EBV, HSV i CMV [6].

Bakterie powodują zakażenia jamy ustnej znacznie rzadziej. Baza *Human Oral Microbiome Database* liczy ponad 770 gatunków bakterii występujących w jamie ustnej [7]. Do najczęstszych patogenów w tej grupie należą szczepy: *Streptococcus pyogenes* (paciorkowce grupy A) – ok. 90% zakażeń bakteryjnych, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, rzadziej paciorkowce grup C i G, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus* i gronkowce koagulazoujemne oraz bakterie beztlenowe z rodzajów: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *Treponema*. Patogeny beztlenowe stanowią istotny czynnik etiologiczny zakażeń okołozębowych i okołowszczepowych [4,5]. Pałeczki Gram-ujemne z rzędu *Enterobactera-*

les czy pałeczki niefermentujące (z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa*) są rzadkimi czynnikami etiologicznymi zakażeń jamy ustnej.

Próchnica jest bardzo częstą chorobą niszczącą zęby. Paciorkowce jamy ustnej z grup *anginosus*, *salivarius*, *mitis* i *mutans* stanowią główny mikrobiom płytki nazębnej, który jest bardzo zróżnicowany [4].

Bakterie chorobotwórcze jamy ustnej mogą doprowadzić do zakażeń układu oddechowego, pokarmowego, a także zakażeń uogólnionych i sepsy.

Grzyby drożdżopodobne z rodzajów *Candida* i *Saccharomyces* są najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych jamy ustnej występujących zwłaszcza u chorych z obniżoną odpornością, np. u chorych z cukrzycą, nowotworami, AIDS, lub po przewlekłej antybiotykoterapii.

### ■ Leczenie klasyczne – antybiotykoterapia

W leczeniu bakteryjnych zakażeń jamy ustnej, a zwłaszcza zapalenia migdałków podniebnych i zapalenia gardła, stosowane są przede wszystkim antybiotyki beta-laktamowe: penicylina, amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, a w przypadku uczulenia na penicyliny można podać cefalosporyny I i II generacji, cefaleksynę, cefamandol, cefadrok syl, cefradynę, cefaklor, cefuroksym, a także makrolidy: azytromycynę czy klarytromycynę. W przypadku zakażenia zębów stosowane są głównie linkozamidy: linkomycyna i klindamycyna oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym lub ewentualnie sama amoksycylina. Natomiast bakterie mikrobiomu beztlenowego eradykowane są za pomocą nitroimidazoli: metronidazolu lub tynidazolu [8].

Terapia antybiotykowa zazwyczaj ma charakter empiryczny, rzadko opiera się na izolacji drobnoustroju patogennego i wykonanym profilu lekowrażliwości.

### Oporność na antybiotyki

Ogromny współczesny problem kliniczny stanowią szczepy bakterii opornych na antybio-

tyki stosowane w terapii zakażeń jamy ustnej [9,10]. Biorąc pod uwagę różnorodność gatunkową mikrobiomu jamy ustnej, dominującą rolę odgrywają chorobotwórcze bakterie Gram-dodatnie oraz bakterie beztlenowe.

Powszechnie spotykana jest oporność na metycylinę i inne antybiotyki beta-laktamowe, w tym cefalosporyny u gronkowców, zarówno szczepów *S. aureus*, jak i gronkowców koagulazo-ujemnych. Oporność ta ma charakter receptorowy i związana jest z budową białek wiążących penicylinę (*Penicillin Binding Proteins*, PBPs), czyli punktu docelowego działania antybiotyków beta-laktamowych. Szczepy gronkowców metycylinyopornych nabyły zdolność wytwarzania nowych dodatkowych białek, tzw. PBP 2a charakteryzujących się obniżonym powinowactwem do beta-laktamów. Może również dojść do modyfikacji białek PBP występujących u danego gatunku, np. ma to miejsce u szczepów *H. influenzae* i paciorkowców, zwłaszcza pneumokoków. Natomiast najbardziej chorobotwórcze paciorkowce gatunku *S. pyogenes* są wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe. Również modyfikacja białek PBP u bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides* może zmniejszać wrażliwość na beta-laktamy.

Drugi niezwykle istotny mechanizm oporności na beta-laktamy to wytwarzanie beta-laktamaz – enzymów rozkładających pierścień beta-laktamowy. Mechanizm ten ma największe znaczenie w oporności pałeczek Gram-ujemnych. W jamie ustnej można spotkać szczepy *P. aeruginosa* oraz beztlenowe pałeczki Gram-ujemne, przede wszystkim z rodzajów: *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* i *Fusobacterium* wytwarzające beta-laktamazy [9].

Istnieje ogromna różnorodność beta-laktamaz wytwarzanych przez bakterie, przede wszystkim Gram-ujemne. Bakterie Gram-dodatnie wytwarzają jedynie enzymy o dosyć wąskim zakresie substratowym, tj. penicylinazy (nadające szczepom oporność na grupę penicylin) czy cefalospo-

rynazy (szczonep odporne na cefalosporyny). Natomiast u pałeczek Gram-ujemnych powszechne jest wytwarzanie przez dany szczep enzymów z więcej niż jednej grupy beta-laktamaz i dodatkowo są wśród nich enzymy o szerokim lub rozszerzonym spektrum substratowym, czyli nadające szczepom oporność jednocześnie na różne grupy antybiotyków beta-laktamowych. Do najistotniejszych enzymów z punktu widzenia problemów terapeutycznych należą beta-laktamazy:

- beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), zdolne do hydrolizy penicylin, cefalosporyn (z wyjątkiem cefamycyn) i monobaktamów. Są one podatne na działanie inhibitorów beta-laktamaz serynowych (kwasu klawulanowego, sulbaktamu, tazobaktamu oraz awibaktamu);
- cefalosporynazy typu AmpC zarówno kodowane przez geny chromosomalne, ale także od niedawna przez geny zlokalizowane w plazmidach – zdolne do hydrolizy penicylin, cefalosporyn (I-III generacji) i monobaktamów; nie są one podatne na działanie inhibitorów beta-laktamaz serynowych;
- beta-laktamazy typu ESAC (*extended-spectrum AmpC beta-lactamases*) – zakres substratowy jak AmpC, a dodatkowo są zdolne do hydrolizy IV generacji cefalosporyn, np. cefepimu;
- karbapenemazy:
  - metalo-beta-laktamazy (MBL) odporne na penicyliny (w tym w zestawieniu z inhibitorami beta-laktamaz), cefalosporyny i karbapenemy. Szczepy wytwarzające MBL wrażliwe są na aztreonam;
  - karbapenemazy serynowe typu KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*) hydrolizują karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny i monobaktamy. Aktywność tych enzymów jest słabo hamowana przez starsze inhibitory beta-laktamaz (tj. kwas klawulanowy), a jest natomiast podatna na działanie przedstawicieli nowych grup inhibitorów, tj. awibaktam

i waborbaktam. Szczepy KPC-dodatknie są wrażliwe jedynie na kolistynę, tygocyklinę (glicylcyklina), ceftazydim-awibaktam, gentamycynę i niekiedy na amikacynę;

- beta-laktamazy typu CHDL (*carbapenem-hydrolysing class D beta-lactamases*) występujące powszechnie u szczepów *Acinetobacter baumannii*. Enzymy te zazwyczaj wykazują słabą aktywność wobec karbapenemów, jak i cefalosporyn III i IV generacji. Jednakże nabycie sekwencji insercyjnej w regionie promotorowym powoduje, iż szczepy stają się odporne na karbapenemy i penicyliny [10].

Ponadto oporność bakterii Gram-ujemnych na antybiotyki beta-laktamowe może mieć również charakter transportowy – trudności związane z pokonaniem bariery błony zewnętrznej lub zmniejszenie liczby kanałów porynowych powodują obniżenie zdolności penetracji beta-laktamów do komórki. Antybiotyki te mogą być również aktywnie usuwane z komórki za pomocą pomp błonowych (tzw. zjawisko *efflux*). Szczepy beztlenowych ziarenkowców Gram-dodatnich są wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe.

Alternatywną opcją terapeutyczną są makrolidy. Oporność bakterii Gram-dodatnich (paciorkowców, gronkowców) oraz beztlenowców na tę grupę antybiotyków spowodowana jest najczęściej syntezą metylazy, co nadaje szczepom oporność krzyżową na makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B, tzw. fenotyp MLS<sub>B</sub>. U szczepów tych występują geny *erm* (*erythromycin resistance methylase*), kodujące metylazy powodujące zmiany w strukturze miejsca wiązania antybiotyku do podjednostki 50S rybosomu przez dimetylację – przyłączenie do adeniny dwóch rodników metylowych.

Niektóre szczepy bakteryjne mogą wytwarzać enzymy zmieniające strukturę makrolidów, takie jak esteraza, fosfotransferaza, czy glikozylotransferaza makrolidów. Możliwe jest również aktywne wypompowywanie makrolidów z komórki (mechanizm *efflux*). Punktowa

# Octeangin - lek o szerokim spektrum działania

## Octeangin wyróżnia się na rynku:



LEK  
NA GARDŁO



LEK  
NA RECEPTĘ



SZEROKIE SPEKTRUM  
DZIAŁANIA

Zwalcza bakterie, wirusy, grzyby,  
gronkowca złocistego MRSA



JEDYNA OKTENIDYNA  
NA RYNKU

w formie tabletek  
do ssania



LEK OBJĘTY  
PATEMTEM

Spełnia wymogi Normy Europejskiej PN - EN 1040 oraz wykazuje aktywność bakteriobójczą wymaganą w monografii European Pharmacopoeia 5.1.11

Jest najczęściej rekomendowany przez lekarzy  
jako rozwiązanie na ból gardła\*



### Dawkowanie:

Do 6 tabletek na dobę przez maksymalnie 4 dni.  
Dostępny dla dorosłych i dzieci od 12. roku życia.

\*Badanie rekomendacji lekarzy leków na ból gardła IQVIA 12. 2019.

**Nazwa:** Octeangin. **Skład:** Każda pastylka twarda zawiera 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny (Octenidinum dihydrochloridum). Substancje pomocnicze, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego: Każda pastylka twarda zawiera 2,57 g izomaltu. Postać farmaceutyczna: pastylki twarde. **Wskazanie:** Krótkotrwałe uzupełniające leczenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie i obrzęk. Octeangin jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. **Dawkowanie:** Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat - jedną pastylkę twardą powoli rozpuścić w jamie ustnej co 2-3 godziny. Maksymalna dawka wynosi 6 pastylek twardych na dobę. Sposób podawania: na błonę śluzową jamy ustnej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: Jeśli objawy utrzymują się przez ponad 4 dni zaleca się ponowną diagnostykę i ocenę leczenia. Wyłącznie do stosowania krótkotrwałego. Octeangin zawiera w pastylce twardej 2,57 g izomaltu (E 953) jako substytut cukru. Wartość energetyczna izomaltu to 2,3 kcal/g. Izomalt może działać lekko przeczyszczająco. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje alergiczne. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i żołądka, takie jak zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności lub ból brzucha. **Podmiot odpowiedzialny:** MCM Klosterfrau Healthcare sp. z o.o., ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa, Polska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPL nr: 24919. Kategoria dostępności: Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 1.02.2019 r.

mutacja chromosomowa może doprowadzić do zmiany białka wiążącego makrolid w podjednostce 50S rybosomu. Naturalna oporność na makrolidy u pałeczek Gram-ujemnych związana jest z utrudnioną penetracją dużej cząsteczki antybiotyku przez błonę zewnętrzną.

Drugą opcją terapeutyczną w przypadku uczulenia chorego na beta-laktamy są linkozamidy, przede wszystkim klindamycyna. Najczęściej spotykaną opornością jest typu MLS, przedstawiona powyżej. Mniejsze znaczenie w oporności na linkozamidy ma inaktywacja tych związków przez enzym – nukleotydylotransferazę. Naturalna oporność pałeczek Gram-ujemnych na linkozamidy spowodowana jest obecnością i budową błony wewnętrznej.

Nitroimidazole, metronidazol i tynidazol stosowane są w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe i pierwotniaki. W zakażeniach w obrębie jamy ustnej, zwłaszcza w kieszonkach zębowych, można spotkać różnorodny mikrobiom beztlenowy. Część szczepów może posiadać mechanizmy oporności polegające na obecności genów *nim* kodujących syntezę reduktaz nitroimidazolu. Enzymy te powodują przekształcenie 4- lub 5-nitroimidazolu w 4- lub 5-aminoimidazol, unikając tworzenia toksycznych dla drobnoustrojów rodników nitrozowych zapewniających aktywność biologiczną [9,10].

## ■ Leczenie wspomagające

### Postępowanie mechaniczne

Klasyczna antybiotykoterapia w przypadku zakażeń jamy ustnej może być mało skuteczna ze względu na narastający problem drobnoustrojów wielolekoopornych. Liczba takich szczepów, MDR (*multidrug resistant*) rośnie lawinowo, pojawiają się szczepy bakterii opornych na wszystkie antybiotyki i chemioterapeutyki dostępne w terapii. W takiej sytuacji niebagatelного znaczenia nabiera postępowanie wspomagające klasyczny proces leczniczy. Do takich działań należy antyseptyka jamy ustnej oraz m.in. mechaniczne usuwanie płytek nazębnych.

W postępowaniu tym nagromadzone w postaci biofilmu drobnoustroje zostają w dużej mierze usunięte i tym samym zmniejsza się poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego na powierzchni zębów, co ułatwia dotarcie środków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej do pozostałych patogenów.

### Antyseptyka jamy ustnej

Postępowanie to prowadzone jest przy zastosowaniu chemicznych środków antyseptycznych, o aktywności przeciwdrobnoustrojowej [11]. Preparaty takie stosowane na żywe tkanki nie mogą powodować uszkodzenia skóry, nabłonka jamy ustnej i zębów. Natomiast uszkodzając osłony komórkowe bakterii i grzybów, a następnie wnikając do ich komórek, antyseptyki w sposób niespecyficzny niszczą białka, struktury komórkowe i szlaki metaboliczne, doprowadzając drobnoustroje do śmierci. Część preparatów antyseptycznych może działać również wirusobójczo.

Środki antyseptyczne w jamie ustnej mogą być stosowane do leczenia stanów zapalnych oraz zakażeń jamy ustnej i gardła, w profilaktyce (próchnica, zabiegi dentystryczne), w celach higienicznych – utrzymanie w czystości i pielęgnacji (zębów) oraz do pozbycia się nieprzyjemnego zapachu lub smaku.

### Badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej antyseptyków

Antyseptyki do dezynfekcji jamy ustnej mogą być dopuszczane do obrotu jako produkty lecznicze, produkty biobójcze, wyroby medyczne lub kosmetyki. Mogą występować w postaci płynów do płukania jamy ustnej lub tabletek do stosowania w jamie ustnej (tabletki do ssania).

Do badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej, przede wszystkim bakteriobójczej i grzybobójczej, chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych stosuje się odpowiednie normy europejskie (EN), mające status normy polskiej (PN). Opracowano testy



zawiesinowe (faza 1), określające podstawową aktywność przeciwdrobnoustrojową oraz testy fazy 2, w której symuluje się warunki panujące w środowisku stosowania środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych poprzez zastosowania odpowiedniego obciążenia organicznego (roztwór albuminy i ewentualnie zawiesinę krwinek czerwonych). Badania fazy 2 etapu 1 prowadzone są metodą zawiesinową, natomiast badania fazy 2 etapu 2 wykonuje się z użyciem nośników, na które nakłada się zawiesinę drobnoustroju i po jej wysuszeniu poddaje działaniu środka dezynfekcyjnego lub antyseptycznego.

Wymagania określone w normach PN-EN nie muszą być przestrzegane przez wytwórców produktów leczniczych, których obowiązują wymagania farmakopealne. W ostatnich edycjach Farmakopei Europejskiej oraz Farmakopei Polskiej zamieszczono specjalną monografię nr 5.1.11. „Oznaczanie aktywności bakteriobójczej, grzybobójczej lub bójczej wobec grzybów drożdżopodobnych antyseptycznych produktów leczniczych”, mającą zastosowanie do antyseptyków – produktów leczniczych [12].

Za produkt spełniający wymagania normatywne (PN-EN oraz FP) uważa się taki preparat, który w określonych warunkach doświadczalnych i po zdefiniowanym czasie (zwykle 5-15 min bakterie, 15 min grzyby) powoduje redukcję liczby komórek bakterii o co najmniej  $5 \log_{10}$  – aktywność bakteriobójcza, redukcję liczby komórek grzybów (*Candida albicans* i *Aspergillus brasiliensis*) o co najmniej  $4 \log_{10}$  lub redukcję liczby komórek grzybów drożdżopodobnych (*C. albicans*) o co najmniej  $4 \log_{10}$ .

W dostępnej normie PN-EN ISO 16408:20016-1 „Stomatologia - Produkty do higieny jamy ustnej - Płyny do płukania” określono fizyczne i chemiczne wymagania dla tych płynów, w tym pH, stężenie fluorków, zawartość metali ciężkich, czystość mikrobiologiczną (100 cfu/g), trwałość, zgodność z tkankami jamy ustnej, brak węglowodanów łatwo psujących się. Jednakże

w normie nie ma podanych żadnych wymagań dotyczących aktywności przeciwdrobnoustrojowej [13].

W Narodowym Instytucie Leków w Warszawie od kilku lat przeprowadzone są badania skuteczności bakteriobójczej preparatów w postaci płynnej (n=27) [14] oraz stałej, tabletek (n=16) stosowanych do dezynfekcji jamy ustnej [15], oparte na normie PN-EN 1040 „Ilościowa zawiesinowa metoda określania podstawowego działania bakteriobójczego chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych - Metoda badania i wymagania (faza 1)” [16], stosując przewidziane przez normę szczepy testowe: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 i *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 oraz dodatkowe szczepy: *Escherichia coli* NCTC 10538 i *Enterococcus hirae* ATCC 10541, rekomendowane do stosowania w innych normach PN-EN przewidzianych do badania aktywności przeciwbakteryjnej środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych. Ponadto w przypadku tabletek do stosowania w jamie ustnej badania rozszerzono o ocenę aktywności przeciwko paciorkowcom, stosując 4 szczepy *Streptococcus* sp. izolowane z wymazów z języka od osób zdrowych. Szczepy paciorkowców jamy ustnej stanowią dominującą populację mikrobiomu bakteryjnego odpowiedzialnego za powstawanie płytki nazębnej oraz próchnicę zębów. Uzyskane wyniki badań zestawiono w tabeli 1.

Podczas badań czterech preparatów roślinnych o deklarowanej aktywności przeciwdrobnoustrojowej, zarejestrowanych jako produkty lecznicze, okazało się, że trzy produkty w zalecanych przez wytwórców stężeniach nie wykazywały działania przeciwbakteryjnego wymaganego przez normę PN-EN 1040 [14]. Wskazane byłoby przeprowadzenie badań według nowej monografii farmakopealnej opracowanej dla oceny aktywności przeciwdrobnoustrojowej produktów leczniczych i tak ustalić stężenia preparatów, aby spełnione zostały wymagania monografii [12].

**Tabela 1.** Badanie aktywności przeciwbakteryjnej preparatów antyseptycznych dostępnych na rynku w Polsce, w stosunku do 4 szczepów – redukcja liczby komórek bakterii co najmniej o  $5 \log_{10}$  [14,15].

Badane preparaty antyseptyczne	Liczba badanych preparatów	Czas kontaktu preparatu z drobnoustrojami w temp.	Liczba preparatów niespełniających wymagania normy PN-EN 1040	Liczba preparatów spełniających wymagania normy PN-EN 1040 przy zastosowaniu	
				1-3 szczepów	wszystkich 4 szczepów
Preparaty płynne roślinne	4	5 min, 30°C,*	3	0	1
Inne preparaty płynne	23	5 min, 30°C,*	4	8	11
Tabletki do stosowania w jamie ustnej	16	15 min, 30°C,*	8	6	2
		60 min, 30°C *	6	6	4
		5 min, 36°C,**	7	3	6
		15 min, 36°C,**	3	4	9

Stosowano szczepy:

\* *S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541;

\*\* paciorkowców izolowanych z jamy ustnej: *Streptococcus sanguinis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*.

Tylko niektóre pozostałe badane preparaty do płukania jamy ustnej, jak również produkty lecznicze w postaci tabletek do ssania, o deklarowanej przez wytwórców skuteczności przeciwbakteryjnej, wykazywały wymaganą przez normę PN-EN 1040 aktywność wobec badanych szczepów [16]. Zwłaszcza duża jest liczba preparatów w postaci tabletek do stosowania w jamie ustnej, które nie powodują, zgodnie z normą, redukcji liczby bakterii czterech badanych szczepów standardowych, nawet po przedłużeniu czasu kontaktu z 15 min do 1 godziny (najdłuższy czas przewidziany przez normy związane z badaniem aktywności przeciwdrobnoustrojowej preparatów antyseptycznych i dezynfekcyjnych). Zastosowane w badaniach szczepy kliniczne paciorkowców jamy ustnej okazały się bardziej wrażliwe na środki antyseptyczne niż szczepy standardowe, a ponadto podniesienie temperatury badania aktywności preparatów z 30°C do 36°C spowodowało istotne zwiększenie liczby

produktów spełniających wymagania normatywne dotyczące redukcji liczby bakterii o co najmniej wartości  $5 \log_{10}$  wskazujące na ich skuteczność bakteriobójczą. Wydaje się istotne, by materiały informacyjne dotyczące produktów antyseptycznych zostały skorygowane przez wytwórców tak, aby zawarta informacja o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwgrzybiczym była zgodna z rzeczywistością.

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa antyseptycznych produktów leczniczych wprowadzanych do obrotu oraz znajdujących się na rynku powinna być badana zgodnie z nową monografią farmakopealną nr 5.1.11 i tylko produkty spełniające wymagania tej monografii powinny być dostępne na rynku [12].

### Substancje czynne stosowane w antyseptykach jamy ustnej

Do substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w preparatach antyseptycznych do dezynfekcji jamy ustnej należy chlorheksydyna.



# Octeangin - lek o szerokim spektrum działania

## Octeangin wyróżnia się na rynku:



**LEK  
NA GARDŁO**



**LEK  
NA RECEPTĘ**



**SZEROKIE SPEKTRUM  
DZIAŁANIA**

Zwalcza bakterie, wirusy, grzyby,  
gronkowca złocistego MRSA



**JEDYNA OKTENIDYNA  
NA RYNKU**

w formie tabletek  
do ssania



**LEK OBJĘTY  
PATENTEM**

Spełnia wymogi Normy Europejskiej PN - EN 1040 oraz wykazuje aktywność bakteriobójczą wymaganą w monografii European Pharmacopoeia 5.111

## Ocena aktywności bakteriobójczej produktów leczniczych Stopień redukcji liczby bakterii przez preparaty - cfu/ml (1log<sub>10</sub>)

	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. hirae</i>		<i>E. coli</i>	
	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.	15 min.	60 min.
<b>Chlorchinaldin</b>	0,1	0,1	0,0	0,8	0,1	0,2	0,0	0,1
<b>Faringosept</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,0
<b>Halset</b>	0,5	2,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,4
<b>Menthosept</b>	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
<b>Gargarin</b>	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Cholinex</b>	1,6	> 5,0	4,3	> 5,0	0,2	0,6	3,9	> 5,0
<b>Cholispet</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	3,7	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>Propolki</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	1,9	> 5,0
<b>Sebidin</b>	4,2	> 5,0	> 5,0	> 5,0	0,0	0,7	1,0	1,9
<b>Sebidin Plus</b>	1,7	4,68	0,4	4,65	0,7	2,5	0,4	2,2
<b>Septolete D</b>	4,5	> 5,0	0,1	0,1	> 5,0	> 5,0	1,8	1,8
<b>Septolete Plus</b>	1,8	3,5	0,0	0,7	3,8	> 5,0	3,4	4,3
<b>Strepsils truskawkowy bez cukru</b>	4,6	4,68	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>Tantum Verde P (tabletki)</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	2,7	4,72	> 5,0	> 5,0
<b>neo-angin</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>Orofar</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>neo-angin N</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>Tantum Verde (płyn)</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0
<b>Octeangin</b>	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0	> 5,0

\*Badanie rekomendacji lekarzy leków na ból gardła IQVIA 12. 2019.

**Nazwa: Octeangin. Skład:** Każda pastylka twarda zawiera 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny (Octenidinum dihydrochloridum). Substancje pomocnicze, które mają istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego: Każda pastylka twarda zawiera 2,57 g izomaltu. Postać farmaceutyczna: pastylki twarde. **Wskazanie:** Krótkotrwałe uzupełniające leczenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie i obrzęk. Octeangin jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. **Dawkowanie:** Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat - jedną pastylkę twardą powoli rozpuścić w jamie ustnej co 2-3 godziny. Maksymalna dawka wynosi 6 pastylek twardych na dobę. Sposób podawania: na błonę śluzową jamy ustnej. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: Jeśli objawy utrzymują się przez ponad 4 dni zaleca się ponowną diagnostykę i ocenę leczenia. Wyłącznie do stosowania krótkotrwałego. Octeangin zawiera w pastylce twardej 2,57 g izomaltu (E 953) jako substytut cukru. Wartość energetyczna izomaltu to 2,3 kcal/g. Izomalt może działać lekko przeczyszczająco. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu immunologicznego. Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje alergiczne. Zaburzenia żołądka i jelit Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i żołądka, takie jak zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności lub ból brzucha. **Podmiot odpowiedzialny:** MCM Klosterfrau Healthcare sp. z o.o., ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa, Polska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPL nr: 24919. Kategoria dostępności: Rp – Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 1.02.2019 r.

W stężeniach 0,1%-0,2% stosowana jest w postaci płynu, żelu, aerozolu do jamy ustnej, w stężeniu 1% w preparatach w postaci lakieru, natomiast tabletki z chlorheksydyną zwykle zawierają 5 mg tego związku w 1 tabletkie. Ponadto chlorheksydyna może być zawarta w antybakteryjnych pastach do zębów. Związek jest skuteczny wobec bakterii tlenowych i beztlenowych, grzybów drożdżopodobnych i dermatofitów, a także wirusów otoczkowych, lipofilnych [17,18].

Innym związkiem zawierającym chlor w cząsteczce w preparatach antyseptycznych jest chlorochinaldon. Tabletki do ssania zawierające 2 mg chlorochinaldonu w tabletkie od lat są stosowane w antyseptyce jamy ustnej.

Ponadto związki o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, takie jak kwas benzoesowy, benzoesan sodu, parabeny: estry metylowy i etylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego, znajdujące zastosowanie jako konserwanty żywności i produktów leczniczych, również mogą znajdować się w preparatach antyseptycznych stosowanych w jamie ustnej.

Także inne związki chemiczne, jak tetraboran sodu, rytiometan, heksylorazorcyinol lub związki heksamidyny, mogą być obecne jako substancje przeciwdrobnoustrojowe w niektórych preparatach do antyseptyki jamy ustnej.

Triklosan w postaci roztworów 0,05-3% stosowany był szeroko jako związek przeciwdrobnoustrojowy w szeregu preparatach do utrzymania higieny ciała, w tym jamy ustnej (płyny, pasty do zębów, mydła itd.). Jednakże w 2017 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wprowadziła zakaz stosowania triklosanu w mydłach antyseptycznych i aktualnie jest on zastępowany również w innych produktach kosmetycznych alternatywnymi związkami przeciwdrobnoustrojowymi [19].

Niektóre preparaty do antyseptyki jamy ustnej mogą zawierać etanol zwykle w stężeniu ok. 30%, a także niektóre olejki roślinne (np. z szałwii, mięty, tymianku). Olejki te oprócz zapewnienia odpowiedniego smaku i zapachu również

posiadają pewną aktywność przeciwdrobnoustrojową [20].

Oktenidyna (dichlorowodorek oktenidyny) znajduje się w preparatach antyseptycznych obecnych na rynku od ponad 30 lat. Jest to kationowy surfaktant, stosowany alternatywnie do chlorheksydyny, triklosanu, jodu z poliwinylpirolidonem [21]. W preparatach dezynfekcyjnych oktenidyna może być stosowana samodzielnie (0,1-0,2%) lub w zestawieniu z fenoksyetanolem.

Oktenidyna posiada szereg korzystnych właściwości przeciwdrobnoustrojowych, w tym szerokie spektrum aktywności biobójczej, działa na bakterie, grzyby, wirusy. Charakteryzuje się przedłużoną aktywnością przeciwdrobnoustrojową, skutecznie zwalcza drobnoustroje tworzące biofilm, ponadto nie indukuje oporności drobnoustrojów na oktenidynę. Związek ten wykazuje bardzo wysoką tolerancję dla skóry, błon śluzowych i tkanek, a także ma bardzo niskie właściwości alergizujące [22].

Na rynku znajduje się wiele preparatów zawierających oktenidynę do antyseptyki skóry, błon śluzowych i ran, w różnych postaciach farmaceutycznych: płyn, krem i płyn do irygacji ran, żel, emulsja myjąca, saszetki z preparatem do mycia skóry, spray do pielęgnacji skóry.

W 2019 r. wprowadzono na rynek produkt leczniczy – tabletki twarde do stosowania w jamie ustnej. Jest to pierwszy produkt w tej postaci, zawierający 2,6 mg dichlorowodoru oktenidyny w tabletkie. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jest on wskazany do stosowania w krótkotrwałym uzupełniającym leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z typowymi objawami, takimi jak ból, zaczerwienienie, obrzęk u osób dorosłych i młodzieży od lat 12.

W Narodowym Instytucie Leków wykonano badania aktywności bakterio-bójczej tabletek zawierających oktenidynę w tym samym układzie doświadczalnym, w jakim były badane tabletki zawierające inne substancje czynne (tabela 1) według normy PN-EN 1040 [16].

Okazało się, że wartość logarytmu redukcji komórek czterech badanych szczepów: *S. aureus* ATCC 6538 i *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541, wynosiła powyżej  $5 \log_{10}$  po 15-minutowym kontakcie bakterii z preparatem (1 tabletką zawieszoną w 5 ml wody) w temperaturze 20°C. Tym samym wymagania normy dotyczące aktywności bakteriobójczej zostały spełnione.

Ponadto po raz pierwszy w naszym kraju wykonano zgodnie z nową monografią farmakopealną badania aktywności bójczej wobec 4 szczepów bakterii oraz wobec szczepu *C. albicans* ATCC 10231 (przedstawiciel grzybów drożdżopodobnych) [12]. Uzyskane wyniki wykazały, że również w warunkach doświadczalnych określonych przez farmakopeę, czas kontaktu 15 min, w temp. 33°C, mieszanina reakcyjna zawierała obciążenie organiczne (3 g albuminy/l), uzyskano wartość logarytmu redukcji komórek czterech badanych szczepów: *S. aureus* ATCC 6538 i *P. aeruginosa* ATCC 15442, *E. coli* NCTC 10538, *E. hirae* ATCC 10541, powyżej  $5,1 \log_{10}$ . Redukcja liczby komórek szczepu *C. albicans* wynosiła powyżej wartości  $4,2 \log_{10}$ . Tym samym badany preparat spełniał wymagania monografii farmakopealnej w zakresie aktywności bakteriobójczej oraz bójczej wobec grzybów drożdżopodobnych.

Ponadto badania aktywności bójczej wobec otoczkowych szczepów: wirusa krowianki (*Vaccinia Virus* szczep Elstree, ds DNA) oraz wirusa powodującego wirusową biegunkę bydła (*Bovine Virus Diarrhea Virus*, BVDV szczep NADL, ss RNA), przeprowadzone w *HygCen Centrum für Hygiene und Medizinische Produktsicherheit* w Schwerin (Niemcy), zgodnie z wytycznymi Instytutu Roberta Kocha (RKI) i Niemieckiego Towarzystwa do Kontroli Zakażeń Wirusowych (DVV) wykazały, że tabletki do ssania zawierające 0,1% oktenidyny powodują redukcję liczby cząstek obu wirusów nieco poniżej  $4 \log_{10}$  po 5 minutach kontaktu, tym samym prawie spełniając wymagania normatywne.

## ■ Podsumowanie

Mikrobiom jamy ustnej stanowi bardzo różnorodne i zmienne środowisko drobnoustrojów, obejmujące również szczepy chorobotwórcze. Zakażenia wirusowe stanowią dominujący problem kliniczny, jednakże zakażenia bakteryjne mogą być szczególnie niebezpieczne dla zdrowia osób chorych. Szybkie wytwarzanie nowych mechanizmów oporności oraz gwałtowne rozprzestrzenianie się bakterii wielolekoopornych stanowi ogromny problem kliniczny dotyczący doboru skutecznej terapii. Stosowanie doustnych chemicznych środków antyseptycznych może być skuteczną opcją wspomagającą klasyczną antybiotykoterapię, a niekiedy przy lekich objawach antyseptyka może być działaniem wystarczającym do pozbycia się drobnoustrojów w jamie ustnej.

Stosowane są różne substancje czynne w preparatach do antyseptyki jamy ustnej. Ostatnio przeprowadzone szerokie badania mikrobiologiczne, zwłaszcza oceny aktywności bakteriobójczej, wykazały, że tabletki z oktenidyną mogą być skutecznym środkiem przeciwdrobnoustrojowym w terapii wspomagającej leczenie zakażeń jamy ustnej o różnej etiologii.

Wybierając preparat antyseptyczny do stosowania w jamie ustnej, należy sprawdzić, czy producent tych preparatów deklaruje w materiałach informacyjnych odpowiednie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej, powołuje się na badania mikrobiologiczne i spełnianie przez preparat odpowiednich norm PN-EN lub monografii farmakopealnej.

Zasadniczo produkty lecznicze poddawane badaniom klinicznym przed rejestracją, których produkcja i jakość serii dopuszczanych do obrotu nadzorowana jest przez inspekcję farmaceutyczną, wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową zgodną z dokumentami normatywnymi. © ®

Autor korespondujący:  
Stefan Tyski  
s.tyski@nil.gov.pl  
Nadesłano: 16-09-2020