

Leki recepturowe do ucha stosowane w codziennej praktyce otorynolaryngologicznej u pacjentów pediatrycznych i dorosłych – możliwości, wskazania, wyzwania

Compounding medication for ear diseases in ENT practice for adult and pediatric patients – possibilities, indications, and challenges

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

Magdalena B. Skarżyńska^{1,2A-G}

¹ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

² Centrum Słuchu i Mowy, Kajetany

Streszczenie

Wprowadzenie: W praktyce otorynolaryngologicznej najczęściej przepisywanymi postaciami leków recepturowych są krople (podawane np. do nosa lub do ucha), roztwory (stosowane do zabiegu jonoforezy), mikstury (do płukania gardła), maści (do nosa lub do ucha). Zaletami leków recepturowych jest ograniczenie lub zupełny brak substancji konserwujących, zapachowych czy barwników, co jest szczególnie istotne u dzieci i osób uczulonych. Dodatkowo można dostosować dawkę substancji czynnej do wieku i wagi pacjentów pediatrycznych, kiedy nie ma gotowego produktu leczniczego dostępnego w obrocie aptecznym zawierającego w składzie odpowiednią dawkę substancji czynnej.

Cel: Celem pracy jest przegląd literatury, publikacji naukowych oraz wytycznych, monografii, książek z zakresu receptury aptecznej oraz otorynolaryngologicznej praktyki klinicznej, aby opracować i przedstawić kompleksowo tematykę leków recepturowych stosowanych w otologii w populacji osób dorosłych i populacji pediatrycznej, pod kątem możliwości, wskazań oraz problematycznych aspektów związanych z bezpieczeństwem i skutecznością zastosowanych substancji czynnych w lekach recepturowych stosowanych w obszarze otorynolaryngologii.

Materiał i metody: Materiałem, który posłużył do wykonania przeglądu były publikacje naukowe dostępne w bazach medycznych (Scopus, Embase, ScienceDirect, PubMed), a wyszukiwanymi hasłami były: ear + compounding + medication, ENT + compounding + medication, compounding + drugs + ENT.

Wyniki: Substancje czynne najczęściej stosowane w recepturze otorynolaryngologicznej to substancje o działaniu przeciwpalnym (np. hydrokortyzon, prednizolon), chemioterapeutyki o działaniu przeciwbakteryjnym (np. metronidazol), substancje czynne o działaniu przeciwgrzybiczym (np. nystatyna, clotrimazol), substancje czynne o działaniu miejscowo znieczulającym (np. chlorowodorek tetrakainy, benzokaina) oraz inne takie jak: mentol, tymol, olejek z mięty pieprzowej, kwas borny czy glicerol.

Wnioski: Leki recepturowe w praktyce otorynolaryngologicznej w schorzeniach przewodu słuchowego zewnętrznego mają szerokie zastosowanie. Obecnie dostępne metody leczenia pozostają ograniczone ze względu na fakt, iż na polskim rynku farmaceutycznym istnieje niewielka liczba dostępnych gotowych preparatów, możliwych do stosowania w przewodzie słuchowym.

Słowa kluczowe: ucho • krople • leki recepturowe • zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego.

Abstract

Introduction: In ENT practice ear and nose drops, solutions (iontophoresis), mixtures (for gargling) and nose and ear ointments are the most popular compounding medicines in ENT diseases. Advantages of compounding medicines are lack of or limit dye substances, preservatives, fragrances what is important for pediatric population and allergic persons. Additionally, the dose of active ingredient may be adjusted to weight and age of patient. That is important when there is lack of finished medical product in pharmaceutical market.

Adres autora: dr n. farm. Magdalena B. Skarżyńska, Instytut Narządów Zmysłów, Centrum Słuchu i Mowy, ul. Mokra 7, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: m.skarzynska@csm.pl

Aim: The main aim of this publication is review of literature, publications, guidelines, monographs, books about the compounding medicines in ENT for complex assess the indications, possibilities and challenges in the safety and effectiveness issues.

Material and methods: The material and methods were complex overview of publications in medical bases such as: Scopus, Embase, ScienceDirect, PubMed with the searching sentences: ear + compounding + medication, ENT + compounding + medication, compounding + drugs + ENT.

Results: Active ingredients used in compounding medications are: anti-inflammatory substances (hydrocortisonum, prednisolone), antibacterial substances (metronidazole), antifungal (nystatin, clotrimazole), local anesthetics (tetracaine, benzocaine) and menthol, thymol, peppermint oil, boric acid or glycerol.

Conclusions: Compounding medications in ENT are used in otitis externa due to limited access of finished medical products.

Key words: ear • compounding medications • drops • otitis externa

Wprowadzenie

Leki recepturowe są to produkty lecznicze, które wykonywane są w aptece na podstawie recepty lekarskiej. Leki recepturowe w zależności od składu i drogi podania leku sporządza się z wykorzystaniem pojedynczych składników (surowców farmaceutycznych do receptury). Zgodnie z Farmakopeą Polską XII wyróżniamy kilkanaście postaci leków recepturowych. Należą do nich m.in. proszki, mikstury, mieszanki ziołowe, globulki, krople, roztwory, maści, kremy, żele i inne. W praktyce otorynaryngologicznej najczęściej przepisywanymi postaciami leków recepturowych są krople (podawane np. do nosa lub do ucha), roztwory (stosowane np. do zabiegu jonoforezy), mikstury (do płukania gardła), maści (do nosa lub do ucha).

Zaletą leków recepturowych jest ograniczenie ilości lub zupełny brak substancji konserwujących, zapachowych czy barwników, co jest szczególnie istotne w przypadku dzieci i osób uczulonych. Ponadto można dostosować dawkę substancji czynnej do wieku i wagi pacjentów pediatrycznych, kiedy w obrocie aptecznym nie ma gotowego produktu leczniczego zawierającego w składzie odpowiednią dawkę substancji czynnej.

Warto również zwrócić uwagę na cenę leku recepturowego w odniesieniu do ceny produktu leczniczego gotowego, która jest zdecydowanie niższa i od 1 stycznia 2022 r. kwota ryczałtu za lek recepturowy wynosi 15,10 zł. Ryczałt dotyczy jednej porcji leku, a maksymalną wielkość leku określają odpowiednie przepisy (na przykład jeden ryczałt to 100 g maści, 250 g roztworu czy 10 g kropli do oczu, uszu i nosa oraz maści do oczu, uszu i nosa, sporządzanych w warunkach aseptycznych). Cena leku recepturowego nie zawsze będzie równa ryczałtowi, ponieważ jeśli zawiera w swoim składzie składnik w postaci leku gotowego, który nie znajduje się w wykazie leków, które mogą zostać traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych, i wtedy lek ten jest pełnopłatny. Na cenę leku recepturowego składają się: koszt poszczególnych składników leku recepturowego, koszt bezpośredniego opakowania, *taxa laborum* (dla leku wykonanego w warunkach jałowych wynosi: 24,66 zł, natomiast dla leku wykonanego w warunkach niejałowych: 12,33 zł), a ostatnim składnikiem, który stanowi cenę leku recepturowego to naliczona od całej sumy wyżej wymienionych składników marża apteki, która zgodnie z ustawą stanowi 25%.

Cel

Celem pracy jest dokonanie przeglądu literatury – publikacji naukowych oraz wytycznych, monografii, książek z zakresu receptury aptecznej oraz otorynaryngologicznej praktyki klinicznej i na jego podstawie opracowanie i kompleksowe przedstawienie tematyki leków recepturowych stosowanych w otologii w populacji osób dorosłych i populacji pediatrycznej, pod kątem możliwości, wskazań oraz problematycznych aspektów związanych z bezpieczeństwem i skutecznością zastosowanych substancji czynnych w lekach recepturowych stosowanych w obszarze otorynaryngologii.

Materiał i metody

Materiałem, który posłużył do wykonania przeglądu, były publikacje naukowe dostępne w bazach medycznych (Scopus, Embase, ScienceDirect, PubMed), a wyszukiwanymi hasłami były: ear + compounding + medication, ENT + compounding + medication, compounding + drugs + ENT. Dodatkowo dokonano przeglądu literatury farmaceutycznej oraz Farmakopei Polskiej XII (2020 r.) w celu uzupełnienia wyszukiwania o kwestie wchłaniania substancji czynnych z postaci leku, dawek jednorazowych maksymalnych i jednorazowych substancji czynnych. Nie założono ograniczenia czasowego dotyczącego wyszukiwanych, a opublikowanych publikacji, monografii oraz książek.

Wyniki

Najczęściej wykorzystywane składniki w lekach recepturowych w otorynaryngologii

Substancje czynne najczęściej stosowane w recepturze otorynaryngologicznej to substancje o działaniu przeciwzapalnym (np. hydrokortyzon, prednizolon), chemioterapeutyki o działaniu przeciwbakteryjnym (np. metronidazol), substancje czynne o działaniu przeciwgrzybiczym (np. nystatyna, clotrimazol), substancje czynne o działaniu miejscowo znieczulającym (np. chlorowoderek tetrakainy, benzokaina) oraz inne takie jak: mentol, tymol, olejek miętowy, glukonian chlorheksydyny, witamina A i E, kwas borny, kwas winowy czy glicerol. Powyższe substancje czynne stosowane są w lekach o różnych postaciach farmaceutycznych (krople i maści do ucha, krople i maści do nosa, mikstury i roztwory do płukania gardła). W **tabeli 1** przedstawiono najważniejsze substancje czynne wraz z opisem ich działania farmakologicznego.

Tabela 1. Najważniejsze substancje czynne wraz z opisem działania farmakologicznego stosowane lekach recepturowych w otorynolaryngologii [1–3]**Table 1.** The most important active ingredients and the pharmacological activity in compounding medicines in ENT [1–3]

Substancja czynna (nazwa, synonimy, rozpuszczalność)	Działanie farmakologiczne istotne klinicznie w otorynolaryngologii
Clotrimazol (<i>Clotrimazole, Klotrimazol</i>)	Działanie przeciwgrzybicze w stosunku do drożdżaków i dermatofitów, słabo wchłania się z błon śluzowych.
Nystatyna (<i>Nystatinum</i>) Rozpuszczalność: praktycznie nierozpuszczalna w wodzie i etanolu 96°. Dawka zwykle stosowana: 100 000 j.m./g	Działanie kliniczne: – przeciwgrzybicze na drożdże i grzyby drożdżopodobne (np. <i>Candida albicans</i>), – dodatkowo działa słabo przeciwbakteryjnie na bakterie G (+) i G (-), – przeciwrzęsitkowe.
Metronidazol (<i>Metronidazolium</i>) Rozpuszczalność: trudno rozpuszczalny w wodzie, trudno rozpuszczalny w etanolu, rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach.	Pochodna imidazolu. Działanie kliniczne: – bakteriobójcze w stosunku do bakterii beztlenowych, – przeciwpierwotniakowe, – przeciwzapalne.
Glukonian chlorheksydyny (<i>Chlorhexidini digluconatis solutio, chlorheksydyny digluconian roztwór 20%</i>) UWAGA: chronić przed światłem oraz działaniem temperatury, ponieważ ulega rozkładowi do nieczynnych farmakologicznie związków.	Działanie kliniczne: – bakteriobójcze: silnie G (+), słabiej na G (-), – przeciwgrzybicze, – przeciwwirusowe, – antyseptyczne
Mentol (<i>Mentholum, Lewomentol</i>) Rozpuszczalność: nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w etanolu.	Działanie kliniczne (mentol, tymol, olejek mięty pieprzowej): – przeciwzapalne, – bakteriobójcze, – grzybobójcze, – wirusobójcze, – przeciwbólowe (mechanizm związany z podrażnieniem zakończeń nerwów czuciowych, zastosowanie daje w efekcie uczucie znieczulenia i chłodzenia).
Tymol (<i>Thymolum</i>) Rozpuszczalność: trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w etanolu	Dawkowanie (mentol): – na błony śluzowe 0,3%, – na skórę do 10,0%.
Olejek mięty pieprzowej (<i>Oleum Menthae Piperitae, Menthae piperitae aetheroleum</i>) Rozpuszczalność: nie rozpuszcza się w wodzie.	
Benzokaina (<i>Benzocainum, Anaesthinum, Anaesthesinum, anestetyna</i>) Rozpuszczalność: bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w etanolu.	Działanie kliniczne: – miejscowe znieczulające. Dawkowanie (benzokaina): – roztwór na błony śluzowe 0,005%, – roztwór na skórę 0,1–0,5%, – krem 0,1–0,5%.
Chlorowodorek tetrakainy (<i>Tetracaini hydrochloridum</i>) UWAGA: bardzo szybko wchłania się z uszkodzonej błony śluzowej, dlatego nie stosujemy jej na uszkodzoną skórę).	Działanie kliniczne: – miejscowe znieczulające.
Hydrokortyzon (<i>Hydrocortisonum</i>) UWAGA: hydrokortyzon może tworzyć aglomeraty, dlatego przy mikronizacji tego surowca do receptury zaleca się dodanie kilku kropli parafiny ciekłej.	Działanie kliniczne: – przeciwzapalne, zmniejszenie świądu, zmniejszenie obrzęku. Dawka zwykle stosowana: 0,25–0,5%.
Prednizolon (<i>Prednisolonum, Encortolonum</i>) Rozpuszczalność: nie rozpuszcza się w wodzie.	Działanie kliniczne: – przeciwzapalne, zmniejszenie świądu, zmniejszenie obrzęku.
Witamina A (roztwór) (<i>Vitaminum A, Retinoli palmitas, palmitynian retinolu</i>) Rozpuszczalność: praktycznie nierozpuszczalna w wodzie.	Działanie kliniczne (wit. A, wit. E): – nawilżenie i regeneracja, właściwości antyoksydacyjne.
Witamina E (roztwór) (<i>Vitaminum E, Tocopherolum acetat, tokoferylu octan</i>) Rozpuszczalność: praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w etanolu, łatwo rozpuszcza się w chloroformie i acetonie.	
Kwas borowy, kwas borny (<i>Acidum boricum</i>) Rozpuszczalność: rozpuszczalny w wodzie (gorącej), glicerolu (na ciepło), etanolu 96° (1 g/10–30 ml). UWAGA: kwas borny stosowany długotrwale może ulegać kumulacji, dlatego kwasu bornego nie należy stosować długotrwale (łatwe wchłanianie z uszkodzonego naskórka lub błon śluzowych, ale bardzo powolne wydalanie).	Działanie kliniczne: – środek dezynfekujący, działanie odkażające (rozcieńczony roztwór), obniża pH (następuje zakwaszenie środowiska). Dawka zwykle stosowana: – roztwór 1,0–3,0%, – maść 1,0–3,0%.

Tabela 1 (c.d.). Najważniejsze substancje czynne wraz z opisem działania farmakologicznego stosowane w lekach recepturowych w otorynolaryngologii [1–3]**Table 1 (continued).** The most important active ingredients and the pharmacological activity in compounding medicines in ENT [1–3]

Substancja czynna (nazwa, synonimy, rozpuszczalność)	Działanie farmakologiczne istotne klinicznie w otorynolaryngologii
Kwas winowy (<i>Acidum tartaricum</i>) Rozpuszczalność: bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w etanolu.	Działanie kliniczne: – nawilżające oraz zmniejszenie uczucia suchości, – przeciwzapalne, antyseptyczne, ściągające, hamujące powstawanie obrzęków.
Glicerol (<i>Glycerolum 86%</i> , <i>Glycerinum</i> , <i>glicerol</i> , <i>gliceryna</i>) Rozpuszczalność: rozpuszcza się w wodzie, w etanolu, glikolu propylenowym, nie rozpuszcza się w olejach tłustych	Glicerol w lekach recepturowych do ucha ułatwia rozpuszczenie woszczyzny usznej (tzw. woskowiny), dodatkowo zwiększa lepkość kropli do ucha, ułatwiając ich dłuższe utrzymywanie się w przewodzie słuchowym zewnętrznym. Dodatkowo glicerol poprawia właściwości reologiczne preparatu.
Srebro proteinian (<i>Argentum proteinicum</i> , <i>Protargol</i> , <i>białczan srebra</i>) Rozpuszczalność: rozpuszczalny w wodzie (należy rozsypać proteinian srebra na powierzchni wody bardzo cienką warstwą i pozostawić do rozpuszczenia, następnie delikatnie zamieszać, nie należy sączyć).	Działanie kliniczne: – przeciwzapalne, – antyseptyczne, – przeciwbakteryjne: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> .

Zastosowanie leków recepturowych w otorynolaryngologii jest bardzo szerokie. W schorzeniach ucha znalazły zastosowanie jedynie w leczeniu schorzeń przewodu słuchowego zewnętrznego, ponieważ zastosowanie leków recepturowych do leczenia schorzeń ucha środkowego lub wewnętrznego nie ma uzasadnienia klinicznego i praktycznego oraz jest niemożliwe do bezpiecznego podania i zastosowania przez pacjenta. Stosowane są w leczeniu takich schorzeń ucha, jak: grzybiczne zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego, przewlekłe lub nawracające zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego (w tym zakażenie łożyskiem ludzkim, łac. *Pseudomonas aeruginosa*) oraz w leczeniu stanów pooperacyjnych (w tym zaostrzenia), np. błony bębenkowej.

Anatomia i fizjologia przewodu słuchowego zewnętrznego

Przewód słuchowy zewnętrzny (łac. *meatus acusticus externus*) ma długość około 3,5 cm i złożony jest z przewodu słuchowego zewnętrznego chrzęstnego (łac. *meatus acusticus externus cartilagineus*) oraz odcinka dwukrotnie dłuższego – przewodu słuchowego zewnętrznego kostnego (łac. *meatus acusticus externus osseus*). Przewód słuchowy na całej powierzchni wyścielony jest skórą, rozpoczyna się bocznie w jamie muszli i sięga przyśrodkowo do otworu słuchowego zewnętrznego. Występuje w postaci ślepego woreczka z małżowiny usznej wpukła się do niego i cienką warstwą pokrywa również błonę bębenkową. Część chrzęstna przewodu słuchowego oraz ściana górna odcinka kostnego – w obrębie łuski skroniowej – pokryta jest grubszą skórą z dobrze rozwiniętą podskórną tkanką łączną, zawierającą zmienną ilość tłuszczu oraz liczne nerwy i naczynia. Pozostałą część przewodu kostnego pokrywa skóra, która jest bardzo cienka, połyskująca, a w pobliżu błony bębenkowej jest zupełnie pozbawiona włosów i gruczołów. Grubość jej wynosi około 0,1 mm. Z tego powodu niemal każde nawet niewielkie obrzęknięcie (np. czyrak) jest dla pacjenta bardzo bolesne.

Warstwa rogowa skóry w przewodzie słuchowym zewnętrznym również ulega ścieraniu w postaci drobnych łusek. W momencie ścierania się dużych płatów naskórka,

które jednocześnie mogą się związać z woskowiną, zaczynają tworzyć korki woskowinowe, które w momencie osiągnięcia dużych rozmiarów mogą doprowadzić do całkowitego zaczerwienia przewodu słuchowego zewnętrznego. Gruczoły występujące w przewodzie słuchowym zewnętrznym są gruczołami cewkowymi typu apokrynowego (o długości do 1,5 mm) zwane gruczołami woskowinowymi (łac. *glandulae ceruminosae*). Gruczoły te budową przypominają gruczoły potowe skóry i należą do wielkich gruczołów kłębkowatych. Wydzielina gruczołów apokrynowych rozpuszcza woskowinę, co ułatwia jej wydalanie z przewodu słuchowego. Wydzielina gruczołów przewodu słuchowego zewnętrznego nazywana jest woskowiną (łac. *cerumen*). Wydzielina ta jest masą żółtawą, półpłynną, o specyficznym gorzkim smaku i zapachu. W swoim składzie zawiera: złuszczone komórki nabłonkowe, ziarenka barwnika oraz komórki tłuszczowe, włosy i ciała obce (np. cząsteczki pyłu). Najliczniejsze gruczoły, a zarazem największe spotyka się w części chrzęstnej przewodu słuchowego, a im bliżej przewodu kostnego i w części kostnej (tylko w obrębie części łuskowej kości skroniowej) tym są one mniej liczne i mniejsze [4].

Choroby otorynolaryngologiczne przewodu słuchowego zewnętrznego

Zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego jest najczęstszą i jedną z bardziej bolesnych chorób spotykaną w praktyce otorynolaryngologicznej. Chorobę tę definiuje się jako zapalenie naskórka i warstwy podskórnej kanału słuchowego zewnętrznego. Jej przyczyną mogą być takie czynniki jak: drobnoustroje (bakterie, grzyby, wirusy) lub alergiczne zapalenie skóry i części podskórnej zewnętrznego kanału słuchowego, a w niektórych przypadkach – także ucha zewnętrznego oraz błony bębenkowej. Zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego może być również wywołane różnorodnymi nieinfekcyjnymi czynnikami ogólnoustrojowymi oraz procesami dermatologicznymi i niesie za sobą konieczność zastosowania farmakoterapii w celu zapobiegnięcia wystąpieniu szkodliwych następstw [5,6].

Najczęstszą przyczyną bakteryjnego zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego jest *Pseudomonas aeruginosa*

(20–60% przypadków) oraz *Staphylococcus aureus* (10–70% przypadków). Infekcja ta jest bardzo często infekcją wielodrobnoustrojową. Zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego mogą powodować także inne gram ujemne drobnoustroje [7–13]. Miejscowo działające antybiotyki przynoszą zdecydowanie lepsze rezultaty leczenia, niż antybiotyki stosowane doustnie, ogólnoustrojowo, ponieważ powodują mniejsze działania niepożądane niż antybiotyki zastosowane ogólnoustrojowo [14].

Organizm człowieka, podobnie jak na całej powierzchni skóry, wypracował swoiste mechanizmy obronne, mające na celu zapobieganie występowaniu stanów zapalnych w przewodzie słuchowym. Jednak mechanizmy te nie zawsze zapewniają wystarczającą ochronę, czego skutkiem może być rozwój infekcji. Do najczęstszych przyczyn wywołujących zapalenie kanału słuchowego należy zaliczyć: mikrurazy oraz nadmierną wilgotność. Nadmierna wilgotność w przewodzie słuchowym powoduje podniesienie utrzymującego się w nim pH oraz usunięcie woskowiny, w wyniku czego tworzy się dobre środowisko do rozwoju bakterii chorobotwórczych. Z kolei mikrourazy to niewielkie obrażenia skóry w przewodzie słuchowym występujące po zbyt mocnym czyszczeniu kanału słuchowego, np. bawełnianym wacikiem, co powoduje uszkodzenia skóry właściwej i stwarza warunki do rozwoju infekcji. Ponadto do czynników powodujących zapalenie skóry, w tym także zapalenie skóry przewodu słuchowego, należą reakcje alergiczne, najczęściej na kosmetyki do higieny osobistej oraz choroby współistniejące, jak np. łuszczyca lub cukrzyca. Zapalenie przewodu słuchowego dotyczyć może również pacjentów noszących aparaty słuchowe. Noszenie aparatu słuchowego powoduje zatkanie przewodu słuchowego, co skutkuje poniesieniem wilgotności, a w konsekwencji tworzy warunki do rozwoju infekcji [15,16].

Do symptomów zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego należą m.in. swędzenie czy silny ból ucha. Towarzyszyć im mogą problemy z odbieraniem dźwięków z otoczenia spowodowane obrzękiem lub niedrożnością przewodu słuchowego. Podstawowa procedura w zapaleniu zewnętrznego przewodu słuchowego polega na oczyszczeniu kanału słuchowego, a następnie na zmniejszeniu obrzęku z zastosowaniem różnych form terapii, w tym terapii farmakologicznej [17]. Standardem w procesie leczenia jest zastosowanie leków o działaniu miejscowym, ze względu na aktywność substancji czynnych względem drobnoustrojów chorobotwórczych w miejscu podania. W farmakoterapii stosuje się najczęściej antybiotyki działające przeciwbakteryjnie w postaci kropli, zawiesin lub maści. Zazwyczaj wykorzystuje się preparaty zawierające takie substancje czynne jak: siarczan neomycyny, polimiksynę B, ofloksacyne, chlorowoderek ciprofloksacyny, natamycynę lub tobramycynę [17]. Poza zastosowaniem antybiotyków w farmakoterapii wykorzystuje się glikokortykosteroidy (GKS), czasami jako dodatek do antybiotykoterapii, a czasami jako wyłącznie leczenie [18]. GKS w leczeniu zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego są ordynowane ze względu na ich korzystne działanie przeciwzapalne przyczyniające się do zmniejszenia stanu zapalnego oraz obrzęku kanału słuchowego [4,16,18,19]. W szczególnych przypadkach istnieje również możliwość zastosowania antybiotykoterapii ogólnoustrojowej. Jest

ona rzadko stosowana, ale niekiedy długo utrzymujące się zapalenie ucha zewnętrznego może być związane z zapaleniem ucha środkowego, w przypadku którego objawy choroby mogą dotyczyć całego organizmu [6,19].

Leki recepturowe do ucha (krople do ucha, maści, kremy)

Krople do ucha (łac. *guttae otologicae*) to leki recepturowe, w których stosuje się najczęściej takie rozpuszczalniki jak: woda (łac. *Aqua purificata*, *Aqua pro usu officinale*), etanol (*Ethanolum*), glikol czy glicerol (*Glycerolum*). Glicerol w kroplach do ucha odgrywa szczególną rolę, ponieważ w porównaniu do wody lepiej rozpuszcza woszczynę (woskowinę uszną), dzięki czemu substancja czynna leku recepturowego może łatwiej dotrzeć do docelowego miejsca działania, co zwiększa efekty miejscowego działania leku [1].

Najczęściej stosowanymi składnikami czynnymi są antybiotyki (działanie przeciwbakteryjne), rezorcynol, kwas borowy (działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne), hydrokortyzon (działanie przeciwzapalne, immunomodulujące). Półstałe postaci leków, do których zaliczamy maści i kremy, to jedna z najczęstszych postaci podania leku stosowana w praktyce otorynolaryngologicznej w chorobach przewodu słuchowego zewnętrznego. Dzięki odpowiednim właściwościom fizykochemicznym, takimi jak: konsystencja, temperatura topnienia oraz odpowiednie cechy reologiczne (np. rozsmarowywalność), maści i kremy umożliwiają właściwą aplikację postaci leku, a co za tym idzie – jego działanie. Maści i kremy ulegają rozsmarowywaniu na skórze oraz pozostają w miejscu aplikacji (np. nie spływają). Ma to szczególne znaczenie w leczeniu zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego o różnej etiologii i może stanowić alternatywę do obecnie przyjętego kanonu farmakoterapii [2]. Skóra jest organem składającym się z następujących warstw: naskórka (łac. *epidermidis*) z warstwą rogową (łac. *stratum corneum*) oraz skóry właściwej (łac. *dermis*). W farmakoterapii schorzeń skórnych rzadko miejscem działania maści lub kremu jest powierzchnia skóry (np. antyseptyki) – większość substancji czynnych, które aplikowane są na skórę, aby mogły wykazać działanie lecznicze, musi ulec dyfuzji do głębszych warstw naskórka, np. kortykosteroidy, lub do skóry właściwej, np. leki miejscowo znieczulające.

Maść zgodnie z farmakopealną definicją jest półstałą postacią farmaceutyczną do użytku zewnętrznego, stosowaną na: skórę, błony śluzowe, do oczu, uszu, nosa, odbytu oraz pochwy, umożliwia rozsmarowywanie i odpowiednią przyczepność do skóry lub błony śluzowej. W skład maści wchodzi substancja lecznicza, która została rozpuszczona, zemulgowana lub zdyspergowana w podłożu maściowym. W zależności od charakteru podłoża maści różni się takie postaci farmaceutyczne jak: maść, krem oraz żel [1–3].

Maść jest postacią składająca się z jednofazowego podłoża, w którym zostały rozproszone cząsteczki stałe lub ciecze. Ze względu na charakter zastosowanego podłoża maści możemy podzielić na: hydrofobowe (absorbujące małe ilości wody), emulgujące (absorbują większą ilość wody dzięki zastosowaniu emulgatora) oraz hydrofilowe (ich podłoże

Tabela 2. Przepisy recepturowe leków do ucha wraz z komentarzem [3,22,25]**Table 2.** Examples of compound medications for ear and comments [3,22,25]

Przepis recepturowy	Przykładowe dawkowanie	Działanie
Rp. Resorcinoli 0,4 Acidi borici 0,6 Ethanoli 95° 20,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne oraz ze względu na dużą zawartość etanolu odkażające i wysuszające. UWAGA: nie stosować przewlekle, ponieważ lek zawiera kwas borny.
Rp. Hydrocortisoni 0,05 Ethanoli 70° ad 10,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne oraz ze względu na dużą zawartość etanolu odkażające i wysuszające.
Rp. Neomycini sulfatis 0,5 Hydrocortisoni 0,1 Ethanoli 30° ad 20,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne, przeciwgrzybicze oraz ze względu na zawartość etanolu wysuszające.
Rp. Argenti proteinici 0,025 Aquae ad 10,0 M.f. guttae otologicae Rp. Argenti proteinici 0,05 Aquae ad 10,0 M.f. guttae otologicae Rp. Argenti proteinici 0,1 Aquae ad 10,0 M.f. guttae otologicae Rp. Argenti proteinici 0,2 Aquae ad 10,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie 1–2 krople do ucha	Działanie przeciwzapalne, antyseptyczne, przeciwbakteryjne: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> .
Rp. Acidi borici 0,1 Glyceroli 2,0 Ethanoli 70° ad 10,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne, zmieniające pH oraz ze względu na wysoką zawartość etanolu wysuszające i odkażające.
Rp. Acidi borici 0,5 Ethanoli 70° Glyceroli aa ad 20,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 3 krople	Działanie przeciwzapalne, zmieniające pH oraz ze względu na zawartość etanolu wysuszające i odkażające; zawartość glicerolu ułatwia rozpuszczenie nadmiaru woszczyny w uchu, dzięki czemu substancje czynne lepiej docierają do miejsca działania. Dodatkowo zawartość glicerolu powoduje, że krople dłużej utrzymują się w przewodzie słuchowym zewnętrznym i są kroplami o zwiększonej lepkości.
Rp. Clotrimazoli 0,1 Ethanoli 96° 4,0 5% sol. boracis c. glyceroli ad 10,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne, przeciwgrzybicze oraz ze względu na zawartość etanolu odkażające i wysuszające. UWAGA: nie stosować przewlekle, ponieważ zawiera kwas borny.
Rp. Clotrimazoli 0,1 Aquae Glyceroli Ethanoli 96° aa ad 10,0 M.f. guttae otologicae Zamiast clotrimazolu można zastosować nystatynę w dawce 1 mln j.m.	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne, przeciwgrzybicze oraz ze względu na zawartość etanolu odkażające i wysuszające. UWAGA: nie stosować przewlekle, ponieważ zawiera kwas borny.
Rp. Natrii hydrogenocarbonatis 1,0 Glyceroli 10,0 M.f. guttae otologicae	2 × dziennie po 2 krople	Działanie przeciwzapalne. Zawartość glicerolu powoduje ułatwienie rozpuszczenia nadmiaru woszczyny w uchu i przez to lepsze dotarcie substancji czynnych. Dodatkowo zawartość glicerolu powoduje, że krople dłużej utrzymują się w przewodzie słuchowym zewnętrznym i są kroplami o zwiększonej lepkości.

miesza się z wodą). **Krem** jest układem wielofazowym zbudowanym z fazy lipofilowej oraz fazy wodnej. Wyróżnia się dwa rodzaje kremów: krem lipofilowy, gdzie fazą ciągłą jest faza lipofilowa, a cała postać jest zemułgowana przy zastosowaniu emulgatora typu w/o (woda/olej), oraz kremy

hydrofilowe, gdzie fazą ciągłą jest woda zemułgowana przy użyciu emulgatora typu o/w (olej/woda). Z kolei **żel** jest układem składającym się cieczy, które żelowane są substancjami o właściwościach żelujących. Wyróżnia się m.in. żele lipofilowe, których podłoże składa się zwykle

z parafiny ciekłej w mieszaninie z dodatkiem polietylenu lub olejów żelowanych krzemionką koloidalną, bądź mydłami cynkowymi lub glinowymi. Występują również hydrożele – żele hydrofilowe, których podłoże składa się głównie z wody, glicerolu lub glikolu propylenowego i żelowane odpowiednimi substancjami żelującymi, takimi jak np. karbomery i krzemiany magnezowo-glinowe, lub pochodnymi celulozy [1,3]. W technologii postaci leku wyróżnia się kilka podstawowych typów maści: maści lipofilowe, maści absorpcyjne, kremy typu o/w, kremy typu w/o, hydrożele [1,21–24].

Przykłady przepisów recepturowych

Biorąc pod uwagę praktyczny aspekt niniejszego artykułu, w tabeli 2 przedstawiono przykładowe przepisy recepturowe leków do ucha wraz z komentarzem.

Dyskusja

Zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego jest schorzeniem powszechnym na całym świecie ze zdecydowanie większą zapadalnością u ludzi mieszkających w strefie tropikalnej. Choroba ta znana jest jako „ucho pływaka”, ponieważ występuje 5-krotnie częściej u pływaków. Dotyka najczęściej dzieci w wieku 7–12 lat. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi choroba ta dotyczy od 1 do 2,5 przypadków na 100 osób [26]. Zdecydowana większość epizodów choroby – ponad 95% przypadków – przybiera postać ostrą [27,28]. Przyczyną zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego są drobnoustroje chorobotwórcze. W 90% przypadków choroba wywoływana jest przez bakterie chorobotwórcze *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp.* oraz bakterie maczugowce. W skrajnych przypadkach choroba może być wywołana przez grzyby z gatunków *Aspergillus* i *Candida* [29]. Podstawowym celem farmakoterapii zapalenia przewodu słuchowego zewnętrznego jest: kontrola bólu oraz leczenie przyczyny infekcji (bakteryjnej lub grzybiczej).

W przedstawionym modelu leczenia wykorzystywane są przede wszystkim substancje czynne o miejscowym działaniu przeciwdrobnoustrojowym. W praktyce ordynuje się miejscowo działające antybiotyki, stanowiące lek pierwszego wyboru, w momencie zakażenia bakteryjnego. Antybiotyki doustne są rzadko wskazane. Terapia może zostać poszerzona o środki antyseptyczne lub działające miejscowo glikokortykosteroidy (GSK), np. hydrokortyzon. GKS wnikają w głębsze warstwy skóry, gdzie wykazują efekt terapeutyczny. Korzystnie wpływają na proces leczenia zapalenia ucha zewnętrznego i przyczyniają się do przyspieszania procesu zdrowienia, bądź szybszego zmniejszenia odczuwania ostrych objawów choroby i objawów o charakterze stanu zapalnego, swędzenia. Powodują również zmniejszenie rumienia oraz ilości wydzielanej patologicznej wydzieliny [17,30–32].

Literatura w niewielkim stopniu opisuje przypadki zastosowania terapii skojarzonej GKS oraz antybiotyków, jednakże opisy dostępnych badań klinicznych świadczą

o pozytywnych rezultatach terapii skojarzonej oraz znaczącej remisji choroby już w pierwszych kilku dniach choroby. Dodanie miejscowo steroidu – w porównaniu z samym antybiotykiem – przyspiesza proces wyzdrowienia o co najmniej 1 dzień [27,33]. W jednym z przeglądów literatury stwierdzono, że zapalenie ucha zewnętrznego może być bezpiecznie leczone za pomocą zawiesiny do ucha zawierającej 0,3% cyprofloksacyny i 0,1% deksametazonu oraz jednoznacznie stwierdzono, że włączenie deksametazonu do terapii poprawia skuteczność leczenia [34]. Rahman i wsp. udowodnili, że u pacjentów otrzymujących miejscowo ciprofloksacynę oraz deksametazon remisja choroby nastąpiła szybciej niż w grupie pacjentów otrzymujących polimyxynę B/neomycynę/hydrokortyzon [31,35]. Przy włączaniu leczenia GKS należy zwrócić uwagę, że zastosowanie glikokortykosteroidów o dużej mocy zwiększa prawdopodobieństwo skutecznej walki z bólem, stanem zapalnym oraz obrzękiem [29,36].

Poza opisanymi zaostrzonymi formami zapalenia przewodu słuchowego, mimo prowadzonej terapii objawy mogą się utrzymywać. Etiologia choroby ma wtedy najczęściej podłoże alergiczne lub autoimmunologiczne. Objawy mogą się utrzymywać w przypadku: alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, zaburzeń autoimmunologicznych, przewlekłych stanów dermatologicznych, takich jak łuszczyca, lub przewlekłego zakażenia grzybami lub bakteriami. Kiedy objawy choroby reprezentowane są przez co najmniej 3 miesiące, stanowi to kryterium klasyfikujące postać zapalenia jako przewlekłe. W globalnej skali zapalenie przewodu słuchowego jedynie w 5% przypadków dotyczy stanów przewlekłych. Wówczas podstawą racjonalnej farmakoterapii choroby jest najczęściej identyfikacja przyczyny i kolejno właściwe postępowanie. Leczenie pacjentów z kontaktowym zapaleniem skóry lub przewlekłymi chorobami dermatologicznymi polega najczęściej na miejscowym podawaniu glikokortykosteroidów o średnim działaniu, np. krem 0,1% triamcynolonu, lub opcjonalnie o silnym działaniu, np. krem 0,05% dezoksymetazonu. W niektórych przypadkach farmakoterapia może polegać na połączeniu sterydów o wyższej mocy z doustną administracją leku [33,37,38].

Zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego jest schorzeniem otologicznym, dobrze znanym lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, z opisanym i opracowanym schematem farmakoterapii. W leczeniu tego schorzenia leki recepturowe mogą mieć częste zastosowanie. Właściwe leczenie choroby, szczególnie przewlekłej postaci, jest wyjątkowo ważne ze względu na fakt, że w przewlekłej postaci choroby może dochodzić do częstych zaostrzeń, które pociągają za sobą rozwój istotnych dla zdrowia pacjenta powikłań: perforacji błony bębenkowej, zwłóknienia kanału przysłuchowego oraz przewodzeniowego ubytku słuchu [38,41,42].

Obecnie na rynku farmaceutycznym istnieje niewiele gotowych preparatów stosowanych w zapaleniu zewnętrznego przewodu słuchowego, ponieważ Farmakopea Polska (FP)¹ definiuje półstałe preparaty

¹ Farmakopea Polska – zbiór podstawowych wymagań jakościowych oraz metod badania produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych.

do uszu (jako formę do podania do zewnętrznego przewodu słuchowego) oraz krople do ucha. FP nakłada obowiązek spełnienia szczegółowych wymagań monografii *Praeparationes molles ad usum dermicum* (monografia dotyczy półstałych preparatów do stosowania na skórę) przez postaci leków stosowanych do ucha. Zgodnie z wymaganiami podrozdziału *Auricularia* (preparaty do uszu) farmaceutyki te mogą zawierać od jednej do kilku substancji czynnych rozpuszczonych/zawieszonych w podłożu. Ponadto mogą zawierać substancje pomocnicze odpowiedzialne za regulację ciśnienia osmotycznego, lepkości, pH, trwałości preparatu. Substancje te nie mogą wpływać negatywnie na właściwości lecznicze preparatu. W przypadku podawania leku do ucha zranionego (z perforacją błony bębenkowej) lub podawania leku przed zabiegiem chirurgicznym, farmaceutyki te muszą zachowywać jałowe właściwości, nie mogą zawierać konserwantów. Preparaty do uszu jedno- i wielkodawkowe muszą być umieszczone w pojemnikach zaopatrzonych w odpowiedni aplikator. Ponadto, kiedy to konieczne, administracja może odbywać się za pomocą tamponu nasączonego preparatem. FP zezwala na stosowanie środków konserwujących, jednak nakłada przy tym obowiązek stosowania substancji zatwierdzonych przez właściwe organy legislacyjne. W przypadku preparatów jałowych koniecznością jest wytwarzanie substancji w warunkach zapewniających uzyskanie właściwej czystości mikrobiologicznej. Co więcej, proces produkcji postaci farmaceutycznej musi zapewnić właściwą wielkość cząstek rozpuszczonej lub zawieszanej substancji czynnej. Szczegółowe parametry farmakoealne dla preparatów stosowanych do przewodu słuchowego zapewniają maksymalnie bezpieczne warunki prowadzonej farmakoterapii [39].

Bardzo ważne dla skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania leków recepturowych do ucha ma ich prawidłowe dawkowanie i podanie. Aby prawidłowo podać lek do ucha należy ułożyć pacjenta w odpowiedniej pozycji, podać zaordynowaną dawkę leku, a następnie zadbać o to, by pozostał on w tej pozycji przez co najmniej 5 min [6,27]. Z kolei samodzielne podanie kropli lub zawiesiny do przewodu słuchowego zewnętrznego może być niewygodne dla pacjentów, przez co może skutkować niedokładnym dawkowaniem leku, co w konsekwencji wydłuży proces zdrowienia. Uzasadnione oraz korzystne dla pacjenta jest zatem zaangażowanie drugiej osoby do podania kropli do uszu lub zaaplikowania maści/kremu ze względu na fakt, że tylko ok. 40% pacjentów odpowiednio stosuje leki samodzielnie [40]. Rozwiązaniem i pomocą w tej sytuacji mogą być półstałe preparaty podawane do przewodu słuchowego zewnętrznego o innych właściwościach fizykochemicznych w porównaniu do kropli lub zawiesin, jednak przepisów recepturowych na półstałe postaci leku do ucha jest mniej. Co więcej, krople do ucha zdecydowanie lepiej penetrują przewód słuchowy zewnętrzny niż recepturowe półstałe postaci leku.

Dużą zaletą leków recepturowych jest ograniczenie ilości lub zupełny brak substancji konserwujących, zapachowych czy barwników, co jest szczególnie istotne w przypadku leczenia dzieci i osób uczulonych. Ponadto dawka substancji czynnej może zostać dostosowana do wieku i wagi pacjentów pediatrycznych, kiedy nie ma

gotowego produktu leczniczego dostępnego w obrocie aptecznym zawierającego w składzie odpowiednią dawkę substancji czynnej. Dodatkowo odpowiednio przemyślany przepis leku recepturowego może wpłynąć na właściwości i możliwości działania substancji czynnej. Na przykład glicerol ma w kroplach do ucha szczególne znaczenie ze względu na swoją zdolność rozpuszczania woszczyny (woskowiny usznej), dzięki czemu substancja czynna w leku recepturowym ma lepsze możliwości dotarcia do miejsca docelowego działania i jej działanie miejscowe jest silniejsze.

Trwałość leku recepturowego, która odnosi się nie tylko do postaci leku, lecz także do substancji czynnej, określa jego wartość terapeutyczną. Aby lek recepturowy był trwały, musi być przechowywany w odpowiednich warunkach i stosowany według zaleceń. Zgodnie z danymi farmakoealnymi i literaturowymi trwałość leku recepturowego powinna być rozpatrywana w czterech różnych zakresach: chemicznym, fizycznym, mikrobiologicznym i biofarmaceutycznym. Stąd też analizując trwałość leku recepturowego, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: a) zewnętrzne (wilgotność, temperatura powietrze, światło); b) wewnętrzne (charakteryzujące składniki leku, takie jak: właściwości rozpuszczalników czy wielkość cząstek); c) rodzaj tworzywa, z którego wykonane jest opakowanie bezpośrednie leku recepturowego.

Określenie terminu przydatności do użycia leku recepturowego wymaga dogłębnej wiedzy i znajomości reakcji, jakie mogą zachodzić podczas jego przechowywania. Barwa, jednolitość i stopień rozproszenia, wygląd oraz smak powinny być zachowane podczas całego okresu stosowania leku. Temperatura przechowywania ma znaczenie w szczególności w preparatach, które ze względu na obecność składnika wrażliwego na podwyższoną temperaturę, mogą ulec rozkładowi, np. obecność roztworu witaminy A w maści czy kroplach. Na trwałość leku recepturowego ma również wpływ obecność lub brak wody w składzie leku. Dlatego przyjmując ogólne zasady, można sformułować następujące reguły, które dotyczą wszystkich leków recepturowych, w tym również leków stosowanych w praktyce otorynolaryngologicznej:

1. Maść: jeśli zawiera wodę, to czas jej przechowywania i stosowania wynosi 15 dni, jeśli nie zawiera wody – 30 dni (okres ten oczywiście uzależniony jest również o czasu trwania terapii i co do zasady wybiera się ten okres, który jest krótszy).
2. Płynne postaci leku zawierające wodę, ale bez środków konserwujących, np. roztwory: 14 dni pod warunkiem przechowywania w temperaturze: 2–8°C.
3. Krople do uszu: 24 godziny (jeśli nie zawierają środka konserwującego, a przygotowane są w opakowaniu bezpośrednim wielodawkowym). Krople przygotowane w tzw. *minimsach* (opakowaniach jednodawkowych) mogą być przechowywane dłużej pod warunkiem, że są zamknięte, jednak muszą być zużyte od razu po otwarciu opakowania jednodawkowego.
4. Krople do uszu bez zawartości wody: do 30 dni. Niektóre źródła podają nawet 6 miesięcy, ale ze względu na wielkość opakowania kropli do ucha (10 ml) i częstotliwość ich stosowania okres 6 miesięcy wydaje się niemożliwy do spełnienia przy regularnym stosowaniu leku.

W ocenie trwałości należy brać również pod uwagę sposób aplikacji leku przez pacjenta oraz częstotliwość aplikacji. Na przykład w przypadku leku recepturowego w postaci maści należy określić trwałość następujące zagadnienia: Czy pacjent przed każdym zastosowaniem leku myje ręce lub czy stosuje odpowiedni aplikator? Czy po każdym użyciu lek jest szczelnie zamykany? Czy preparat jest nakładany palcem czy nie?

Przedstawione powyżej reguły są jedynie ogólnymi zasadami, na podstawie których można wnioskować i próbować określić trwałość leku recepturowego. Określenie trwałości leku należy do zadań farmaceuty, ale znajomość powyższych zasad jest również praktyczną

wskazówką dla lekarza, ponieważ pozwala np. określić, czy przy danej częstotliwości stosowania oraz dawkowania pacjent będzie miał możliwość zrealizowania terapii do końca [3,25].

Wnioski

Leki recepturowe w praktyce otorynolaryngologicznej w schorzeniach przewodu słuchowego zewnętrznego mają szerokie zastosowanie. Obecnie dostępne metody leczenia pozostają ograniczone ze względu na fakt, że na polskim rynku farmaceutycznym istnieje niewielka liczba dostępnych gotowych preparatów, możliwych do stosowania w przewodzie słuchowym.

Piśmiennictwo

- Sznitowska M. Farmacja stosowana. Technologia postaci leku. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2017.
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Farmakopea Polska XII (FP XII 2020). Warszawa, 2020; vol. 1, 2, 3.
- Jachowicz R. Farmacja praktyczna, wyd. 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2016.
- Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka, t. 5. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2002.
- Sander R. Otitis Externa: A practical guide to treatment and prevention. *Am Fam Physician*, 2001; 63: 927–36, 941–2.
- Schaefer P, Baugh RF. Acute otitis externa: An update. *Am Fam Physician*, 2012; 86: 1055–61.
- Ito M, Takahashi H, Iino Y, Kojima H, Hashimoto S, Kamide Y i wsp. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion (OME) in children in Japan, 2015. *Auris Nasus Larynx*, 2017; 44: 501–8.
- Agius M, Pickles JM, Burch KL. A Prospective study of otitis externa. *Clin Otolaryngol*, 1992; 17(2): 150–4.
- Clark WB, Brook I, Bianki D, Thompson D.H. Microbiology of otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997; 116: 23–5.
- Jones RN, Milazzo J, Seidlin M. Ofloxacin otic solution for treatment of otitis externa in children and adults. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997; 123: 1193–1200.
- Drehobl M, Guerrero JL, Lacarte PR, Goldstein G, Mata FS, Lubner S. Comparison of efficacy and safety of Ciprofloxacin otic solution 0.2% versus Polymyxin B-Neomycin-Hydrocortisone in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 3531–42.
- Arshad M, Khan NU, Ali N, Afridi NM. Sensitivity and spectrum of bacterial isolates in infectious otitis externa. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2004; 14: 146–9.
- Manolidis S, Friedman R, Hannley M, Roland PS, Matz G, Rybak L, Stewart MG, Weber P, Owens F. Comparative efficacy of Aminoglycoside versus Fluoroquinolone topical antibiotic drops. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004; 130: S83–88.
- Hajioff D, Mackeith S. Otitis externa. *BMJ Clin Evid*, 2010, 2010, 0510.
- Kelly KE, Mohs DC. The external auditory canal. *Anatomy and physiology. Otolaryngol Clin North Am*, 1996; 29: 725–39.
- Otitis externa: What can you do about it? *Hear.com*, <https://www.hear.com/useful-knowledge/otitis-externa/> [dostęp: 15.05.2020].
- Kaushik V, Malik T, Saeed SR. Interventions for acute otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 20(1): CD004740.
- Emgård P, Hellström S. A group III steroid solution without antibiotic components: An effective cure for external otitis. *J Laryngol Otol*, 2005; 119: 342–7.
- Hajioff D, MacKeith S. Otitis externa. *BMJ Clin Evid*, 2015; 2015: 0510.
- Hassmann-Poznańska E, Dzierżanowska D, Poznańska M. Ostre rozlane zapalenie ucha zewnętrznego. *Pol Przegl Otolaryngol*, 2014; 3: 84–9.
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Farmakopea Polska XI. Warszawa; 2017.
- Janicki S, Fiebeg A, Sznitowska M. Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2019.
- Ruela ALM, Perissinato AG, Lino ME de S, Mudrik PS, Pereira GR Ruela ALM i wsp. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Braz J Pharm Sci*, 2016; 52: 527–44.
- Sznitowska M, Kalisz R. Biofarmacja. Edra Urban & Partner; 2013.
- Krówczyński L, Jachowicz R. Ćwiczenia z receptury, wyd. 7. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2000.
- Balch G, Heal C, Cervin A, Gunnarsson R. Oral corticosteroids for painful acute otitis externa (swimmer's ear): A triple-blind randomised controlled trial. *Aust J Gen Pract*, 2019; 48: 565–72.
- Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, Dolor RJ, Ganiats TG, Hannley M i wsp. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016.
- Bath AP, Rowe JR, Innes AJ. Malignant otitis externa with optic neuritis. *J Laryngol Otol*, 1998; 112: 274–77.
- Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz A. Otitis externa. *Dtsch Arztebl Int*, 2019; 116: 224–34.
- Mösges R, Schröder T, Baues CM, Şahin K. Dexamethasone phosphate in antibiotic ear drops for the treatment of acute bacterial otitis externa. *Curr Med Res*, 2008; 24: 2339–47.
- Rahman A, Rizwan S, Waycaster C, Wall GM. Pooled analysis of two clinical trials comparing the clinical outcomes of topical Ciprofloxacin/Dexamethasone otic suspension and Polymyxin B/Neomycin/Hydrocortisone otic suspension for the treatment of acute otitis externa in adults and children. *Clin Therap*, 2007; 29: 1950–6.
- van Balen FAM, Smit WM, Zuithoff NPA, Verheij TJM. Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: Randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 1201–5.

33. Wipperman J. Otitis externa – Primary care: Clinics in office practice. Elsevier, 2014, [https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543\(13\)00097-3/pdf](https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543(13)00097-3/pdf) [dostęp: 2.03.2022].
34. Wall GM, Stroman DW, Roland PS, Dohar J. Ciprofloxacin 0.3%/Dexamethasone 0.1% sterile otic suspension for the topical treatment of ear infections: A review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28: 141–4.
35. Roland PS, Pien FD, Schultz CC, Henry DC, Conroy PJ, Wall GM i wsp. Efficacy and safety of topical Ciprofloxacin/Dexamethasone versus Neomycin/Polymyxin B/Hydrocortisone for otitis externa. *Curr Med Res Opin*, 2004; 20: 1175–83.
36. Roland PS, Younis R, Wall GM. A comparison of Ciprofloxacin/Dexamethasone with Neomycin/Polymyxin/Hydrocortisone for otitis externa pain. *Adv Ther*, 2007; 24: 671–5.
37. Sood S, Strachan DR, Tsikoudas A, Stables GI. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol All Sci*, 2002; 27: 233–6.
38. Kesser BW. Assessment and management of chronic otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011; 19: 341–7.
39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. *Farmakopea Polska IX*. Warszawa; 2011, vol. I.
40. England RJ, Homer JJ, Jasser P, Wilde AD. Accuracy of patient self-medication with topical eardrops. *J Laryngol Otol*, 2000; 114: 24–5.
41. Luong A, Roland PS. Acquired external auditory canal stenosis: Assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 13: 273–6.
42. Viswanatha DB, Sumatha D, Vijayashree MS. Otomycosis in immunocompetent and immunocompromised patients: Comparative study and literature review. *Ear Nose Throat J*, 2012.