

Colleen L. Mendelsohn\*, PhD, DVM, ACVD; Craig E. Griffin\*, PhD, DVD, ACVD;  
Wayne S. Rosenkrantz\*, PhD, DVD, ACVD; Larry D. Brown\*\*, PhD, DVD, ACVD;  
Mona J. Boord\*, PhD, DVD, ACVD

\*Klinika Dermatologii Zwierzęcej; 2965 Edinger Avenue; Tustin, Kalifornia 92780; 5610 Kearny Mesa Boulevard; San Diego, Kalifornia 92111

\*\*Addison Biological Laboratory, Inc.; 507 North Cleveland Avenue, Fayette, Missouri 65248.

## Skuteczność stosowania preparatów, będących kompleksami cynku z kwasem borowym lub octowym w leczeniu zapaleniu ucha zewnętrznego powikłanego drożdżycą u psów

### Streszczenie:

Celem kontrolowanego dwu tygodniowego badania klinicznego, była ocena efektywności miejscowo działających preparatów na bazie kompleksu glukonianu cynku z aminokwasami połączonego z kwasem borowym (ZGB) lub octowym (ZGA) w porównaniu z placebo. Badanie przeprowadzone było z użyciem podwójnie ślepej próby, na psach z zapaleniem ucha zewnętrznego, u których w trakcie badań cytologicznych wykryto obecność drożdżaków. W trakcie doświadczenia do uszu zwierząt podawano placebo i preparaty na bazie kwasu borowego lub octowego oraz monitorowano liczbę komórek drożdży i stan kliniczny. **Otrzymane wyniki wskazały, że stosowanie preparatów z kwasem borowym prowadziło do znacznej redukcji drożdżaków w trakcie terapii zapalenia ucha zewnętrznego.** *J Am Anim Hosp Assoc 2005;41:12-21.*



### Wstęp

Zapalenie ucha zewnętrznego u psów to jedna z najczęstszych przyczyn konsultacji w gabinecie weterynaryjnym (15% psów).<sup>1,2</sup> Najczęstszymi przyczynami stanów zapalnych ucha zewnętrznego są: nadwrażliwość (np. atopia, alergia pokarmowa), choroby pasożytnicze i zaburzenia metaboliczne (np. pierwotne defekty rogowacenia, niedoczynność tarczycy, nadczynność kory nadnerczy).<sup>1,2</sup> Istotne są również zmiany proliferacyjne, spowodowane nadmiernym czyszczeniem uszu, stosowaniem nieodpowiednich preparatów<sup>1,2</sup> czy infekcjami ucha środkowego (*Malassezia pachydermati*), które wymagają leczenia.<sup>1,2</sup>

Terapia zapalenia zewnętrznego przewodu słuchowego u psa wymaga kontroli choroby podstawowej i długotrwałego leczenia miejscowego.<sup>1,2</sup> Większość stosowanych miejscowo preparatów stanowi połączenie kortykosteroidów i substancji przeciwbakteryjnych. Cykliczne ich stosowanie sprzyja wystąpieniu lekooporności i zwiększa ryzyko skutków ubocznych (skórnych i układowych), związanych ze stosowaniem glikokortykoidów. Dlatego w przewlekłej terapii chorób uszu zaleca się stosowanie łagodnych środków myjących i dezynfekujących. Najczęściej stosowane są: kwasy: borowy, octowy, mlekowy, jabłkowy oraz kwasy tłuszczowe, enzymy, czynniki chelatujące i minerały. **Spośród wymienionych działanie przeciwbakteryjne oraz przeciwdrożdżycowe wykazują: kwas octowy i borowy.**

Kwas octowy stosowany w stężeniach od 0,5% do 5% jest skuteczny

w leczeniu i profilaktyce zakażeń uszu drożdżakami<sup>1</sup>, ale posiada nieprzyjemny zapach i może wywoływać silne podrażnienia uszkodzonego nabłonka.<sup>5</sup> Natomiast kwas borowy charakteryzuje się podobną skutecznością w leczeniu zapalenia ucha zewnętrznego i infekcji dróg rodnych u ludzi jak antybiotyki o działaniu miejscowym<sup>6,7</sup>, mimo, iż jego mechanizm nie jest nieznanymi.<sup>7,8</sup> Sugeruje się, iż może oczyszczać warstwę lipidową nabłonka, a tym samym usuwać metabolity *Malassezia spp.* lub dezaktywować higroskopijne, neutrofilne białko, wytwarzane przez *Malassezia spp.*<sup>5,6</sup> Połączenie 0,5% kwasu borowego i 0,5% kwasu octowego wykazuje również bakteriobójcze działanie w stosunku do *Staphylococcus intermedius*.<sup>8</sup>

W czasie pisania niniejszego artykułu cynk był poddawany badaniom jedynie pod kątem wpływu na gojenie się ran i nie był składnikiem żadnego z komercyjnych preparatów. Cynk, wykazuje właściwości chelatujące, przyspiesza gojenie ran i redukuje poziom reakcji zapalnej<sup>10,11,12-14</sup>. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem glukonianu cynku wykazano dezaktywację wirusa opryszczki pospolitej oraz obniżenie ekspresji mediatorów zapalnych w przypadku kontaktowego alergicznego zapalenia skóry.<sup>19-20</sup>

Celem trwającego dwa tygodnie badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby była ocena efektywności preparatów na bazie kompleksu glukonianu cynku z aminokwasami połączonego z kwasem borowym (ZGB) lub kwasem octowym (ZGA) w leczeniu zapalenia ucha zewnętrznego u psów.

## Materiały i metody

Do badania zakwalifikowano psy, u których stwierdzono zapalenie ucha zewnętrznego, a w badaniu cytologicznym zdiagnozowano drożdżycę. Przyjęto, iż każde z chorych uszu stanowi odrębny przypadek i po ocenie stanu klinicznego uszu, losowo przydzielono je do grupy: z kwasem borowym, kwasem octowym lub kontrolnej z użyciem placebo. Uszy czyszczono środkiem myjącym na bazie wazeliny i skwalenu, a następnie dwa razy dziennie wprowadzano od 1 do 3 ml kwasu borowego, kwasu octowego lub placebo. W dniu siódmym i czternastym oceniano stan każdego z uszu. Zarówno lekarze, jak i właściciele zwierząt nie znali rodzaju aplikowanego roztworu, aż do momentu zakończenia badania.

Wszystkie stosowane w doświadczeniu płyny oparte były na dejonizowanej wodzie, metyloparabenie (500 ppm), propyloparabenie (100 ppm) oraz glikolu propylenowym w stężeniu 1% (roztwór placebo). Roztwór cynku zawierał dodatkowo: glukonian cynku, L-lizynę, taurynę oraz albo 1% kwas octowy albo 1% kwas borowy. Oba roztwory (ZGB i ZGA) zostały przygotowane w Addison Biological Laboratory, INC., przy czym roztwór kwasu borowego jest obecnie dostępny w sprzedaży. Za pomocą kalibrowanego przenośnego pH-metru dokonano pomiarów pH wszystkich trzech badanych roztworów (pH ZGA i ZGB = 4,5 a placebo: 4,93).

Liczbę drożdży w zakażonych uszach (po ich przemyciu) liczono w dniach: 0, 7 i 14. Średnia liczba drożdży  $\leq 3$  organizmy w polu widzenia uznana została za stan normalny i przypisano jej wartość 0. Średniej liczbie drożdży od 3,1 do 8 - przypisano wartość 1; od 8,1 do 14 - wartość 2, a  $\geq 15$  - wartość 3.<sup>21</sup>

W celu dokonania punktacji klinicznej, każde ucho podzielono na dwa obszary: małżowinę ucha oraz kanał słuchowy. Obie części ucha oceniano pod kątem występowania/braku: rumienia, wysięku lub zwężenia i przydzielano odpowiednio punkty: 0-3 odpowiadające odpowiednio: żadnym zmianom i zmianom o charakterze łagodnym, średnim i ciężkim. Następnie podsumowano punkty dla tych trzech parametrów przy czym najwyższa możliwa suma punktów klinicznych wynosiła 9 dla każdego obszaru ucha.

## Wyniki

W badaniu uczestniczyło 21 psów dorosłych, różnych ras i wielkości w wieku od 1,5-10 lat, średnio: 4,3 lata. U czternastu stwierdzono obustronne zapalenie ucha, a u siedmiu – jednostronne; co na podstawie kryteriów klasyfikacji do badania dało łącznie 35 przypadków zapalenia uszu. U dwunastu psów czynnikiem etiologicznym było atopowe zapalenie skóry, przy czym dziesięć z nich było w trakcie immunoterapii. U pozostałych dwóch stwierdzono łagodne objawy alergii, występującej sezonowo i nieleczonej. U jednego psa zdiagnozowano zarówno atopię, jak i alergię pokarmową (pies ten był w trakcie immunoterapii i otrzymywał dietę eliminacyjną). U jednego psa stwierdzono pierwotny idiopatyczny łożotok. U trzech psów zdiagnozowano przewlekłe nawracające zapalenie ucha zewnętrznego o nieustalonej etiologii, a u czterech nie stwierdzono żadnej choroby skóry czy uszu.

### Grupa kontrolna

W przypadku dziesięciorga uszu (nr od 1 do 10) zastosowano roztwór placebo. Średnią punktacją dotyczącą obecności drożdży oraz stanu klinicznego uszu podano odpowiednio w tabeli 1 i 2.

### Glukonian cynku w grupie leczonej kwasem octowym

W grupie ZGA znajdowało się trzynaścioro uszu (nr od 11 do 23). Średnią punktacją związaną z obecnością drożdży oraz stanu klinicznego uszu podano odpowiednio w tabeli 3 i 4.

W przypadku stosowania powyższego preparatu wszyscy właściciele ocenili zapach preparatu jako nieprzyjemny i określili go jako podobny do octu. W trzech przypadkach, przez cały okres badania występował uogólniony świąd.

### Glukonian cynku w grupie leczonej kwasem borowym

W grupie ZGB znajdowało się dwanaścioro uszu (nr od 24 do 35). Średnią punktacją związaną z obecnością drożdży oraz stanu klinicznego uszu podano odpowiednio w tabeli 5 i 6. Żadnego osobnika nie wycofano z badania, a dyskomfort po zastosowaniu preparatu odnotowano u jednego psa.

### Analiza statystyczna

Wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z wykorzystaniem dostępnego komercyjnego oprogramowa-

nia statystycznego. W dniu 0 nie było żadnych istotnych różnic pomiędzy grupami. **W grupie leczonej ZGB odnotowano znaczący spadek w punktacji dotyczącej obecności drożdżaków po 2 tygodniach leczenia ( $P \leq 0,00002$ ), podobnie jak w grupie leczonej ZGA ( $P \leq 0,013$ ).** W grupie kontrolnej punktacja nie uległa istotnej zmianie.

Porównując rezultaty między grupami, zmiany w punktacji dotyczącej obecności organizmów drożdży przy zastosowaniu kwasu borowego były znacząco lepsze w czternastym dniu leczenia, niż w przypadku kwasu octowego ( $P \leq 0,034$ ), lecz statystycznie mniejsze, niż przy zastosowaniu placebo ( $P \leq 0,085$ ) (ryc.3). W czternastym dniu wyniki punktacji dotyczącej obecności organizmów drożdży nie były istotnie różne od siebie dla grupy kontrolnej i grupy leczonej ZGA. W grupie leczonej ZGB w 14 dniu stwierdzono obniżenie punktacji klinicznej uszu w porównaniu z dniem 0, wynik nie był statystycznie istotny. Porównania statystyczne (dwu- i trójstronna analiza wariancji ANOVA) dla wszystkich innych punktacji klinicznych dotyczących obecności organizmów drożdży, ucha zewnętrznego i zewnętrznego przewodu słuchowego w obrębie grup i pomiędzy nimi nie były istotne statystycznie ( $P \leq 0,05$ ).

## Dyskusja

**Kwas borowy oraz octowy okazały się skuteczne w leczeniu zakażeń drożdżakami.** Niemniej jednak zastosowanie ZGA nie wyeliminowało, ani nie zredukowało liczby drożdżaków w porównaniu z placebo. **Natomiast zastosowanie kwasu borowego spowodowało znaczące obniżenie ich ilości.** Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stopniu ciężkości stanu zapalnego uszu pomiędzy grupami. Wynik ten może wskazywać na przewlekły stan zapalny, spowodowany atopowym zapaleniem skóry, co potwierdza także badanie małżowiny usznej, która nie została poddana leczeniu (rumień się utrzymywał), w porównaniu do poddanego leczeniu przewodu słuchowego.

Pomimo, iż kwas octowy okazał się skutecznym środkiem, to dyskomfort i stan zapalny wywołany jego aplikacją przyczyniły się do pogorszenia stanu ucha, a 13 właścicieli psów z grupy ZGA stwierdziło dyskomfort związany z aplikacją kropli. Natomiast w grupie kwasu borowego, tylko w przypadku jednego z dwunastu uszu zaobserwowano nieznaczną bolesność po jego podaniu.

Poprawa stanu uszu w grupie kontrolnej psów w 7 dniu była interesującym odkryciem i mogła być związana z regularnym czyszczeniem uszu/lub obniżonym pH placebo.

W przeciwieństwie do grup ZGB i ZGA, w grupie kontrolnej w niektórych przypadkach stwierdzono zwiększone namnażania się bakterii. Być może jest to wynik związany ze wzrostem wilgotności oraz braku stosowania środka przeciwbakteryjnego.<sup>1</sup>

W trakcie badań klinicznych u ludzi, mających na celu ocenę efektywności miejscowo stosowanego cynku w leczeniu odleżyn i stopy cukrzycowej u diabetyków, czas jego stosowania wynosił od 6 do 12 tygodni.<sup>11, 12, 14</sup> Możliwe, że dwu tygodniowy okres terapii miejscowej w niniejszym badaniu, nie jest wystarczająco długi, aby spowodować lub zaobserwować poprawę stanu klinicznego w przypadku zapaleń ucha zewnętrznego. Innym możliwym wyjaśnieniem jest mały rozmiar próby badawczej, który nie wyrównuje subiektywnych różnic w punktacji, pomiędzy badającymi. Nie można również wykluczyć potencjalnego wpływu obecności zapalenia ucha środkowego.<sup>22</sup>

## Wnioski

**Wyniki przeprowadzonego badania potwierdzają skuteczność zastosowanego kompleksu glukonianu cynku z aminokwasem w kwasie borowym w leczeniu zapalenia ucha zewnętrznego u psów. Jego zastosowanie zredukowało stan zapalny w obrębie przewodu słuchowego, co stanowi kluczowy element regeneracji nabłonka. Istnieje jednak konieczność prowadzenia dalszych badań (ocena liczby bakterii, odpowiedzi zapalnej oraz wpływu miejscowo stosowanych kortykosteroidów o niskiej sile działania na stan zapalny) potwierdzających skuteczność stosowania kwasu borowego.**

## Tabele i ryciny

Tab. 1. Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji ilości drożdżaków dla 10 psów z grupy kontrolnej

	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	1,6 ± 0,84	1,1 ± 1,37	1,1 ± 1,37
Średnia ± Błąd standardowy średniej	1,6 ± 0,27	1,1 ± 0,43	1,1 ± 0,43

Tab. 2 Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji klinicznej dla 10 psów z grupy kontrolnej

	ucho zewnętrzne			przewód słuchowy		
	dzień 0	dzień 7	dzień 14	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	4,5 ± 2,37	3,5 ± 3,06	2,5 ± 3,31	5,0 ± 2,21	3,6 ± 2,76	3,2 ± 2,78
Średnia ± Błąd standardowy średniej	4,5 ± 0,75	3,4 ± 0,97	2,5 ± 1,05	5,0 ± 0,70	3,6 ± 0,87	3,2 ± 0,88

Tab. 3. Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji ilości drożdżaków dla 13 psów z grupy leczonej glukonianem cynku w kwasie octowym

	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	2,4 ± 0,87	1,3 ± 1,32	1,2 ± 1,30
Średnia ± Błąd standardowy średniej	2,4 ± 0,24	1,3 ± 0,36	1,2 ± 0,36

Tab. 4. Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji klinicznej dla 13 psów z grupy leczonej glukonianem cynku w kwasie octowym

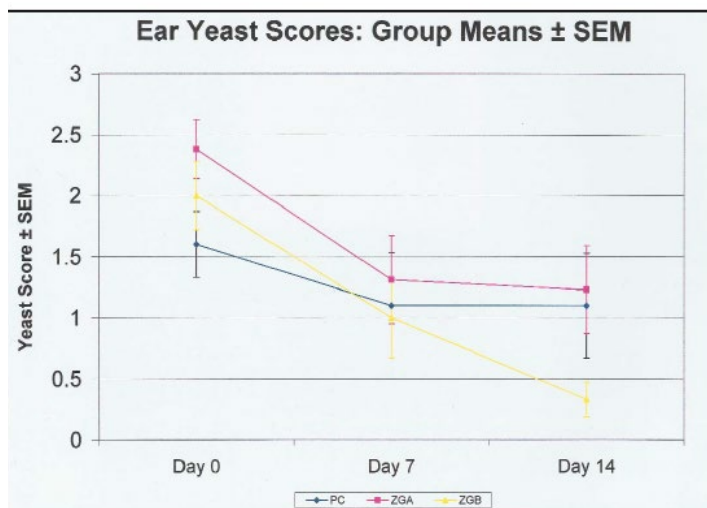
	ucho zewnętrzne			przewód słuchowy		
	dzień 0	dzień 7	dzień 14	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	4,2 ± 3,14	2,5 ± 2,18	3,0 ± 2,65	5,2 ± 2,23	4,5 ± 1,94	4,1 ± 2,81
Średnia ± Błąd standardowy średniej	4,2 ± 0,87	2,5 ± 0,61	3,0 ± 0,73	5,2 ± 0,62	4,5 ± 0,54	4,1 ± 0,78

Tab. 5. Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji ilości drożdżaków dla 12 psów z grupy leczonej glukonianem cynku w kwasie borowym

	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	2,0 ± 0,95	1,0 ± 1,13	0,3 ± 0,49
Średnia ± Błąd standardowy średniej	2,0 ± 0,28	1,0 ± 0,33	0,3 ± 0,14

Tab. 6. Średnie, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy średniej w punktacji klinicznej dla 12 psów z grupy leczonej glukonianem cynku w kwasie borowym

	ucho zewnętrzne			przewód słuchowy		
	dzień 0	dzień 7	dzień 14	dzień 0	dzień 7	dzień 14
Średnia ± Odchylenie standardowe	2,8 ± 2,37	1,3 ± 1,15	1,8 ± 1,90	3,6 ± 1,62	2,0 ± 1,13	2,7 ± 2,06
Średnia ± Błąd standardowy średniej	2,8 ± 0,68	1,3 ± 0,33	1,8 ± 0,55	3,6 ± 0,47	2,0 ± 0,33	2,7 ± 0,59



Ryc.3 – Punktacja kliniczna dotycząca obecności organizmów drożdży w trzech punktach w czasie.

SEM=Standardowy błąd średniej; PC=Grupa kontrolna z placebo; ZGA=Grupa leczona preparatem z glukonianem cynku z kwasem octowym; ZGB=Grupa leczona preparatem z glukonianem cynku z kwasem borowym

Day-Dzień; Yeast score-Punktacja dotycząca obecności organizmów drożdży.

Ear yeast score- Punktacja dotycząca obecności organizmów drożdży w uchu.

## Piśmiennictwo:

1. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Diseases of eyelids, claws, anal sacs and ears. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1203-1232.
2. White PD. Medical management of chronic otitis in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 1999;21:716-728.
3. Aminifardmehrn N. The management of chronic suppurative otitis media with acid media solution. Am J Otol 1996;17:24-25.
4. Matousek JL, Campbell KL, Kakoma I. The effects of four acidifying sprays, vinegar, and water on canine cutaneous pH levels. J Am Anim Hosp Assoc 2003;39:29-33.
5. Merchant SR. Medically managing chronic otitis externa and media. Vet Med 1997;92:518-534.
6. Slack RW. A study of three preparations in the treatment of otitis externa. J Laryngol Otol 1987;101:533-535.
7. Swate T, Weed J. Boric acid treatment of vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 1974;43:893-895.
8. Bensen CE. Susceptibility of selected otitis externa pathogens to individual and mixtures of acetic and boric acids. Proc Annu Am Acad Vet Derm/Am Coll Vet Derm 1998;14:121.
9. Agren MS. Studies on zinc in wound healing. Acta Derm Venereol Suppl 1990;154:1-36.
10. McCarthy TJ, Zeelie JJ, Krause DJ. The antimicrobial action of zinc ion/antioxidant combinations. J Clin Pharm Ther 1992;17:51-54.
11. Stromberg HE, Agren MS. Topical zinc oxide treatment improves arterial and venous leg ulcers. Br J Dermatol 1984;111:461-468.
12. Agren MS, Chvapil M, Franzen L. Enhancement of re-epithelialization with topical zinc oxide in porcine partial-thickness wounds. J Surg Res 1999;50:101-105.
13. Kietzman M. Improvement and retardation of wound healing: effects of pharmacological agents in laboratory animal studies. Vet Derm 1999;10:83-88.
14. Agren MS, Stromberg HE. Topical treatment of pressure ulcers. A randomized comparative trial of Varidase and zinc oxide. Scand J Plast Reconstr Surg 1985;19:97-100.
15. Wetter L, Agren MS, Hallsman G, et al. Effects of zinc oxide in an occlusive, adhesive dressing on granulation tissue formation. Scand J Plast Reconstr Surg 1986;20:165-172.
16. McElroy BH, Miller SP. Effectiveness of zinc gluconate glycine lozenges (Cold-eze) against the common cold in school-aged subjects: a retrospective chart review. Am J Ther 2002;9:472-475.
17. Turner RB, Cetnarowski WE. Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds. Clin Infect Dis 2000;31:1202-1208.
18. Marshall S. Zinc gluconate and the common cold. Review of randomized controlled trials. Can Fam Physician 1998;44:1037-1042.
19. Arens M, Travis S. Zinc salts inactivate clinical isolates of herpes simplex virus in vitro. J Clin Microbiol 2000;38:1758-1762.
20. Sainte-Marie I, Jumbou O, Tenaud I, et al. Comparative study of the in vitro inflammatory activity of three nickel salts on keratinocytes. Acta Derm Venereol 1998;78:169-172.
21. Ginel PJ, Lucena R, Rodriguez JC, et al. A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats. Vet Derm 2002;13:151-156.
22. Cole LK, Kowchka KW, Kowalski JJ, et al. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. J Am Vet Med Assoc 1998;212:534-538.
23. Sheiner LB, Rubin DB. Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials. Clin Pharmacol Ther 1995;57(1):6-15.
24. Sheiner LB. Is intent-to-treat analysis always (ever) enough? Brit J Clin Pharmacol 2000;54:203-211.
25. Olivry T, Dunston SM, Riviere C, et al. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumor necrosis factor-alpha. Vet Derm 2003;14:37-46.



# Poznaj linię produktów MAXI / GUARD



Skutecznie działający preparat zalecany do higieny jamy ustnej zwierzęcia.



Skuteczny naturalny środek przeciwzapalny, wspomagający gojenie powierzchniowych ran, otarć oraz innych zmian skórnych.



Skuteczny środek wspomagający leczenie zakażeń zewnętrznego przewodu słuchowego wywołanych przez grzyby *Malassezia*.



Skuteczny preparat do codziennej higieny jamy ustnej, charakteryzujący się wysoką akceptowalnością u zwierząt.



Właściciel marki Vetfood:



[www.regis.pl](http://www.regis.pl)

Dystrybutor marek Vetfood Professional i Vet4Pet:



[www.recovet.pl](http://www.recovet.pl)

[www.vetfood.pl](http://www.vetfood.pl)