

lek. Paulina Szczepanik-Kułak  
prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska

## Farmakokinetyka i właściwości przeciwdrobnoustrojowe kwasu fusydowego a schematy stosowania jego preparatów złożonych

**Kwas fusydowy (KF) to znany od początku lat 60. XX wieku antybiotyk naturalnego pochodzenia. Został po raz pierwszy wyizolowany z pożywki fermentacyjnej grzybów z gatunku *Fusidium coccineum* przez Godtfredsen i wsp.<sup>[1]</sup>. Od tego czasu rozpoczęły się intensywne badania nad jego właściwościami. W 1962 roku grupa badaczy poznała jego dokładną budowę chemiczną za pomocą miareczkowania elektrometrycznego.**

Wykazano, że jest to związek o budowie steroidowej, jednak nie posiadający właściwości charakterystycznych dla tych substancji. Wśród pozostałych cech, odróżniających kwas fusydowy od innych leków przeciwbakteryjnych, wyróżnia się znacznie trudniejsze procesy izolacji i oczyszczania substancji, wymagającej ekstrakcji z grzybni. W przypadku większości antybiotyków, ulegają one bezpośredniemu wydzielaniu do podłoża, z którego są uzyskiwane. Ponadto związki te przeważnie wytwarzają grzyby z rodzaju *Streptomyces spp.* W przeszłości przeprowadzono wiele prób odkrycia pochodnej kwasu fusydowego, o lepszym profilu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym,

w wyniku czego stworzono mnóstwo półsyntetycznych analogów. Okazało się jednak, że żaden z nich nie wykazuje większej aktywności w porównaniu do związku oryginalnego, który pomimo wielu lat obecności na rynku medycznym cieszy się niezaprzeczną popularnością<sup>[2,3]</sup>. Szerokie zastosowanie KF w ambulatoryjnym leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry, szczególnie o etiologii gronkowcowej, wynika z niskiego odsetka oporności drobnoustrojów na lek i z dużej częstości występowania infekcji, z których większość nie wymaga hospitalizacji. Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych roczny wskaźnik wizyt w poradniach z tego powodu wyniósł 400/10 000<sup>[4]</sup>.

## Charakterystyka i mechanizm działania kwasu fusydowego

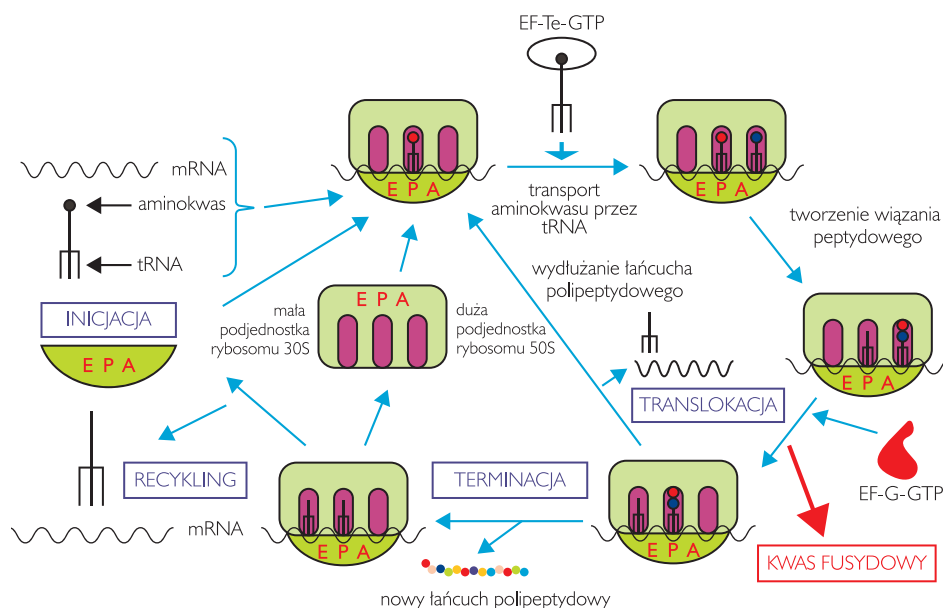
Kwas fusydowy, najbardziej znany antybiotyk z grupy fusydanów, ma pochodzenie naturalne i można go wyizolować z gatunków wielu drożdży, takich jak *Acremonium fusidioides*, *Calcarisporium arbuscula*, *Cephalosporium lamellaecula*, *Mucor ramannius* lub *Epidermophyton floccosum*<sup>[5]</sup>. Pod względem chemicznym ma charakter słabego kwasu, o stałej dysocjacji równej 5.7, który w większości ulega jonizacji w obrębie osocza i tkanek przy wartości pH wynoszącej 7.4. Ma postać białego proszku, nieznacznie higroskopijnego, nierozpuszczalnego w wodzie, eterze lub heksanie, natomiast z łatwością solubilizującego w wysokostężonym alkoholu etylowym, acetonie i chloroformie<sup>[6]</sup>. Obecnie istnieje kilka postaci farmakologicznych kwasu fusydowego: w formie tabletek lub zawiesiny doustnej, dożyłnej oraz miejscowej – w maści lub kremie<sup>[7]</sup>. Co ciekawe, lek jest dostępny w wielu krajach europejskich, Kanadzie lub Brazylii, natomiast nie doczekał się jeszcze rejestracji przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA)<sup>[8]</sup>.

Kwas fusydowy, zastosowany miejscowo, charakteryzuje się świetnym wchłanianiem zarówno w obrębie zdrowej, nienaruszonej skóry, jak i zmienionej zapalnie lub uszkodzonej, na przykład na skutek oparzeń<sup>[9]</sup>. Jego zdolność do penetracji do skóry w stanie zapalnym jest porównywana do miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych<sup>[10]</sup>. Z kolei wchłanianie do skóry zdrowej wiąże się ze znacznie wyższymi lokalnymi stężeniami leku, niż ma to miejsce po podaniu ogólnym<sup>[11]</sup>. Można wykazać jego obecność na poziomie wszystkich warstw skóry w przeciwieństwie do innych, powszechnie stosowanych preparatów bakteriobójczych, jak gentamycyna lub mupirocyna, co wynika z właściwości lipo- i hydrofilo-

wych<sup>[12, 13]</sup>. Antybiotyk w formie doustnej lub dożyłnej aż w 95-97% w sposób odwracalny wiąże się z białkami osocza, zwłaszcza albuminami. Jego biodostępność po podaniu drogą przewodu pokarmowego ocenia się na 90%, a okres półtrwania w surowicy na 10-14 godzin<sup>[7]</sup>. Lek ulega szerokiej dystrybucji do wielu narządów i tkanek, w tym kostnej, tłuszczowej oraz nerek, serca, spojówek, gruczołu krokowego, a nawet płynu stawowego<sup>[14]</sup>. Ponadto wykazano wysokie śródkomórkowe stężenia KF w makrofagach, co sprzyja leczeniu infekcji wywołanych przez gronkowce oraz sugeruje odwracalne wiązanie leku z białkami surowicy. Następnie jest wydalany drogą przewodu pokarmowego razem z żółcią<sup>[15]</sup>.

Głównym działaniem kwasu fusydowego jest wywołanie efektu bakteriostatycznego<sup>[12]</sup>. Wykazano, że w wyższych stężeniach istnieje także możliwość uzyskania działania bakteriobójczego<sup>[16]</sup>. Głównym miejscem efektorowym antybiotyku jest rybosom, będący kompleksem białek i kwasów nukleinowych, zaangażowany w produkcję białek w procesie translacji. Pod tym względem KF wykazuje podobieństwo do innych leków, takich jak makrolidy, tetracykliny lub aminoglikozydy. Jednakże pełni on funkcję specyficznego inhibitora czynnika elongacyjnego, EF-G, niezbędnego w procesie translokacji, polegającym na przesunięciu powstającego łańcucha aminokwasowego z miejsca A (akceptorowego) do miejsca P (Ryc. 1)<sup>[17]</sup>. Ponadto kwas fusydowy wykazuje zdolność do interakcji z czynnikiem odzyskującym rybosomu (ang. *ribosome release factor*, RFF), co prowadzi do braku dysocjacji rybosomu na dwie podjednostki, w wyniku czego nie mogą one zostać ponownie wykorzystane do procesu biosyntezy białek<sup>[18]</sup>. Ostatecznie zahamowanie procesu translokacji prowadzi do zaburzenia syntezy ściany komórkowej bakterii. Warto zaznaczyć, że kwas fusydowy charakteryzuje specyficzność działania,

aesthetica



Ryc. 1. Mechanizm działania kwasu fusydowego. Widoczne zahamowanie procesu translokacji przez KF, prowadzące do zaburzenia budowy ściany komórki bakteryjnej.

ponieważ procesy translacji oraz budowa EF-G w komórkach bakteryjnych mają znacznie mniej skomplikowany charakter niż w komórkach ludzkich<sup>[3]</sup>.

### Właściwości przeciwdrobnoustrojowe kwasu fusydowego

#### Spektrum działania

Początkowo kwas fusydowy uznawany był za antybiotyk o dużej sile i wąskim spektrum działania, ukierunkowanym na bakterie Gram dodatnie, zwłaszcza z rodziny gronkowców<sup>[19]</sup>. Wykorzystywano go z powodzeniem w leczeniu infekcji skóry, a także kości i stawów.

Parametrem charakteryzującym siłę działania leków bakteriobójczych i bakteriostatycznych jest minimalne stężenie hamujące (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC), wyrażane najczęściej w mg/l. Jest to określona najniższa wartość w serii kolejnych rozcieńczeń antybiotyku, w których nieuzbrojo-

nym okiem nie stwierdza się jeszcze wzrostu bakterii. W praktyce częściej wykorzystuje się pojęcia MIC50 i MIC90, oznaczające zahamowanie wzrostu drobnoustrojów odpowiednio w 50 i 90%<sup>[22]</sup>. W tabeli I przedstawiono wartości MIC90 dla KF wobec patogenów wykazujących na niego wrażliwość *in vitro*<sup>[3]</sup>.

Warto podkreślić skuteczność kwasu fusydowego wobec paciorkowców. Pomimo wykazanej *in vitro* średniej aktywności leku w hamowaniu wzrostu tych drobnoustrojów, obserwuje się dobry efekt kliniczny (porównanie MIC90 dla *S. pyogenes* równe 4 mg/l; w przypadku *S. aureus* – 0,25 mg/l). Istnieją dowody na działanie bakteriobójcze KF na szczepy paciorkowców, jednak jest to zjawisko wymagające dalszych badań<sup>[23,24]</sup>. Z uwagi na duży rozmiar cząsteczki kwasu fusydowego i jego właściwości lipofilowe, jest utrudniony przezłonowy transport leku do bakterii Gram ujemnych, z wyjątkiem szczepów *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*<sup>[25]</sup>. Wykazano jednak, że skojarze-

Tab. 1. Wrażliwość drobnoustrojów *in vitro* na kwas fusydowy.

| PATOGEN                                                | MIC <sub>90</sub> (mg/l) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>                           | 0,25                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> metycylinooporny (MRSA)   | 0,25                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> metycylinowrażliwy (MSSA) | 0,25                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> koagulazoujemny           | 0,25                     |
| Enterokoki                                             | 4                        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                          | 8                        |
| <i>Propionibacterium acnes</i>                         | 1                        |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                           | 1                        |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                           | 0,5                      |
| <i>Clostridium difficile</i>                           | 2                        |

nie KF z kolistyną prowadzi do uzyskania działania synergistycznego obu leków w zwalczaniu infekcji wywołanych *Acinetobacter baumannii*. Połączenie to zapobiegało także rozwojowi oporności na zastosowane antybiotyki<sup>[26]</sup>. Ponadto Pfaller i wsp. zwrócili uwagę na aktywność kwasu fusydowego wobec szczepów wielolekoopornych, w przeciwieństwie do innych leków o szerokim spektrum działania, takich jak linezolid lub daptomycyna<sup>[27]</sup>.

Oporność

Pierwsze wzmianki o występowaniu oporności drobnoustrojów na kwas fusydowy *in vitro* pojawiły się w 1984 roku. Warto podkreślić, że z biegiem lat odnotowuje się stałe, niskie ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej na lek, pomimo jego szerokiego stosowania. Ponadto nie opisano dotąd przypadków oporności krzyżowej z innymi antybiotykami, powszechnie wykorzystywanymi w leczeniu, takich jak β-laktamy, aminoglikozydy lub makrolidy. Być może wynika to z unikalnej budowy kwasu fusydowego i jego odmiennych właściwości chemicznych<sup>[3]</sup>. Wykazano, że istnieje kilka mechanizmów odpowiadających za nieskuteczność leku wobec patogenów. Po pierwsze, może ona

wynikać z mutacji genów (*fusA*) kodujących czynnik elongacyjny, EF-G. Ponadto ekspresja genów *fusB*, *fusC* i *fusD* może skutkować pojawieniem się białek cytoplazmatycznych, których zadaniem jest osłanianie miejsca docelowego dla antybiotyku. Istnieją także doniesienia o występującej z niewielką częstotliwością mutacji genu *fusE*, związanej z zaburzeniem powstawania białek rybosomalnych<sup>[28]</sup>. Obecnie mutacja genu *fusB* uznawana jest za dominujący podtyp w krajach europejskich<sup>[29]</sup>. Warto podkreślić, że w przypadku szczepów MSSA i MRSA stwierdzono, że występowanie mutacji zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki leku, począwszy od dozy terapeutycznej<sup>[30]</sup>. Natomiast jak dotąd nie wykazano braku podatności *Streptococcus pyogenes* na działanie kwasu fusydowego, pomimo jego słabszego efektu *in vitro* w porównaniu do bakterii gronkowcowych. Być może paciorkowce nie mają zdolności do mutacji genów lub ich czynnik EF-G uległ tyłu zmianom genetycznym, że stał się mniej wrażliwy na kolejne, prowadzące do rozwoju oporności na antybiotyki<sup>[31]</sup>. W przypadku miejscowo aplikowanej formy kwasu fusydowego, brak wrażliwości bakterii na zastosowany lek wynika z wysokiej częstości zachodzących mutacji spontanicznych<sup>[32]</sup>.

Zastosowanie kwasu fusydowego, terapie łączone

Kwas fusydowy od wielu lat z powodzeniem jest stosowany w leczeniu infekcji bakteryjnych, najczęściej o etiologii gronkowcowej i paciorkowcowej<sup>[10]</sup> (Tab. 2).

Przewaga terapii skojarzonej w formie miejscowej związana jest z działaniem leków ograniczonym do ogniska chorobowego, w którym stężenie preparatów jest najwyższe, zapewniające skuteczny efekt przeciwbakteryjny, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Ponadto zastosowane leki posiadają wąskie spektrum działania, co wpływa na

ograniczenie ryzyka rozwoju oporności patogenów<sup>[11]</sup>. Istotna jest współpraca pacjenta, który chętniej aplikuje na zmiany chorobowe preparat wieloskładnikowy, niż każdą z substancji aktywnych z osobna.

Początkowo terapią skojarzoną z kwasem fusydowym była próba leczenia z rifampiciną, które łącznie stosowano w przypadkach przewlekłego zapalenia stawów i kości<sup>[33]</sup>. Należy podkreślić, że są to infekcje, w przebiegu których za ograniczoną skuteczność antybiotykoterapii odpowiada rozwijająca się bakteryjny biofilm<sup>[34]</sup>. Ciekawych spostrzeżeń dostarczyło badanie Siala i wsp., które dotyczyło porównania aktywności KF w monoterapii oraz w skojarzeniu ze znanymi lekami przeciwgronkowcowymi. Wówczas wykazano, że dołączenie kwasu fusydowego do daptomycyny, wankomycyny lub linezolidu może nasilać działanie przeciwbakteryjne leków, co potwierdziły obserwacje *in vitro*<sup>[35]</sup>.

**Kwas fusydowy i betametazon w formie emulsji lipidowej w leczeniu atopowego zapalenia skóry**

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest obecnie najczęściej występującą chorobą zapalną skóry. Ma charakter przewlekły, nawrotowy i charakteryzuje się obecnością wypryskowych zmian skórnych o typowej lokalizacji, którym towarzyszy nasilony świąd. W patogenezie AZS wymienia się czynniki genetyczne, epigenetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Defekt bariery naskórkowej oraz zmniejszona produkcja peptydów przeciwbakteryjnych w obrębie naskórka chorych na AZS, w tym  $\beta$ -defensyny i ludzkiej katelicyny, wpływają na zwiększoną podatność pacjentów z rozpoznaniem AZS na zakażenia bakteryjne i wirusowe<sup>[36]</sup>. Wyżej wymienione zjawiska prowadzą do rozwoju zaburzeń prawidłowej mikroflory skóry, zarówno jakościowych, jak i ilościowych. Wśród patogenów często izolowanych

**Tab. 2.** Przykłady chorób skóry, w leczeniu których kwas fusydowy wykazuje skuteczność.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| Liszajec zakaźny                                   |
| Zapalenie mieszków włosowych (Ryc. 2)              |
| Figówka                                            |
| Ostra zanokcica                                    |
| Łupież rumieniowy                                  |
| Zakażone rany                                      |
| Oparzenia                                          |
| Zapalenie skóry z nadkażeniem bakteryjnym (Ryc. 3) |
| Wyprysk z nadkażeniem bakteryjnym (Ryc. 4)         |

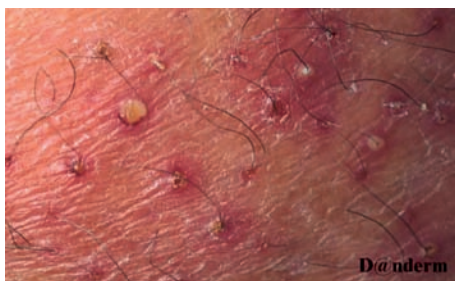
ze skóry osób, u których doszło do zaostrzenia w przebiegu choroby, wymienia się *Staphylococcus aureus* i *epidermidis*<sup>[37]</sup>.

Od lat 50. XX wieku glikokortykosterydy miejscowe w połączeniu z emolientami stanowiły podstawę leczenia łagodnych i umiarkowanych postaci AZS, a także były terapią wspomagającą u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, którzy wymagali podawania leków systemowych. Ich działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe wiąże się z uzyskaniem szybkiej poprawy klinicznej<sup>[38,39]</sup>. Jednakże w związku z remisyjno-nawrotowym charakterem choroby, ich stosowanie często bywa nadużywane, co może prowadzić do poważnych powikłań. Obecnie wśród pacjentów i ich rodziców coraz powszechniejsza staje się fobia sterydowa, która znacznie pogarsza współpracę w trakcie leczenia. Jest to zjawisko wymagające szczególnej uwagi i podjęcia działania<sup>[40]</sup>.

Walerianian betametazonu należy do grupy glikokortykosteroidów o silnym działaniu przeciwzapalnym, immunosupresyjnym i przeciwalergicznym, które wynikają ze zdolności leku do hamowania uwalniania licznych mediatorów reakcji zapalnej i alergicznej. Ponadto wykazuje on wpływ na procesy fagocytozy i migracji leukocytów. Jest przeznaczony do leczenia ognisk zapalnych i chorób skóry przebiegających ze świądem, takich jak zmiany wypryskowe lub łuszczyco-

we, u osób powyżej 1 roku życia<sup>[41]</sup>. Czas stosowania leku nie powinien przekraczać czterech tygodni z uwagi na liczne, możliwe powikłania obejmujące między innymi rozwój ognisk atroficznych, teleangiektazji, rozstępów skórnych lub zmian trądzikopodobnych<sup>[42, 43]</sup>.

Dostępne są liczne badania na temat skuteczności KF i betametazonu, stosowanych łącznie w leczeniu wyprysku z obecnym nadkażeniem bakteryjnym. Dostępność obu substancji w formie emulsji lipidowej zapewnia efekt przeciwbakteryjny i przeciwzapalny oraz przywrócenie prawidłowego nawilżenia skóry<sup>[44]</sup>. W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym wśród 629 pacjentów z AZS porównywano efekt terapeutyczny i bezpieczeństwo dwutygodniowych terapii łączonych: kwasu fusydowego i betametazonu w postaci kremu lipidowego i w standardowej formułacji (kremie) oraz podłoża w monoterapii. Wykazano podobną, wysoką skuteczność obu skojarzonych form leczenia oraz dobry stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Nieco lepszą jakość kosmetyczną odnotowano dla kremu lipidowego. W podsumowaniu zwrócono uwagę na wielokierunkowe działanie substancji aktywnych połączonych w emulsji lipidowej, z uwzględnieniem efektu nawilżania okolic zmienionych chorobowo, wykazujących nadmierną suchość. Ponadto potwierdzono, że dwutygodniowa terapia łączona jest bezpieczna i nie wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności drobnoustrojów na zastosowane leki<sup>[45]</sup>.



**Ryc. 2.** Zapalenie mieszków włosowych.  
Źródło: <http://www.danderm.dk/atlas/8-24.html>

Podkreśla się, że za zadowolenie pacjentów z leczenia i chęć do jego stosowania odpowiadają dobre właściwości kosmetyczne preparatu<sup>[10]</sup>. Najważniejszym czynnikiem determinującym jest podłoże, w tym przypadku wzbogacony w lipidy krem, który pełni funkcję emolientu, co dla osób z atopowym zapaleniem skóry lub suchością skóry stanowi dużą wygodę, gdyż terapia emolientami stanowi ich podstawowy element pielęgnacji<sup>[13]</sup>. Wykazano, że w wielu przypadkach aplikacja na skórę jedynie podłoża może prowadzić do poprawy stanu klinicznego i złagodzenia dolegliwości, takich jak świąd. Ponadto służy ono lepszej penetracji substancji aktywnej przez warstwę korneocytów. Idealne podłoże powinno nie tylko zapewnić stałe wartości stężeń leków i ich właściwą dystrybucję przez określony czas, ale także charakteryzować się doskonałymi cechami kosmetycznymi, co pozytywnie wpływa na współpracę chorych<sup>[46]</sup>.

### Działania niepożądane

Wprowadzenie kwasu fusydowego na rynek medyczny nie wiązało się z dokładną analizą jego możliwych działań niepożądanych i ryzyka toksyczności<sup>[47]</sup>. Obecnie potwierdzono, że jest to lek bezpieczny, o wysokim profilu bezpieczeństwa, ponieważ większość powikłań ma charakter łagodny i ustępujący. Ponadto nie wykazuje on potencjału uczulającego i nie wiąże się z wysokim ryzykiem kon-



**Ryc. 3.** Widoczne miodowóżółte strupy, świadczące o nadkażeniu bakteryjnym.



taktowych odczynów alergicznych, w przeciwieństwie do innych, powszechnie stosowanych miejscowo antybiotyków jak gentamycyna lub neomycyna<sup>[48]</sup>. Wśród wymienianych dolegliwości znajdują się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, uszkodzenie wątroby o charakterze odwracalnym, zakrzepica naczyń żylnych – w przypadku zastosowania formy dożylniej, przejściowe odchylenia w morfologii krwi obwodowej (leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia) oraz zmiany skórne. Te ostatnie najczęściej obejmują wystąpienie świądu, wysypki oraz suchości skóry<sup>[49]</sup>.

### Podsumowanie

Kwas fusydowy (KF) to znany od początku lat 60. XX wieku antybiotyk naturalnego pochodzenia, o wysokim profilu bezpieczeństwa, dużej sile i spektrum działania ukierunkowanym na bakterie Gram dodatnie i niektóre Gram ujemne. W formie miejscowej charakteryzuje się świetnym wchłanianiem



**Ryc. 4.** Wypyrsk z ogniskami nadkażenia bakteryjnego.

zarówno w obrębie zdrowej, nienaruszonej skóry, jak i zmienionej zapalnie lub uszkodzonej. Jest szeroko stosowany w ambulatoryjnym leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry, szczególnie o etiologii gronkowcowej. Wykazuje efekt bakteriostatyczny, a w wyższych stężeniach także bakteriobójczy. Nie opisano dotąd przypadków oporności krzyżowej KF z innymi antybiotykami, ponadto stwierdza się stałe, niskie ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej na lek. Zastosowanie kwasu fusydowego w formie terapii łączonych, na przykład z betametazonem w postaci kremu lipidowego, pozwala na uzyskanie wielokierunkowego, synergistycznego działania: przeciwbakteryjnego, przeciwzapalnego, przeciwświądowego oraz nawilżającego zmienione chorobowo okolice, szczególnie korzystnych w krótkotrwałej terapii miejscowej u chorych z atopowym zapaleniem skóry.

### Piśmiennictwo:

1. Godtfredsen Wo., Jahnson S., Lorck H., Roholt K., Tybring L. Fusidic acid: a new antibiotic. *Nature* 1962, 10, 987.
2. Godtfredsen W.O., Albrethsen C., von Daehne W., Tybring L., Vangedal S. Transformations of fusidic acid and the relationship between structure and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda). 1965, 5, 132-137.
3. Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016, 4, (1):a025437.
4. Hartman-Adams H., Banvard C., Juckett G. Impetigo: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2014, 90, 229-235.
5. Cole R., Schweikert M.A. *Handbook of Secondary Fungal Metabolites*. Academic Press 2003, Nowy Jork, Vol. 1, 492.
6. O'Neil M.J. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Merck, Whitehouse Station 2006, Nowy Jork, 4318.
7. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 1999, 12, 23-34.
8. Fernandes P., Pereira D. Efforts to support the development of fusidic acid in the United States. *Clin Infect Dis* 2011, 52, 542-546.
9. Stuttgen G., Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenic formulations. *Arzneimittelforschung* 1988, 38, 730-735.
10. Schofer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 6-15.
11. Becker R.E., Bubeck-Wardenburg J. *Staphylococcus aureus and the skin: a longstanding and complex interaction*. *Skinmed* 2015, 13, 111-119.
12. Korolkovas A. *Dicionario terapeutico* Guanabara. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brazil, 2010, 105.

13. Bonamonte D., Belloni Fortina A., Neri L., Patrizi A. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol* 2014, 149, 453-459.
14. Sattar M.A., Barrett S.P., Cawley M.I.D. Concentrations of some antibiotics in synovial fluid after oral administration, with special reference to antistaphylococcal activity. *Ann Rheum Dis* 1983, 42, 67-74.
15. Brown N.M., Reeves D.S., McMullin C.M. The pharmacokinetics and protein binding of fusidic acid in patients with severe renal failure requiring either haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39, 803-809.
16. Wilkinson J.D. Fusidic acid in dermatology. *Brit J Dermatol* 1998, 139, 37-40.
17. Wilson D.N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Net Rev Microbiol* 2004, 12, 35-48.
18. Gao Y.G., Selmer M., Dunham C.M., Weixlbaumer A., Kelley A.C., Ramakrishnan V.. The structure of the ribosome with elongation factor G trapped in the posttranslocational state. *Science* 2009, 326, 694-699.
19. von Daehne W., Godtfredsen W.O., Rasmussen P.R. Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics. *Adv Appl Microbiol* 1979, 25, 95-146.
20. Howden B.P., Grayson M.L. Dumb and dumber- The potential waste of a useful antistaphylococcal agent: Emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006, 42, 394-400.
21. Mandell L.A.. Fusidic acid. In *Principles and practice of infectious diseases*. Pod red. Mandell G.L. i wsp. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, 355-357.
22. Janiec W. *Farmakodynamika*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008.
23. Okusanya O.O., Tsuji B.T., Bulitta J.B., Forrest A., Bulik C.C., Bhavnani S.M., Fernandes P., Ambrose P.G.. Evaluation of the pharmacokinetics-pharmacodynamics of fusidic acid against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* using in vitro infection models: Implications for dose selection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011, 70, 101-111.
24. Tsuji B.T., Okusanya O.O., Bulitta J.B., Forrest A., Bhavnani S.M., Fernandez P.B., Ambrose P.G. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and the justification of a novel fusidic acid dosing regimen: Raising Lazarus from the dead. *Clin Infect Dis* 2011, 52, 513-519.
25. Jones R.N., Biedenbach D.J., Roblin P.M., Kohlhoff S.A., Hammerschlag M.R.. Update on fusidic acid (CEM-102) tested against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54, 4518-4519.
26. Phee L.M., Betts J.W., Bharathan B., Wareham D.W. Colistin and fusidic acid: A novel potent synergistic combination for the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 59, 4544-4550.
27. Pfaller M.A., Castanheira M., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada. *Int J Antimicrob Agents* 2010, 35, 282-287.
28. Castanheira M., Watters A.A., Mendes R.E., Farrell D.J., Jones R.N.. Occurrence and molecular characterization of fusidic acid resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. from European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010, 65, 1353-1358.
29. McLaws F.B., Larsen A.R., Skov R.L., Chopra I., O'Neill A.J. Distribution of fusidic acid resistance determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55, 1173-1176.
30. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 647-650.
31. Margus T., Remm M., Tenson T. Phylogenetic distribution of translational GTPases in bacteria. *BMC Genomics* 2007, 8, 15.
32. Mason B.W., Howard A.J.. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* and the use of topical fusidic acid: A retrospective case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 2004, 23, 300-303.
33. Aboltins C.A., Page M.A., Buising K.L., Jenney A.W., Daffy J.R., Choong P.F., Stanley P.A.. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13, 586-591.
34. Trampuz A., Widmer A.F. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19, 349-356.
35. Siala W., R-V H., Fernandes P., Tulkens P.M., Van Bambeke F.. Activity of fusidic acid (FUS) alone or in combination with daptomycin (DAP), vancomycin (VAN), or linezolid (LZD) in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. In the 25th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstr. 2015, EV0056. Copenhagen, Dania.
36. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. i inni: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002, 347, 1151-1160.
37. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Ng W.I., Conlan S. i inni: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017, 9, 397.
38. Nygaard U., Deleuran M., Vestergaard C. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017, 233, 333-343.
39. Katayama I., Aihara M., Ohya Y., Saeki H., Shimojo N., Shoji S. Japanese guidelines for atopic dermatitis. *Allergol Int* 2017, 66, 230-247.
40. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2017, 153, 1036-1042.
41. Betametazon (walerianian betametazonu) (opis profesjonalny). Dostępny w: [https://www.mp.pl/pacjent/leki/doctor\\_subst.html?id=1305](https://www.mp.pl/pacjent/leki/doctor_subst.html?id=1305).
42. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 1-15.
43. Sheary B. Topical corticosteroid addiction and withdrawal - An overview for GPs. *Aust Fam Physician* 2016, 45, 386-388.
44. Girolomoni G., Mattina R., Manfredini S., Vertuani S., Fabrizi G. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract* 2016, 70, 4-13.
45. Sidbury R., Tom W.L., Bergman J.N. i inni: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71, 1218-1233.
46. Vertuani S., Cvetkovska A.D., Zauli S., Virgili A., Manfredini S., Bettoli V. The topical vehicle as a key factor in the management of the psoriatic patients' therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 2013, 148, 679-685.
47. Christiansen, K. Fusidic Acid Adverse Drug Reactions. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999, 12, 3-9.
48. Gontijo B., Pereira L.B., Silva C.M.R. Antibióticos em dermatologia; Sociedade de Brasileira de Pediatria: Rio de Janeiro, Brazil, 2003; Módulo B, Fascículo XIII.
49. Iwarson S., Fasth S., Olaison L., Hulten L. Adverse Reactions to Intravenous Administration of Fusidic Acid. *Scand. J. Infect. Dis.* 1981, 13, 65-67.