

lek. med. Martyna Kamont
lek. med. Dominika Szkodzińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Miejscowe leczenie zakażeń skóry – zastosowanie mupirocyny

Mupirocyna jest antybiotykiem wytwarzanym przez bakterie *Pseudomonas fluorescens* o dobrze poznanym i skutecznym działaniu miejscowym. Wykazuje właściwości bakteriostatyczne wobec bakterii Gram-dodatnich, głównie paciorkowców i gronkowców (w tym gronkowca złocistego), a także niektórych szczepów bakterii Gram-ujemnych, jak *Neisseria gonorrhoeae* czy *Hemophilus influenzae*^[1]. Właściwości te w minimalnych stężeniach są hamujące oraz w większych stężeniach bakteriobójcze.

Z punktu widzenia dermatologii ważne jest działanie mupirocyny wobec najczęstszych winowajców zakażeń skórnych – paciorkowców i gronkowców: np. liszajca zakaźnego, zapalenia mieszków włosowych, niesztowicy.

Prace nad syntezą substancji zdolną do hamowania wzrostu kolonii *Staphylococcus aureus* trwały już od 1887 roku, kiedy to Garre opisał cząsteczkę wytwarzaną w wyniku procesu fermentacji przez hodowaną na podłożu żelatynowym bakterię z gatunku *Pseudomonas fluorescens*. Jednak dopiero w 1968 roku zespół Chaina, laureata Nagrody Nobla, zidentyfikował cztery związki o podobnej budowie cząsteczkowej. Otrzymały one nazwę kwasów pseudomonowych, z wyróżniającymi kolejne typy literami A, B, C i D. Kwas pseudomonowy A został później nazwany mupirociną. Mupirocyna nie jest związana budową chemiczną i sposobem działania z żadną z poznanych dotychczas grup środków przeciwbakteryjnych. Jest

to antybiotyk o zupełnie wyjątkowej strukturze, mechanizmie działania i właściwościach farmakokinetycznych. Mechanizm działania mupirocyny polega na hamowaniu bakteryjnej izoleucynowej syntetazy RNA, co skutkuje brakiem możliwości wbudowania tego aminokwasu do błon komórkowych bakterii, w konsekwencji prowadząc do śmierci bakterii. Mupirocyna zaliczana jest do leków działających miejscowo, wchłania się w ok. 1%, jej stężenie na poziomie skóry utrzymuje się do 72 godzin, dość szybko rozkładana jest do nieczynnych metabolitów^[2].

Zastosowanie

Mupirocyna jest wykorzystywana w leczeniu miejscowych zakażeń skóry o etiologii gronkowcowej i gronkowcowo-paciorkowcowej, takich jak m.in. liszajec zakaźny, czyrączność, zapalenia mieszków włosowych, zanokcica, niesztowica, a także wtórne nadkażenia pierwotnie zmienionej choro-

bowo skóry, np. w przebiegu atopowego zapalenia skóry, niewydolności żyłnej, trądziku zwykłego i różowatego czy nadkażenia ran pooperacyjnych^[3]. Sztandarowym zastosowaniem mupirocyny jest eliminacja nosicielstwa metylcynoopornego gronkowca złocistego (MRSA) u pacjentów przed zabiegami chirurgicznymi oraz wśród personelu medycznego.

W liszajcu zakaźnym, który jest przykładem choroby zakaźnej o etiologii gronkowcowo-paciorkowcowej i jedną z częściej występujących zakaźnych chorób skóry u dzieci, mupirocyna pozostaje lekiem pierwszego rzutu. Liszajec zakaźny występuje w odmianie pęcherzowej i niepęcherzowej na drodze zakażenia wewnątrz- i zewnątrzpochodnego. W większości przypadków przebiega łagodnie. Istnieją jednak przypadki, w których liszajec zakaźny może być nawrotowy i przebiegać z objawami ogólnymi, takimi jak gorączka czy powiększenie węzłów chłonnych. W takich stanach klinicznych istotne jest szybkie rozpoznanie i leczenie zmian ograniczonych miejscowo maścią lub kremem z 2% mupirocyną, stosowaną 2-3 razy dziennie przez 10 dni. Koning wraz z zespołem przeprowadził metaanalizę 57 badań z randomizacją na temat leczenia liszajca zakaźnego u 3533 chorych. Leczenie antybiotykami o działaniu miejscowym okazało się być skuteczniejsze od innych form terapii u pacjentów z bezpęcherzową postacią choroby. Wykazano dużą i porównywalną skuteczność preparatów stosowanych miejscowo zawierających mupirocynę i kwas fusydowy. Miejscowo aplikowana bacytracyna stanowi lek dalszego wyboru. Istotne jest również wykazanie, że miejscowe preparaty z mupirocyną i kwasem fusydowym są co najmniej tak samo skuteczne lub skuteczniejsze niż ogólnie podawane antybiotyki. Ponadto ogólne podawanie antybiotyków związane jest z występowaniem w różnym odsetku działań nie-

pożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. W metaanalizie wykazano także, że stosowanie miejscowe neomycyny, bacytracyny, polimyksyny B i gentamycyny przynosi znacznie mniejsze korzyści terapeutyczne. Ważne jest również stwierdzenie, że miejscowe stosowanie preparatów dezynfekujących nie przynosi istotnych korzyści^[4].

Inne jednostki chorobowe i nosicielstwo

Mupirocyna jako środek działający miejscowo może być stosowana w leczeniu i zapobieganiu zakażeń skóry różnego pochodzenia. W najnowszej analizie 15-letnich doświadczeń oddziały leczenia oparzeń w Szpitalu Uniwersyteckim w Południowej Kalifornii w terapii zespołu Stevensa Johnsona i Toksycznej Nekrolizie Naskórka (TEN, zespół Lyella) jako skuteczne podaje się stosowanie opatrunków z maścią z mupirocyną w leczeniu zmian chorobowych skóry twarzy^[5]. Ponadto w skojarzeniu z opatrunkami poliuretanowymi mupirocyna wykazuje skuteczność w leczeniu ran pooparzeniowych^[6]. Co więcej, mupirocyna znajduje swoje zastosowanie w zapobieganiu zakażeniom ran pooperacyjnych bądź też obszarów skóry, które są możliwymi wrotami infekcji paciorkowcowych i gronkowcowych, jak na przykład miejsca wklucia. W badaniu Htay wraz z zespołem, porównującym miejscowe działanie chlorheksydyny i mupirocyny w zapobieganiu infekcji miejsca wklucia (*exit-site infection*, ESI) u pacjentów dializowanych otrzewnowo, mupirocyna okazała się być środkiem skuteczniejszym w zapobieganiu tym zakażeniom^[7].

Nosicielstwo *Staphylococcus aureus* stanowi w szpitalach główną przyczynę zakażeń, które przebiegają w postaci epidemii. Szczególnym problemem stają się epidemie spowodowane przez metylcynooporne

szczepu gronkowca złocistego (MRSA). Skuteczność mupirocyny w zwalczaniu nosicielstwa nosowego szczepów gronkowców złościstych wrażliwych na metycylinę i metycylinoopornych (MRSA) została udokumentowana zarówno u pacjentów, jak i u personelu. Eliminacja nosicielstwa nosowego jest stabilna, a rekolonizacja zazwyczaj odsunięta w czasie. Odsetek osób, u których utrzymuje się efekt usunięcia szczepu pierwotnego, jest przez pierwsze trzy miesiące względnie stabilny i wynosi około 80%, natomiast odsetek rekolonizacji ogółem (bez względu na rodzaj szczepu bakteryjnego) jest zmienny i wynosi 10-43%. Należy jednak pamiętać, że personel medyczny jest szczególnie narażony na rekolonizację. Eliminacja nosicielstwa zapobiega wtórnemu nadkażaniu ran pooperacyjnych, a także znacznie poważniejszym powikłaniom, z posocznicą gronkowcową włącznie^[8].

Porównanie skuteczności kwasu fusydowego i mupirocyny

Kwas fusydowy to antybiotyk o strukturze podobnej do steroidów, wytwarzany przez szczep *Fusidium coccineum*. Należy do antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym, a mechanizm działania polega na blokowaniu biosyntezy białka. Spektrum przeciwbakteryjne: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, w tym szczepy penicylinazododatnie, metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA), nie wykazuje działania wobec bakterii Gram-ujemnych^[9]. Lek występuje w postaci maści lub kremu, podobnie jak mupirocyna, w stężeniu 2%.

W leczeniu zakażeń bakteryjnych skóry zastosowanie mają oba związki chemiczne, jednak wiele analiz wskazuje przewagę pozytywnych efektów terapeutycznych mupirocyny nad kwasem fusydowym. W badaniu przeprowadzonym przez White wraz z ze-

społem przebadano 413 pacjentów z miejscowym zakażeniem skóry florą mieszaną. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy badanych, z których jedna 2 razy dziennie aplikowała na zmienione chorobowo partie skóry maść z mupirocyną, natomiast druga grupa stosowała kwas fusydowy. Pacjenci utrzymywali kurację przez 7 dni. Poprawę stanu klinicznego uzyskano u 97% pacjentów leczonych mupirocyną i u 93% leczonych kwasem fusydowym. Po pobraniu wymazów bakteriologicznych po leczeniu i porównaniu z wynikami sprzed leczenia wykazano eliminację bakterii u 93% leczonych mupirocyną i 89% leczonych kwasem fusydowym^[10]. Gisby i Bryant, przeprowadzając badania porównawcze obu substancji, dowiedli lepszej odpowiedzi klinicznej u pacjentów leczonych mupirocyną, w tym statystycznie znaczący wyższy odsetek eliminacji szczepów *Streptococcus pyogenes* w grupie stosującej mupirocynę^[11]. W przypadku wtórnych nadkażeń bakteryjnych, w randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Gilberta wraz z zespołem, dowiedziono skuteczności obu związków chemicznych, z przewagą na korzyść mupirocyny – w posiewach z ran całkowitą eradykację chorobotwórczych szczepów udało się uzyskać aż u 97%, zaś u stosujących kwas fusydowy odsetek jałowych posiewów wyniósł 87%^[12].

Działania niepożądane mupirocyny i kwasu fusydowego

Mupirocyna uznawana jest za lek skuteczny i bezpieczny. Charakteryzuje się wolnym rozwojem oporności, co wyróżnia ją spośród innych miejscowych leków przeciwgronkowcowych. Przez nieuszkodzoną skórę wchłania się jedynie w 1%, nie powoduje ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Na podstawie pracy Bork wraz z zespołem można ocenić częstość występowania

nia działań niepożądanych. Analizą objęto 1357 osób leczonych miejscowo maścią z mupirociną przez okres 7 dni. Wśród miejscowych efektów ubocznych obserwowano świąd, pieczenie i zaczerwienienie u zaledwie 39 pacjentów, co stanowiło 2,9%. Nie obserwowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych i odchyień w badaniach laboratoryjnych^[13]. Kwas fusydowy również charakteryzuje się dość dużym bezpieczeństwem stosowania, jednak wykazuje nieznacznie wyższy potencjał alergizujący niż mupirocyna. W literaturze opisywano jeden przypadek pokrzywki i obrzęku Quinckego po zastosowaniu kwasu fusydowego. Reakcja ta wystąpiła po zastosowaniu preparatu na uszkodzony naskórek^[14]. W badaniach opisywanych przy porównaniu obu substancji również dążono do oceny ewentualnych objawów niepożądanych, w analizie wykonanej przez White i wsp. nie wykazano znaczących różnic w tym aspekcie między mupirociną i kwasem fusydowym^[15].

Wnioski

Mupirocyna jest lekiem bezpiecznym w leczeniu zakażeń skóry wywołanych przez gronkowce i paciorkowce, w tym niezwykle pomocnym w eliminacji nosicielstwa gronkowca metycyloopornego wśród pacjentów i personelu medycznego. W porównaniu z kwasem fusydowym mupirocyna charakteryzuje się wyższą skutecznością wobec paciorkowców, mniejszą liczbą działań niepożądanych, a więc także wyższym bezpieczeństwem stosowania i wyższym współczynnikiem *compliance* oraz mniejszą częstotliwością stosowania w stosunku do preparatów zawierających kwas fusydowy. Również z tego względu uzasadnione jest miejscowe stosowanie mupirocyny jako leku pierwszego rzutu w powierzchownych zakażeniach skóry o etiologii paciorkowcowej i gronkowcowej.

Piśmiennictwo:

1. Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna wyd. V, 2009, Alfa Medica Press.
2. Slocombe B., Perry C.: The antimicrobial activity of mupirocin an update on resistance, J Hosp Inf 1991, 19 (suppl. B), 19–25.
3. Szarmach H., Wilkowska A.: Choroby bakteryjne skóry. W: Miklaszewska M., Wąsik F., red.: Dermatologia pediatriczna. Wrocław, Volumes, 1999: 73-144.
4. Koning S, van der Wouden JC. Treatment for impetigo. BMJ 2004;329: 695-6. (25 September.)
5. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. Burns. 2017 Feb;43(1):200-205. doi: 10.1016/j.burns.2016.07.026.
6. Chen X, Zhao R, Wang X, Li X, Peng F, Jin Z, Gao X, Yu J, Wang C. Electrospun mupirocin loaded polyurethane fiber mats for anti-infection burn wound dressing application. J Biomater Sci Polym Ed. 2017 Feb;28(2):162-176.
7. Htay H1, Johnson DW2, Wu SY3, Oei EL4, Foo MW5, Choo JC6. Comparison of topical chlorhexidine and mupirocin for the prevention of exit-site infection in incident peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2017 Feb 9. pii: pdi.2016.00257. doi: 10.3747/pdi.2016.00257.
8. Casewell M. W., Hill R. L.: Elimination of nasal carriage of *S. aureus* with mupirocin a controlled trial, J Antimicrob Chemother 1986, 17, 365–72.
9. Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna wyd.V, 2009, Alfa Medica Press.
10. White DG, i wsp. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-- a comparison of mupirocin with sodium fusidate. J Infect. 1989 May;18(3):221-9.
11. Gisby J, and Bryant J. Efficacy of a New Cream Formulation of Mupirocin: Comparison with Oral and Topical Agents in Experimental Skin Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2000, 44(2):255-260.
12. Gilbert M.: Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. J Am Acad Dermatol. 1989; 20(6):1083-7.
13. Bork K, et al. Efficacy and safety of 2% mupirocin ointment in the treatment of primary and secondary skin infections- an open multicentre trial. Br J Clin Pract. 1989 Aug;43(8):284-8.
14. Gilbert M.: Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. J Am Acad Dermatol. 1989 ;20(6):1083-7.
15. White DG, i wsp. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-- a comparison of mupirocin with sodium fusidate. J Infect. 1989 May;18(3):221-9.