

Lek. med. Kinga Adamska¹, lek. med. Wojciech Adamski²,
prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹, prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski¹

¹ Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

² Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

Rola mupirocyny w miejscowym leczeniu zakażeń skóry

Mupirocyna to naturalny antybiotyk stosowany w terapii miejscowej, uzyskiwany w procesie fermentacji przeprowadzanej przez *Pseudomonas fluorescens*^[1]. Lek ten wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do gronkowców i paciorkowców^[1] oraz w stosunku do niektórych bakterii Gram-ujemnych takich jak *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria gonorrhoeae*^[2].

Mechanizm działania mupirocyny polega na hamowaniu syntezy białek drobnoustroju przez wiązanie się z enzymem – syntetazą izoleucylo-tRNA. Po podaniu miejscowym z nieuszkodzonej skóry wchłania się w 1% i utrzymuje się w wykrywalnych stężeniach przez ok. 72 godziny^[3]. Wchłonięta mupirocyna jest szybko poddawana hydrolizie, a powstałe produkty jej rozpadu nie wykazują aktywności przeciwbakteryjnej. Z tego powodu nie jest stosowana w terapii ogólnej^[1].

Leczenie zakażeń skóry

W leczeniu infekcji bakteryjnych, zajmujących skórę używa się antybiotyków stosowanych miejscowo oraz ogólnie. W przy-

padku zakażeń o małym zasięgu, dotyczących tylko zewnętrznych warstw skóry wystarczające jest leczenie miejscowe. W głębokich i rozległych infekcjach wymagana jest antybiotykoterapia systemowa, doustna lub dożylna. W terapii ogólnej najczęściej stosuje się penicyliny, cefalosporyny, makrolidy oraz tetracykliny. Wśród chorób wymagających leczenia systemowego wyróżnia się: ciężkie zakażenia gronkowcowe i paciorkowcowe (gronkowcowy zespół oparzonej skóry (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome* – SSSS), czyraki mnogie, róża, nie-sztowice), choroby przenoszone drogą płciową (ang. *sexually transmitted diseases* – STD), wtórne zakażenia bakteryjne (np. w przebiegu atopowego zapalenia skóry

(AZS), niewydolności żyłnej), trądzik zwykły, trądzik różowaty^[4]. Jedynymi miejscowymi antybiotykami o udowodnionej skuteczności w liszajcu są mupirocyna i kwas fusydowy. Stosowanie neomycyny, bacytracyny, polimyxyny B i gentamycyny przynosi znacznie mniejsze korzyści terapeutyczne^[23]. Stosowanie leków miejscowych posiada szereg zalet w stosunku do antybiotykoterapii ogólnej. Wśród nich wyróżniamy mniejsze ryzyko powstawania działań niepożądanych oraz możliwość osiągnięcia wyższych stężeń leku w miejscu podania. Miejscowe podanie leku zmniejsza również ogólną dawkę wymaganą w leczeniu. Ta droga podania leku zmniejsza wpływ stanu zdrowia pacjenta na wybór terapii i jest mniejszym obciążeniem dla narządów wewnętrznych organizmu. Wśród wad tego typu leczenia wyróżniamy możliwość powstawania alergicznych reakcji kontaktowych i czasami ograniczoną penetrację w dotknięte procesem chorobowym tkanki. Ogranicza to możliwości stosowania terapii miejscowej w przypadku rozległych bądź głębokich infekcji lub w sytuacji grubych nawarstwień naskórka. Kolejną negatywną cechą miejscowego stosowania antybiotyków jest ryzyko narastania oporności wśród drobnoustrojów. Miejscowy typ terapii niesie też za sobą zagrożenie zbyt dużego wchłonięcia leku i jego systemowego toksycznego działania^[7].

Zasady ogólne

Wybór miejscowo stosowanego antybiotyku należy uzależnić od czynnika etiologicznego, wywołującego zakażenie, lokalizacji procesu chorobowego, a także charakterystyki samego preparatu. Ogólnie przyjęte zasady miejscowego stosowania leków obejmują przemycie i osuszenie miejsca aplikacji. Należy zwrócić uwagę, aby w miejscu stosowania leku na skórze nie znajdowały się inne substancje, np.: kosmetyki czy wcześniej sto-

sowane preparaty z antybiotykami i inne leki. Następnie na zmienioną chorobowo skórę nakłada się odpowiednią ilość leku określoną w postaci specyficznej jednostki, tzw. *finger-tip unit*. Jest to ilość preparatu wyznaczona wielkością opuszki palca i stanowi złoty standard w leczeniu miejscowym^[5,6]. Po nałożeniu preparatu należy go delikatnie wmasować w miejsce aplikacji, uważając, by lek nie dostał się w okolicę oczu lub do jamy ustnej. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, natomiast w przypadku antybiotyków miejscowych nie powinno przekraczać częstotliwości 2-3 razy dziennie. W poniższym opracowaniu podsumowane zostaną doniesienia z literatury na temat roli mupirocyny w leczeniu zakażeń skóry.

Mupirocyna

Mupirocyna została wprowadzona do leczenia zakażeń skóry w latach 80., wykazując się dużą skutecznością i bardzo niską opornością wśród drobnoustrojów^[2]. Wśród wskazań do stosowania mupirocyny w postaci maści lub kremu na skórę wyróżnia się leczenie liszajca zakaźnego, zapalenia mieszków włosowych, czyracznosci, a także wtórnych zakażeń towarzyszących przerwanemu ciągłości skóry w wyniku urazu lub zabiegu operacyjnego. Mupirocyna w postaci maści donosowej zalecana jest w przypadku eliminacji nosicielstwa gronkowców^[8]. Mupirocyna w bardzo niskim odsetku wywołuje działania niepożądane (takie jak świąd, suchość skóry, pieczenie), ma niski potencjał wywoływania reakcji alergicznych oraz fototoksycznych^[13].

Liszajec zakaźny

Liszajec zakaźny jest częstą chorobą o etiologii bakteryjnej, często występującą wśród dzieci. Najczęściej spowodowana jest infekcją gronkowcową (*Staphylococcus au-*

reus) lub paciorkowcową (*Streptococcus pyogenes*). Zmiany chorobowe mogą lokalizować się na skórze niezmienionej (liszajec zakaźny pierwotny) lub na podłożu innych chorób skóry, np. atopowe zapalenie skóry (liszajec zakaźny wtórny). Liszajec zakaźny występuje w dwóch postaciach: liszajec zakaźny pęcherzowy i bezpęcherzowy. Zmiany chorobowe zlokalizowane są głównie na skórze twarzy oraz kończyn. Wśród objawów dodatkowych wyróżnia się powiększenie węzłów chłonnych^[9]. Mupirocyna wraz z miejscowymi lekami odkażającymi stanowi lek pierwszego rzutu w leczeniu liszajca zakaźnego w postaci kremu lub maści 2-procentowej, stosowanego 2-3 razy dziennie przez 10 dni^[10,11]. Według niektórych autorów stosowanie w celu uzyskania korzystnego wpływu działania jedynie antyseptyków, takich jak chlorcheksydyna czy jodyna, nie zostało udowodnione, podobnie jak stosowanie neomycyny, bacytracyny, polimyksyny B czy gentamycyny, które, według nich, przynoszą znacznie mniejsze korzyści terapeutyczne^[23]. Wśród innych leków miejscowych zaleca się stosowanie erytromycyny. C. Drucker, powołując się na zalecenia Infectious Diseases Society of America, również wskazuje na mupirocynę jako lek pierwszego rzutu, wykazując jednocześnie jej przewagę nad innymi antybiotykami stosowanymi miejscowo, takimi jak neomycyna i bacytracyna^[5]. Koning i wsp. dokonali metaanalizy 57 prac dotyczących łącznie 3533 chorych. W 51 pracach badano chorujących na liszajec bezpęcherzowy, w 2 na pęcherzowy, a w 4 na obie postaci choroby. Badacze wykazali większą szansę na wyleczenie u pacjentów, którzy otrzymywali mupirocynę lub kwas fusydowy miejscowo niż w grupie otrzymującej miejscowo preparaty odkażające (OR: 1,84; 95% CI: 1,03-3,29; 2 badania). Dodatkowo uzyskano ciekawe wnioski wskazujące na większą szansę na wyleczenie w grupie, w której stosowano mupi-

rocinę miejscowo niż w grupie otrzymującej erytromycynę doustnie (OR: 1,76; 95% CI: 1,05-2,97; 10 badań). Z drugiej strony wykazano podobną szansę na wyleczenie w porównaniu z grupami otrzymującymi inne antybiotyki doustnie (ampicylinę, dikloksacylinę, cefaleksynę; 3 badania). W omawianych badaniach wykazano bardzo niski odsetek działań niepożądanych (głównie wśród grup pacjentów przyjmujących leki doustne)^[9]. C. Gelmeti zaleca miejscowe stosowanie mupirocyny oraz kwasu fusydowego w leczeniu liszajca zakaźnego, występującego w jednej lokalizacji oraz o ograniczonym zasięgu. W przypadku zmian chorobowych o większym stopniu zaawansowania lub zajęcia tkanek wskazuje na słuszość wspomaganie doustnej antybiotykoterapii miejscowo stosowanymi lekami odkażającymi oraz nawilżającymi^[7].

Rany cięte i chirurgiczne

Dixon i wsp. przeprowadzili badanie u 778 pacjentów po drobnych zabiegach chirurgicznych (1801 ran chirurgicznych), wśród których po operacji u 247 (510 ran) stosowano maść z mupirocyną, u 269 (729 ran) – parafinę, a u 262 (562 rany) – nie stosowano żadnej maści. Wykazano podobne prawdopodobieństwo zakażenia rany operacyjnej (2,3 vs 3,3 vs 1,6%; $p=0,46$), podobne prawdopodobieństwo braku dolegliwości bólowych (34,0 vs 31,2 vs 32,3%), podobne prawdopodobieństwo występowania dolegliwości bólowych niewymagających stosowania leków przeciwbólowych (37,6 vs 37,6 vs 40%), podobne prawdopodobieństwo stosowania leków przeciwbólowych (25,3 vs 29,7 vs 25,6%; $p=0,54$) oraz podobne ryzyko uzyskania doskonałego lub bardzo dobrego (75,3 vs 74,8 vs 72,2%), zadowolającego (7,2 vs 7,9 vs 5,6%) i złego lub bardzo złego (0,5 vs 2,0 vs 5,0%) efektu kosmetycznego operacji. Wskazuje to, że

stosowanie mupirocyny w porównaniu do stosowania parafiny oraz niestosowania jakiegokolwiek środka po wycięciu zmiany skórnej nie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zakażenia miejsca operowanego^[12]. Wniosek ten stoi w sprzeczności z praktyką kliniczną i powszechną opinią.

Inne wskazania

Wśród innych zastosowań mupirocyny wymienia się leczenie czyrączności i zapalenia mieszków włosowych, jednakże brak jest danych literaturowych na ten temat.

Eliminacja nosicielstwa nosowego *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (gronkowiec złocisty) jest drobnoustrojem powodującym szereg infekcji ludzkiego organizmu (zapalenie zatok, płuc, wsierdzia, liszajec zakaźny, czyrączność i inne). Bytuje on również na powierzchni ciała, będąc przykładem komensalizmu^[14]. *S. aureus* w organizmie człowieka może bytować na skórze (10% na szyi, 15% na skórze tułowia, 20% – przedramion, 27% na skórze dłoni)^[14] oraz w jamie nosowej, gdzie częstość występowania tej bakterii waha się od 20%^[15] do 27%^[14]. Znamiennym jest fakt, że w przypadku stwierdzenia nosicielstwa nosowego *S. aureus*, odsetek bytności drobnoustroju w innych okolicach ciała znacznie wzrasta^[14], stanowiąc czynnik ryzyka rozwoju powikłań przy planowaniu zabiegów operacyjnych. Wśród pacjentów rozwijających zakażenia *S. aureus*, w trakcie opieki pooperacyjnej ok. 85% stanowią szczepy endogenne^[16]. Wyżej wymienione fakty doprowadziły do powstania hipotezy, że przedoperacyjna eradykacja nosicielstwa *S. aureus* z jamy nosowej może przyczynić się do zmniejszenia liczby infekcyjnych powikłań pooperacyjnych. Van Rijen i wsp.^[17] zebrali grupę 415 pacjentów leczonych chirur-

gicznie na oddziałach ortopedii i kardiologii, wśród których 210 osób otrzymało przedoperacyjnie donosową maść mupirocynową wraz z miejscowym antyseptykiem (chlorheksydyną), a 205 placebo. Badania wykazały spadek średnich kosztów pobytu pacjenta z 10513€ w grupie z placebo do 8602€ w grupie leczonej mupirocyną. Y.J. Tai i wsp.^[18] zebrali grupę 738 pacjentów zakwalifikowanych do operacyjnego usunięcia nowotworów skóry metodą Mohsa. Chorych, u których wykazano obecność nosicielstwa nosowego *S. aureus* podzielono na dwie randomizowane grupy, wśród których w jednej przeprowadzono eradykację mupirocyną i chlorheksydyną. Zakażenie miejsca operowanego po zabiegu wykazano u 11% pacjentów niepoddanych eradykacji, u 4% chorych poddanych eradykacji i u 3% pacjentów, u których nie wykazano nosicielstwa *S. aureus*.

Oporność bakteryjna

Metacyliinooporne szczepy gronkowca złocistego (ang. *Methicillin-resistant staphylococcus aureus* – MRSA) stanowią czynnik etiologiczny wielu wewnątrzszpitalnych zakażeń w ostatnich dekadach. Szczepy te stanowią poważny problem medyczny, ponieważ wykształciły oporność na dużą liczbę obecnie stosowanych antybiotyków. Metacylina została wprowadzona w 1959 roku jako odpowiedź na infekcje wywołane przez szczepy *S. aureus* odporne na penicyliny. Jednakże już w 1961 roku pojawiły się pierwsze doniesienia o wykształceniu się drobnoustrojów odpornych na ten antybiotyk^[19]. Jedynym antybiotykiem miejscowym dopuszczonym do leczenia szczepów MRSA jest mupirocyna, jednakże jej stosowanie w profilaktycznej eradykacji jest kontrowersyjne w związku z rekolonizacją^[20] i pojawianiem się szczepów MRSA odpornych na mupirocynę^[21].

Wnioski

1. Wybór miejscowo stosowanego antybiotyku należy uzależnić od czynnika etiologicznego, wywołującego infekcję, lokalizacji procesu chorobowego, a także charakterystyki samego preparatu.
2. Wśród wskazań do stosowania mupirocyny w postaci maści lub kremu na skórę wyróżnia się leczenie liszajca zakąsłego, zapalenia mieszków włosowych, czyrączności, a także wtórnych zakażeń towarzyszących przerwaniu ciągłości skóry w wyniku urazu lub zabiegu operacyjnego.
3. Mupirocyna w postaci maści donosowej zalecana jest w przypadku eliminacji nosicielstwa gronkowców.

Artykuł ukazał się w miesięczniku „Świat Medycyny i Farmacji” nr 4 (143), kwiecień 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Mutschler.
2. R Sutherland, R J Boon, K E Griffin. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use, *Antimicrob. Agents Chemother.* April 1985 vol. 27 no. 4 495-498.
3. Bertino JS Jr. Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Oct 1;54(19):2185-91.
4. Owczarek W., Wydrzyńska A., Paluchowska E., *Antybiotykoterapia w chorobach skóry. Pol Merk Lek* 2011, XXX, 179, 367.
5. Drucker C., Update on topical antibiotics in dermatology., *Dermatologic Therapy*, Vol. 25, 2012, 6-11.
6. Charman CR, Williams HC. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193-200.
7. Gelmetti C., Local antibiotics in dermatology, *Dermatologic Therapy*, Vol. 21, 2008, 187-195.
8. Indeks leków, *Medycyna Praktyczna*. 9. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, Morris AD, Butler CC, Berger M, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1.
10. Szarmach H., Wilkowska A.: Choroby bakteryjne skóry. W: Miklaszewska M., Wąsik F., red.: *Dermatologia pediatria*. Wrocław, Volumed, 1999: 73-144.
11. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C., red.: *Dermatologia*. Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2002: 121-230.
12. A.J. Dixon, M.P. Dixon, J.B. Dixon, Randomized clinical trial of the effect of applying ointment to surgical wounds before occlusive dressing., *British Journal of Surgery*, 2006; 93: 937-943.
13. 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: 1083-1087.
14. Heiman FL Wertheim, Damian C Melles, Margreth C Vos, Willem van Leeuwen, Alex van Belkum, Henri A Verbrugh, Jan L Nouwen, The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 5, Issue 12, December 2005, Pages 751-762, ISSN 1473-3099, 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
15. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10(3): 505-20.
16. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 344: 11-6.
17. van Rijen MM, Bode LG, Baak DA, Kluytmans JA, Vos MC., Reduced costs for *Staphylococcus aureus* carriers treated prophylactically with mupirocin and chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery. (PMID:22916209), *PloS one* [2012, 7(8): e43065], 10.1371/journal.pone.0043065.
18. Tai YJ, Borchard KL, Gunson TH, Smith HR, Vinciullo C., Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in patients undergoing Mohs micrographic surgery is an important risk factor for postoperative surgical site infection: A prospective randomised study., *Australas J Dermatol.* 2013 Feb 21. doi: 10.1111/ajd.12028.
19. Mark C. Enright, D. Ashley Robinson, Gaynor Randle, Edward J. Feil, Hajo Grundmann and Brian G. Spratt, The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *PNAS* 2002 99 (11) 7687-7692; doi:10.1073/pnas.122108599.
20. A.R. Caffrey, B.J. Quilliam, K.L. LaPlante, Risk factors associated with mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect*, 76 (2010), pp. 206-210.
21. Marine Desroches, Julien Potier, Frédéric Laurent, Anne-Sophie Bourrel, Florence Doucet-Populaire, and Jean-Winoc Decousser on behalf of the Microbs Study Group.
22. Prevalence of mupirocin resistance among invasive coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in France: emergence of a mupirocin-resistant MRSA clone harbouring *mupA*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2013), doi: 10.1093/jac/dkt085, First published online: March 27, 2013.
23. Geria AN, Schwartz RA .Impetigo update: new challenges in the era of resistance. *Cutis*. 2010 Feb;85(2):65-70.