

dr hab. n. med. Sławomir Wilczyński

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z OML
w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

Narastająca lekooporność bakterii wyzwaniem współczesnej dermatologii

Antybiotyki odgrywają kluczową rolę w farmakoterapii szerokiego zakresu dermatoz. Należą do nich m.in. liszajec zakaźny, choroby zapalne tkanki łącznej, czyraki, zapalenie mieszków włosowych czy róża. Należy jednak wziąć pod uwagę, że coraz szersze zastosowanie antybiotyków powoduje gwałtownie rozwijającą się antybiotykoodporność szerokiego zakresu mikroorganizmów. W konsekwencji farmakoterapia wielu dermatoz, z wykorzystaniem jeszcze do niedawna skutecznych antybiotyków, przestaje być skuteczną formą leczenia^[1-3].

Na podstawie danych zgromadzonych przez lekarzy i epidemiologów na całym świecie, bez wątplenia można stwierdzić, że nadmierne stosowanie antybiotyków doprowadziło do powstania zjawiska lekooporności wśród bakterii. Stosowanie antybiotyków w sposób niezgodny ze wskazaniami, zbyt krótki czas podawania, zbyt długie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i przyjmowanie zbyt małej dawki leku daje bakteriom czas, by wykształcić mechanizm oporności lub przeprowadzić skuteczny transfer genów oporności^[4].

Pierwsze terapeutyczne zastosowanie antybiotyków na początku lat 40. XX wieku stało się przełomowym wydarzeniem w leczeniu zakażeń. Dzięki użyciu tej grupy

leków udało się ograniczyć śmiertelność z powodu zakażeń i chorób zakaźnych o etiologii bakteryjnej oraz zmniejszyć częstość powikłań w profilaktyce zakażeń w szczególnych sytuacjach klinicznych^[5].

Warto wspomnieć, że już przed masowym zastosowaniem pierwszego antybiotyku – penicyliny, izolowano szczep gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*) wytwarzającego penicylinazę (beta-laktamazę), a więc enzym warunkujący jego oporność na penicylinę.

W połowie lat 50-tych ubiegłego wieku, w efekcie masowego stosowania penicyliny ponad 50% gronkowców złocistych było już opornych na penicylinę. W odpowiedzi na coraz częściej pojawiające się

Tab. 1. Wybrane klasy obecnie zarejestrowanych na świecie i używanych antybiotyków, na podstawie Kozińska A, Sitkiewicz I (2017).

HAMOWANIE SYNTEZY BIAŁEK		
A) Inhibitory podjednostki 30 S		
Aminoglikozydy	streptomycyna, gentamycyna, netylmycyna, tobramycyna, neomycyna, kanamycyna, amikacyna, spektynomycyna.	1943
Tetracykliny	tetracyklina, doksycyklina, minocyklina, demeklocyklina	1948
B) Inhibitory podjednostki 50 S		
Makrolidy	erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna	1952
Ketolidy	telitromycyna, difimycyna	2004
Linkozamidy	linkomycyna, klindamycyna	1962
Streptograminy	<i>quinupristin-Dalfopristin</i>	1998
Amfenikole	chloramfenikol	1947
Oksazolidynony	linezolid, tedizolid	1999
C) Inne inhibitory		
Kwas fusydowy	kwas fusydowy	Początek lat 60. XX w.
Kwas monoksy-karboksłowy	mupirocyna	1985
Pleuromutyliny	retapamulina	2007

szczypty gronkowca złocistego opornego na penicylinę wprowadzono na rynek penicyliny półsyntetyczne stabilne wobec gronkowcowej penicylinazy, najpierw metycylinę (1959 r.), a następnie penicyliny izoksazolilowe, a także cefalosporyny I i II generacji. Równolegle izolowano szczepy bakterii opornych na te nowe antybiotyki (pierwszy szczep oporny na metycylinę wyizolowano już w 1961 r.)^[5].

Problem lekooporności został dostrzeżony przez kluczowe instytucje oraz organizacje światowe i europejskie^[5]. Wśród najważniejszych instytucji światowych, które skupiają uwagę na antybiotykooporności jako kluczowym zagrożeniu zdrowia jest m.in. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO).

Wg wniosków Dyrektora Generalnej WHO dr Margaret Chan, przedstawionych podczas spotkania przedstawicieli

państw członkowskich Organizacji Narodów Zjednoczonych w kwietniu 2016 r. w Nowym Jorku „narastanie zjawiska antybiotykooporności oznacza globalny kryzys i jedno z największych aktualnych zagrożeń dla zdrowia”, które „może prowadzić do ostatecznego kryzysu współczesnej medycyny”^[5].

Światowa Organizacja Zdrowia, będąc strategiczną instytucją dla zdrowia publicznego, dostrzega znaczenie narastającej lekooporności, dlatego też ze względu na swoją wysoką skuteczność i bezpieczeństwo mupirocyna jako jedyny antybiotyk do stosowania miejscowego w dermatologii została wpisana na listę leków podstawowych (niezbędnych) WHO. Warto wspomnieć, że lista ta aktualizowana jest co dwa lata. Ostatnia aktualizacja miała miejsce w 2017 r.^[7].

Mupirocyna, w przeciwieństwie do niektórych antybiotyków do stosowania miej-

scowego, jest zarejestrowana na całym świecie (również przez FDA w Stanach Zjednoczonych).

W Polsce zadania w obszarze walki z antybiotykoopornością realizowane są przez zespół ekspertów w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia pn. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”.

Podstawowe obszary działań Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków obejmują:

1. monitorowanie antybiotykoopornych patogenów bakteryjnych,
2. monitorowanie konsumpcji antybiotyków w lecznictwie otwartym i zamkniętym,
3. edukację i promocję zasad racjonalnego stosowania antybiotyków wśród profesjonalistów i społeczeństwa, prowadzącą do redukcji lekooporności w Polsce.
4. utworzenie szerokiej koalicji na rzecz realizacji wielosektorowego programu racjonalnej polityki antybiotykowej w Polsce,
5. opracowywanie analiz i raportów na potrzeby ośrodków krajowych, m.in. szpitali, zespołów ds. kontroli zakażeń szpitalnych, lekarzy praktyków, pracowników mikrobiologicznych, uczelni medycznych, inspekcji sanitarnej i sieci międzynarodowych, tj. Europejskiej Sieci Monitorowania Konsumpcji Antybiotyków (ang. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, ESAC), Europejskiej Sieci Monitorowania Lkooporności Drobnoustrojów (ang. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net), Europejskiego Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC), bowiem zjawisko oporności na antybiotyki nie jest ograniczone barierami geograficznymi (administracyjnymi),

6. optymalizację diagnostyki mikrobiologicznej, terapii i profilaktyki zakażeń, wprowadzanie i promowanie zasad racjonalnej terapii zakażeń i chorób zakaźnych^[5].

Zgodnie z Narodowym Programem Ochrony Antybiotyków jedynym antybiotykiem dopuszczonym do stosowania w zakażeniach wywołanych przez MRSA u pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami żylnymi jest mupirocyna. Brakuje badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo innych antybiotyków w miejscowym leczeniu przewlekłych zmian skórnych^[6].

Terapia zakażeń wywoływanych przez wielolekooporne szczepy gronkowca złocistego (MRSA) jest jednym z najtrudniejszych wyzwań współczesnej epidemiologii. Znaczny postęp w dziedzinie medycyny umożliwił wydłużenie życia osobom z osłabionym układem odpornościowym, ale także stworzył grupę niezwykle wysokiego ryzyka zachorowań na bakteriemie o różnej etiologii. Ze względu na bardzo wysoką zmienność genetyczną, fenotypową oraz doskonałe przystosowanie do otaczających warunków środowiska, *Staphylococcus aureus* stał się oporny na większość stosowanych obecnie leków przeciwdrobnoustrojowych. Dlatego też w ostatnich latach na całym świecie obserwuje się znaczny wzrost udziału zakażeń gronkowcowych w szpitalach i w środowisku pozaszpitalnym. Wśród pacjentów oddziałów dermatologicznych odsetek MRSA wśród wszystkich zakażeń skóry może sięgać nawet ponad 22%^[4].

Szacuje się, że kolonizacja MRSA gwałtownie zwiększa ryzyko niekorzystnych skutków zdrowotnych, a u 10-30% nosicieli dochodzi do rozwoju infekcji^[7]. Jedną z najsukuczniejszych metod leczenia MRSA, zwłaszcza postaci nosowej, jest mupirocyna^[10-13]. W przypadku infekcji nosowej, zwykle stosuje się 2% maść zawierającą mupirocynę. Skuteczność takiej terapii, przy 2-3-

krotnej aplikacji maści do obu nozdrzy przez 4-7 dni wskazuje na doskonałą skuteczność pozwalającą na eradykację *S. aureus* u około 90% pacjentów^[14].

Z uwagi na istotne znacznie kliniczne mupirocyny w zwalczaniu *S. aureus* ważnym aspektem jest rozwój oporności gronkowca złocistego. Mupirocyna charakteryzuje się powolnym rozwojem oporności, co wyróżnia ją spośród innych miejscowych leków przeciwostronkowcowych^[15].

Należy również podkreślić stosunkowo wysoką skuteczność mupirocyny w zapobieganiu zakażeniom związanym nie tylko z MRSA, ale również im towarzyszącym, m.in. podczas interwencji chirurgicznych. Dekolonizacja jamy nosa ze *S. aureus* przed planowanym zabiegiem chirurgicznym znacząco zmniejsza ryzyko zakażenia rany^[16].

Wysoką wrażliwość *S. aureus* na mupirocynę potwierdzono również w badaniach Bessa i wsp.^[17]. W badaniach tych, obejmujących 91 pacjentów, wyizolowano materiał obejmujący 100 próbek zakażonych *S. aureus*. Stwierdzono oporność gronkowca przeciwko mupirocynie w 1,1% przypadków natomiast dla kwasu fusydowego opornością wykazywało się 5,9% badanych szczepów. Z kolei dla neomycyny i bacytracyny było to odpowiednio 42,6% i 100%^[17].

Mupirocyna może być również stosowana jako składnik bakteriobójczy w nowoczesnych opatrunkach. W badaniach Ruiz-Tovar^[18] porównano skuteczność klasycznych opatrunków z opatrunkami uwalniającymi srebro i opatrunkami uwalniającymi mupirocynę stosowanymi u pacjentów po zabiegach chirurgicznych. Najniższe ryzyko infekcji pooperacyjnej zidentyfikowano u pacjentów stosujących mupirocynę^[18].

Podsumowując, racjonalna antybiotykoterapia jest często jedyną opcją terapeutyczną w przebiegu szeregu dermatoz. Należy jednak wziąć pod uwagę narastającą oporność mikroorganizmów, co powoduje ko-

nieczność doboru skutecznego antybiotyku.

Powodzenie terapii uzależnione będzie od zastosowania optymalnego antybiotyku, który w przypadku gdy mamy do czynienia zakażeniem szczepami MRSA jest o wiele bardziej ograniczony. Racjonalna antybiotykoterapia oprócz skuteczności i bezpieczeństwa nie może prowadzić do narastania oporności drobnoustrojów. Dlatego zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia mupirocyna jest jedynym antybiotykiem do stosowania miejscowego w dermatologii, który znalazł się w wykazie leków podstawowych.

Piśmiennictwo:

1. Chon SY, Doan HQ, Mays RM, Singh SM, Gordon RA, Tyring SK. Antibiotic overuse and resistance in dermatology. *Dermatol Ther.* 2012 Jan-Feb;25(1):55-69. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01520.x.
2. Schwartz BS, Graber CJ, Diep BA, Basuino L, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300. *Clin Infect Dis.* 2009 May 15;48(10):1483-4. doi: 10.1086/598510.
3. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Sep;28(3):231-7.
4. Nowakowicz-Dębek B, Wlazło Ł, Kasela M, Ossowski M. Epidemiology of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(2): 106-112.

5. Antybiotykooporność: zagrożenie dla zdrowia publicznego – materiał prasowy Europejskiego Dnia Wiedzy o Antybiotykach (18 listopada 2017).
6. Koziańska A, Sitkiewicz I, Nowe i „stare” antybiotyki - mechanizmy działania i strategiczne poszukiwania leków przeciwbakteryjnych, KOSMOS Vol. 66, 1, 109-124, 2017.
7. WHO (World Health Organization) Model List of Essential Medicines, 20th list (March 2017, Amended August 2017) [online:] <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
8. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T, Mól A, Kulig P, Wąchol D, Stosowaie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2012.
9. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 176-81.
10. Poovelikunnel T, Gethin G, Humphreys H. Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Oct;70(10):2681-92. doi: 10.1093/jac/dkv169. Epub 2015 Jul 3.
11. Hetem DJ, Bonten MJ. Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2013 Dec; 85(4):249-56. doi: 10.1016/j.jhin. 2013.09.006. Epub 2013 Sep 21.
12. Ogura M, Yano H, Sato M, Nakamura A, Wakimoto Y, Ohkusu K, Ezaki T. Comparative analysis of MRSA strains isolated from cases of mupirocin ointment treatment in which eradication was successful and in which eradication failed. *J Infect Chemother.* 2013 Apr; 19(2): 196-201. doi: 10.1007/s10156-012-0445-0. Epub 2012 Jul 18.
13. Anderson MJ, David ML, Scholz M, Bull SJ, Morse D, Hulse-Stevens M, Peterson ML. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the anterior nares. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 May;59(5):2765-73. doi: 10.1128/AAC.04624-14. Epub 2015 Mar 2.
14. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006216.
15. Bulanda M.: Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez metycylinooporne gronkowce złociste (MRSA). *Zakażenia* 2010; 6: 94-97.
16. Phillips MI, Rosenberg A, Shopsin B, Cuff G, Skeete F, Foti A, Kraemer K, Inglima K, Press R, Bosco J. Preventing surgical site infections: a randomized, open-label trial of nasal mupirocin ointment and nasal povidone-iodine solution. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jul;35(7):826-32. doi: 10.1086/676872. Epub 2014 May 21.
17. Bessa GR, Quinto VP, Machado DC, Lipnharski C, Weber MB, Bonamigo RR, D'Azevedo PA. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5):604-610. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164860.
18. Ruiz-Tovar J, Llaveró C, Morales V, Garmallo C. Total Occlusive Ionic Silver-Containing Dressing vs Mupirocin Ointment Application vs Conventional Dressing in Elective Colorectal Surgery: Effect on Incisional Surgical Site Infection. *J Am Coll Surg.* 2015 Aug;221(2): 424-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.019. Epub 2015 Apr 28.