



stud. med. Anna Maćkowska¹

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak^{1,2}

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt^{1,2}

¹Dermoklinika Centrum Medyczne s.c. w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Kwas fusydowy: znany antybiotyk – nowe możliwości terapeutyczne

Infekcje bakteryjne skóry oraz tkanek miękkich należą do częstych schorzeń dermatologicznych spotykanych u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. Zazwyczaj czynnikiem etiologicznym tych chorób jest *Staphylococcus aureus* – Gram dodatnia bakteria, posiadająca zdolność produkcji superantygenów, które mogą aktywować komórki efektorowe układu odpornościowego i odpowiedź zapalną.

Większość infekcji wywołanych przez *Staphylococcus aureus* można leczyć ambulatoryjnie, co więcej najczęściej wystarczające jest leczenie miejscowe, np. kremami lub maściami z antybiotykiem. Leczenie takie wykazuje przewagę nad leczeniem ogólnoustrojowym z wielu powodów, przede wszystkim zastosowanie antybiotyku ograniczone jest do miejsca zakażenia, ryzyko odporności krzyżowej na antybiotyki wśród bakterii jest zminimalizowane, a leczenie miejscowe ma wyższy

profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia ogólnoustrojowego. Dodatkowo fakt występowania różnych formułacji antybiotyków pozwala dopasować produkt do pacjenta i jego potrzeb, co czyni terapię wygodniejszą i mniej uciążliwą^[1].

Wśród wielu antybiotyków stosowanych miejscowo, jednym z najczęściej przepisywanych jest preparat z kwasem fusydowym. Antybiotyk ten jest stosowany w dermatologii od ponad 50 lat – w formie tabletek został wpro-

wadzony w 1962 r., jako zawiesina – w 1963 r., forma maści dostępna jest od 1965 r., a zastosowanie kremu możliwe jest od 1982 r. Kwas fusydowy jest przydatny w leczeniu pierwotnych i wtórnych zmian skórnych, głównie tych spowodowanych przez bakterię *Staphylococcus aureus*. Antybiotyk ten znajduje również zastosowanie poza dermatologią, np. w okulistyce czy w leczeniu dożylnym ciężkich, ogólnoustrojowych zakażeń bakteryjnych. Poza preparatem jednoskładnikowym zastosować możemy preparat złożony z hydrokortyzonem, betametazonem czy bogatą w lipidy formułę z kwasem fusydowym oraz betametazonem. Kwas fusydowy jest antybiotykiem naturalnym, uzyskiwanym z grzyba *Fusidium coccineum*. Cząsteczka tej substancji ma strukturę podobną do steroidów, jednak nie wykazuje ich właściwości. Kwas fusydowy stosowany jest jako antybiotyk o silnym, miejscowym działaniu przeciwbakteryjnym. Jego działanie polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych, poprzez połączenie z czynnikiem elongacji G (ang. *elongation factor G*, EF-G). EF-G jest ważnym białkiem niezbędnym do przeprowadzenia syntezy białek. Połączenie z EF-G powoduje zatrzymanie syntezy białek i co za tym idzie śmierć komórki. Kwas fusydowy w niskich stężeniach wykazuje działanie bakteriostatyczne, a w wyższych bakterioobójcze. Stosowany miejscowo jest skuteczny wobec bakterii takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococci spp.*, *Corynebacteria spp.*, *Neisseria spp.* (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego: *Fucibet Lipid: Propionibacterium acne*) i niektórych szczepów *Clostridium spp.* oraz *Bacteroides spp.*^[2].

Penetracja kwasu fusydowego do miejsc zmienionych chorobowo jest porównywalna z miejscowymi kortykosteroidami^[3] Stężenia na poziomie 0,03-0,12 µg/ml okazują się wystarczające do niemal całkowitego zahamowania wzrostu szczepów *S. aureus*, w tym także szczepów opornych na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*,

MRSA). MRSA są niewrażliwe na antybiotyki z grupy β-laktamów (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy), a także na tetracykliny. Ponadto MRSA wykształciły mechanizmy oporności na niektóre makrolidy, ciprofloksacyne i aminoglikozydy. Dzięki swoim lipofilnym właściwościom kwas fusydowy posiada zdolność przenikania przez niezmienną chorobowo skórę. Antybiotyk wykazuje się wysokim współczynnikiem absorpcji, dzięki czemu miejscowe zastosowanie kwasu fusydowego powoduje znacznie większe lokalne stężenie, nie tylko w naskórku, a także w skórze właściwej, co wyróżnia go na tle innych miejscowych antybiotyków (jak gentamycyna i mupirocyna)^[4].

Oporność

Wyzwaniem XXI wieku jest narastająca oporność bakterii na antybiotyki. Aby zminimalizować ryzyko powstawania oporności należy stosować antybiotyki o najwęższym możliwym spektrum działania. Kwas fusydowy wpisuje się w te zasady, jest aktywny głównie przeciwko *Staphylococcus aureus*, który jest odpowiedzialny za większość miejscowych zakażeń skóry. Zatem stosowanie środków o szerszym spektrum działania nie wydaje się konieczne, a pamiętając o narastającej oporności na antybiotyki, jest wręcz niewskazane.

W Europie wskaźnik oporności bakterii na kwas fusydowy jest niski i utrzymuje się na stałym poziomie ok 1-2%. W Skandynawii, Wielkiej Brytanii i Irlandii zaobserwowano wzrost poziomu oporności. Sytuacja ta mogła być spowodowana rozprzestrzenianiem się klonu bakterii u pacjentów z liszajcem zakaznym. Obecnie odsetek opornych na kwas fusydowy *S. aureus* w tych krajach zmniejsza się^[5]. Wykazano, iż mechanizmy oporności nie rozwijają się, jeśli kwas fusydowy stosowany jest w cyklach do 14 dni^[6]. Teza ta została potwierdzona w badaniu nad skutecznością nowego kremu lipidowego z kwasem fusydowym oraz betametazonem u 629 pacjentów.

Oporność *S. aureus* na kwas fusydowy obserwowano u 2,3% chorych^[7]. Mechanizm oporności na kwas fusydowy polega głównie na powstawaniu zmian w obrębie białka EF-G. Wykryto pięć genów oporności: *fusA*, *fusB*, *fusC*, *fusD* i *fusE*. Może być ona przenoszona zarówno przez chromosomy, jak i plazmidy^[9].

Nie wykazano występowania oporności krzyżowej pomiędzy kwasem fusydowym i innymi antybiotykami. Może to wynikać z faktu, iż kwas fusydowy należy do grupy własnej, a jego struktura chemiczna jest odmienna od innych klas antybiotyków takich jak beta-laktamy, aminoglikozydy czy makrolidy. Zmniejsza to prawdopodobieństwo posiadania takiego samego mechanizmu oporności na dany antybiotyk^[9].

Wiele bakterii, a wśród nich także *S. aureus* oraz *S. epidermidis* w czasie replikacji mogą wytworzyć biofilm, definiowany jako grupa komórek ściśle przylegających do powierzchni, otoczonych polisacharydami, kwasami nukleinowymi oraz białkami. Nie wszystkie antybiotyki potrafią pokonać barierę tworzoną przez te substancje. Szacuje się, że biofilm odpowiada za 65-80% wszystkich przewlekłych lub nawracających infekcji bakteryjnych. Wstępne wyniki badań dowodzą, iż kwas fusydowy może rozpuszczać biofilm gronkoców, co w połączeniu z jego aktywnością wobec *Staphylococcus* może pomóc usunąć uporczywe bakterie powodujące częste nawroty infekcji^[10].

Zastosowanie

Infekcje bakteryjne skóry są coraz częstszym problemem w praktyce dermatologicznej. Zakażenia możemy podzielić na pierwotne oraz wtórne. Infekcje pierwotne są spowodowane czynnikiem bakteryjnym, są to m.in. liszajec czy zapalenie mieszków włosowych. Zakażenia wtórne charakteryzują się nadkażeniem bakteryjnym pierwotnie niezakażonych

chorób dermatologicznych, m.in. atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczyca, a także zakażenia ran. *Staphylococcus aureus* pozostaje wiodącym czynnikiem etiologicznym zakażeń skóry. W ostatnim czasie coraz częściej spotyka się z infekcjami *Staphylococcus aureus*, podejrzewa się, że może być to spowodowane rosnącą liczbą opornych na metycylinę szczepów *S. aureus*.

Wyprysk i łuszczyca są rodzajami zapaleń skóry, które charakteryzują się zaburzeniem w obrębie naskórka co predysponuje do zainfekowania skóry przez bakterie. Zastój żylny i limfatyczny także może predysponować do wystąpienia infekcji skóry. Pacjenci z obrzękiem limfatycznym są również w grupie ryzyka^[11]. U dzieci w wieku przedszkolnym często występuje liszajec zakaźny. Najczęstsza etiologia tego schorzenia to *Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus pyogenes*. Liszajec lokalizuje się na twarzy, szczególnie w okolicy nosa i ust. Liszajec zakaźny objawia się występowaniem drobnych pęcherzyków, które po pęknięciu tworzą charakterystyczne, miodowo-żółte strupy. Bakteryjne zapalenie mieszków włosowych jest kolejną chorobą o etiologii gronkowcowej. Objawia się występowaniem grudek oraz krost w okolicach mieszków włosowych, często przebitych włosem. Nieleczzone zapalenie mieszków włosowych może przerodzić się w czyraka^[3].

Kolejnym schorzeniem, w którym znajduje zastosowanie kwas fusydowy, jest atopowe zapalenie skóry (Ryc. 1, 2). Zmiany te często są nadkażone *S. aureus*, z tego powodu pożądane jest stosowanie produktów zawierających zarówno antybiotyk, jak i kortykosteroid. Takie połączenie jest zalecane jako leczenie pierwszego rzutu, także ze względu na fakt, iż pacjenci chętniej stosują jeden produkt zawierający dwie substancje aktywne w porównaniu do dwóch osobnych maści, co przekłada się na regularność stosowania leku^[12]. Na rynku polskim dostępne są produkty zawierające kwas fusydowy w połączeniu z hydrokortyzo-



Ryc. 1-2. Atopowe zapalenie skóry.

nem oraz betametazonem. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, kontaktowym zapaleniem skóry oraz łuszczycą porównano skuteczność kwasu fasydowego w połączeniu z betametazonem w porównaniu do samego betametazonu. Oba sposoby leczenia okazały się skuteczne, jednak badacze oceniali lepiej odpowiedź kliniczną pacjentów na połączenie antybiotyku z betametazonem^[13]. Wiele badań potwierdza skuteczność leczenia skojarzonego w zakażonym atopowym zapaleniu skóry, ponadto pokazują one wyższość skojarzenia kwasu fasydowego z kortykosteroidem ponad skojarzenia innych antybiotyków. Doniesienia odnośnie bezpieczeństwa zastosowania takich połączeń potwierdzają, iż jest ono bezpieczne i może powodować jedynie łagodne skutki uboczne^[7, 14].

W ostatnim czasie nowością na rynku jest połączenie kwasu fasydowego z betametazonem w kremie lipidowym. Formulacja ta dedykowana jest dla pacjentów z nadkażeniem bakteryjnym wyprysku, u których wymagane jest dodatkowe nawilżenie skóry. Duże, wielośrodkowe badanie kliniczne porównało skuteczność oraz bezpieczeństwo nowej for-

mulacji (kwas fasydowy + betametazon w podłożu będącym kremem lipidowym) w porównaniu do kwasu fasydowego z betametazonem na klasycznym podłożu. Próbą kontrolną było zastosowanie kremu lipidowego bez substancji aktywnych. Efektywność kliniczna formuły z kremem lipidowym w porównaniu do klasycznego kremu była podobna i wynosiła odpowiednio 82,9%, 82,7%, podczas gdy dla samego kremu bez substancji aktywnych wynosiła 33%. Oznacza to, że mamy do dyspozycji lek o takiej samej skuteczności, ale bardziej komfortowym i akceptowalnym przez pacjentów działaniu^[7].

Rekomendacje towarzystw dermatologicznych wielu krajów, w tym Belgii, Kanady, Francji, Niemiec zalecają stosowanie kwasu fasydowego jako leczenia pierwszej linii w liszajcu zakaźnym i/lub gronkowcowych pierwotnych infekcjach skórnych^[15]. Krem lub maść z kwasem fasydowym należy stosować w oszczędny sposób dwa lub trzy razy na dobę przez okres nie dłuższy niż 14 dni. Europejskie wytyczne dotyczące alergii zalecają stosowanie kwasu fasydowego w przypadku łagodnego, miejscowego wtórnego zakażenia w atopowym zapaleniu skóry^[16].

Skuteczność

Liczne badania udowadniają, że zarówno krem, jak i maść z kwasem fusydowym, są skuteczne w leczeniu zakażeń skóry wywołanych *Staphylococcus aureus*. W większości badań kwas fusydowy był stosowany dwa lub trzy razy na dobę. Maść z kwasem fusydowym była tak samo skuteczna jak maść z mupirocyną we wszystkich badaniach, które porównywały te dwa antybiotyki. Jednak w ocenie pacjentów to właśnie preparat z kwasem fusydowym był bardziej akceptowalną formą leczenia, głównie ze względu na większą tłustość preparatu z mupirocyną^[17]. W przypadku liszajca lepszą reakcję wykazywali pacjenci stosujący kwas fusydowy w porównaniu do kombinacji neomycyny z bacytracyną. Po 7 dniach leczenia 69% stosujących kwas fusydowy wykazywało remisję zmian w porównaniu do 47% w przypadku neomycyny z bacytracyną^[18].

Alergie

Dużym problemem w trakcie stosowania terapii miejscowych jest możliwość wywołania reakcji nadwrażliwości charakteryzujących się miejscowym podrażnieniem lub uczuleniem. W trakcie wielu lat stosowania kwasu fusydowego uważa się, że posiada on niski potencjał uczulający oraz łagodne skutki uboczne. Morris i wsp. w swoim badaniu wykazali niską częstość wystąpienia alergii na kwas fusydowy (0,3% w porównaniu do 3,6% w przypadku neomycyny) oraz nienarastanie jej pomimo częstego stosowania leku^[19]. W populacji niemieckiej dodatnie reakcje na testy płatkowe obserwowane były u 2,2% dla neomycyny, 3,2% dla gentamycyny i 0,8% dla kwasu fusydowego^[20].

Niepożądane reakcje na kwas fusydowy należą do rzadkich przypadków i najczęściej ograniczają się do miejsca aplikacji^[21]. Istnieje jedno doniesienie o wystąpie-

niu uogólnionej pokrzywki po zastosowaniu kwasu fusydowego jednocześnie doustnie oraz miejscowo^[22].

Koszt-efekt

Przepisując miejscowe leki przeciwbakteryjne należy uwzględnić także opłacalność różnych preparatów. W Wielkiej Brytanii przeprowadzono analizę farmakoekonomiczną zastosowania antybiotyków w miejscowych infekcjach skórnych. Chociaż kwas fusydowy jest droższy od starszych, bardziej uczulających antybiotyków, rzeczywisty koszt leczenia nadal pozostaje niski po uwzględnieniu takich składowych jak skuteczność kliniczna i akceptowalność produktu przez pacjenta. Porównując go do pozostającej w alternatywie do gronkowców mupirocyny kwas fusydowy jest o ok. 40-80% bardziej efektywny kosztowo^[23].

Na podstawie powyżej przedstawionych danych można stwierdzić, że kwas fusydowy jest dobrą opcją terapeutyczną w przypadku zakażeń spowodowanych *Staphylococcus aureus*. Wykazuje on dużą skuteczność, małą ilość działań niepożądanych, charakteryzuje się niewielkim potencjałem alergicznym i jest akceptowany przez pacjentów. Dostępne na rynku połączenia kwasu fusydowego z glikokortykosteroidem, także w formie aktywnego kremu lipidowego, są również bardzo skuteczne, co więcej mogą ułatwić i zwiększyć szanse powodzenia terapii pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Long BH. Fusidic acid in skin and soft-tissue infections. *Acta Dermato-Venereologica*, Suppl. 2008;(216):14-20.
2. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;12 (SUPPL. 2).
3. Schöfer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: An updated review. *Eur J Dermatology*. 2010; 20(1):6-15.
4. Bonamonte D, Belloni Fortina A, Neri L, Patrizi A. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2018 Jul 22];149(4):453-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25068235>.
5. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen B-E. A fusidic acid-resistant clone of *Staphylococcus aureus* associated with impetigo bullosa

- is spreading in Norway. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2002 Dec [cited 2018 Jul 23];50(6):873-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461006>.
6. Farrell DJ, Castanheira M, Chopra I. Characterization of Global Patterns and the Genetics of Fusidic Acid Resistance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2018 Jul 22];52(suppl_7):S487-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546625>.
 7. Larsen F, Simonsen L, Melgaard A, Wendicke K, Henriksen A. An Efficient New Formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate (Fucidort® Lipid Cream) for Treatment of Clinically Infected Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2007 [cited 2018 Jul 23];87(1):62-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225018>.
 8. Girolomoni G, Mattina R, Manfredini S, Vertuani S, Fabrizi G. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract*. 2016;70(May):4-13.
 9. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:1-5.
 10. Venkatesan N, Perumal G, Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria. *Future Microbiol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Jul 23]; 10(11): 1743-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517598>.
 11. Becker REN, Bubeck Wardenburg J. Staphylococcus aureus and the skin: a longstanding and complex interaction. *Skinmed* [Internet]. 2018 Jul 24;13(2):111-9; quiz 120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26137737>.
 12. Thestrup-Pedersen K, Taieb, Diepgen, Agner, Langley, Andersen, et al. 8. Treatment strategies and compliance for the adult patient with atopic eczema. *Acta Dermato-Venereologica, Suppl*. 2005;(215):36-40.
 13. Hjørth N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema. *Pharmatherapeutica* [Internet]. 1985 [cited 2018 Jul 23];4(2):126-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903779>.
 14. Poyner TF, Dass BK. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid/hydrocortisone cream (Fucidin® H cream) and miconazole/hydrocortisone cream (Daktacort® cream) in infected eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2018 Jul 23];7:S23-30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092699599600027X>.
 15. Ida-leitlinie S-. Diagnostik und Therapie Infektionen der Haut und Schleimhäute. 2011.
 16. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Jul 23];118(1):152-69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815151>.
 17. Morley PAR, Munot LD. A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 1988 Jan 11 [cited 2018 Jul 24];11(2):142-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3146465>.
 18. Cassels-Brown G. A comparative study of Fucidin Ointment and Cicatrin Cream in the treatment of impetigo. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1981 Apr [cited 2018 Jul 24];35(4):153-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7028065>.
 19. Morris SD, Rycroft RJG, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 Jun [cited 2018 Jul 23];146(6):1047-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072075>.
 20. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Dec 11];56(4):229-31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0536.2006.01084.x>.
 21. Lee AY, Joo HJ, Oh JG, Kim YG. Allergic contact dermatitis from sodium fusidate with no underlying dermatosis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2000 Jan [cited 2018 Jul 23];42(1):53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644035>.
 22. Bobadilla-González P, García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, Pérez-Rangel I, Sánchez-Vega S. Generalized urticaria to fusidic acid. *Allergy* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jul 23];64(5):817-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187392>.
 23. Sutton JB, Langdon CG. An analysis of the cost effectiveness of fusidic acid cream and mupirocin ointment in the treatment of superficial skin sepsis in general practice. Vol. 6. 1993. 37-43 p.



ZDROWIE I PIĘKNO SKÓRY W RĘKACH PROFESJONALISTÓW



- DIAGNOSTYKA, PROFILAKTYKA
I LECZENIE CHOROÓB SKÓRY
- DERMATOCHIRURGIA
- DERMATOLOGIA ESTETYCZNA

www.dermoklinika.pl / Łódź, ul. Kościuszki 93 / tel.: 42 230 96 57; 692 065 698 / fax: 42 636 06 61