



lek. Anna Gawdzik
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
we Wrocławiu
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Zastosowanie gentamycyny we wtórnych zakażeniach skóry

W przebiegu wielu chorób skóry uszkodzenie bariery naskórkowej sprzyja kolonizacji patogennymi bakteriami oraz rozwojowi wtórnych infekcji. Zakażenie bakteryjne może rozwinąć się również na podłożu przerwania ciągłości skóry w miejscu ran, owrzodzeń i oparzeń. W przypadku wtórnej infekcji na podłożu skóry zmienionej w przebiegu dermatoz o etiologii alergicznej lub zapalnej, najbardziej skuteczne jest połączenie antybiotyku i glikokortykosteroidu^[1]. Gentamycyna w połączeniu z dipropionianem betametazonu jest jednym z najczęściej stosowanych preparatów złożonych.

Złiszajcowacenie zmian skórnych jest powikłaniem spotykanym w codziennej praktyce lekarskiej. Jest nieodłącznym elementem obrazu klinicznego atopowego zapalenia skóry, alergicznego wyprysku kontaktowego oraz innych dermatoz, w szczególności tych przebiegających ze świądem^[2]. Odruch drapania prowadzi do mechanicznego uszkodzenia bariery naskórkowej oraz ułatwia bakteriom penetrację warstwy rogowej^[2]. Wtórna infekcja powoduje zaostrzenie objawów choroby podstawowej, nasilając miejscowy stan zapalny oraz może skutkować powikłaniami ogólnoustrojowymi, zwłaszcza u osób z upośledzoną odpornością; jest też często pierwszym objawem skłaniającym pacjenta do wizyty u specjalisty. Zaczerwienienie, obrzęk, sączenie i zasychanie wydzieliny

w charakterystyczne miodowożółte strupy są objawami świadczącymi o dużym prawdopodobieństwie o obecności wtórnej infekcji^[2]. Infekcje są najczęściej spowodowane zakażeniami gronkowcowymi, paciorkowcami lub mają etiologię mieszaną^[1]. W przypadku pacjentów z atopowym zapaleniem skóry za zaostrzenie choroby często odpowiada gronkowiec złocisty, którego superantygeny biorą udział w patogenezie choroby^[2]. Nie należy także zapominać o możliwości nadkażenia zmian skórnych bakteriami z grupy *Enterococcus*, bakteriami Gram-ujemnymi czy beztlenowymi. Specyficzne mikrośrodowisko rany, z obecnością wysięku surowiczego sprzyjają zakażeniom wywołanym przez Gram-ujemną pałeczkę *Pseudomonas aeruginosa*. Gdy przyczyną zakażenia jest *Pseudo-*

monas aeruginosa zmiany są często pokryte biało-zieloną wydzieliną o charakterystycznym zapachu^[4]. Nie uzyskuje się poprawy po empirycznym leczeniu antybiotykiem o spektrum działania skierowanym wyłącznie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. U niektórych pacjentów, zwłaszcza przebywających na oddziałach intensywnej terapii, pacjentów onkologicznych, wyniszczonych, w stanie immunosupresji, zakażenie skóry może stanowić punkt wyjścia do rozwoju sepsy i w konsekwencji prowadzić do zgonu^[4]. W takiej sytuacji należy wykonać posiew z ran oraz zastosować leczenie ogólne antybiotykiem. U pacjentów, u których nie występują czynniki ryzyka, a obszar zakażenia jest niewielki, zastosowanie miejscowego antybiotyku może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz pozwala na osiągnięcie stężenia terapeutycznego leku jedynie w miejscu aplikacji^[5].

Antybiotykoterapia niesie ze sobą niebezpieczeństwo selekcji szczepów opornych. Lekooporność jest jednym z najbardziej niepokojących problemów, z jakim mamy do czynienia w trakcie terapii. Szerzeniu oporności sprzyjają między innymi: nadużywanie antybiotyków, stosowanie ich w sposób niezgodny ze wskazaniami (np. w chorobach wirusowych), zbyt krótki czas podawania, za długie przerwy między kolejnymi dawkami. Liczba szczepów opornych na gentamycynę nie jest duża – w przypadku gronkowca złocistego jest to ok. 3,3% liczby szczepów, mniej niż w przypadku kwasu fusydowego (6,6%)^[9]. Popularność kwasu fusydowego w monoterapii skórnych infekcji bakteryjnych doprowadziła w latach 1995–2001 w Wielkiej Brytanii do podwojenia liczby szczepów *S. aureus* opornych na kwas fusydowy^[6] oraz do rozwoju oporności krzyżowej na inne związki przeciwdrobnoustrojowe, mogąc przyczynić się do rozprzestrzeniania wieloopornych szczepów *S. au-*

reus (MRSA)^[3]. W Wielkiej Brytanii, w przeprowadzonym na szeroką skalę badaniu, oporność na kwas fusydowy obserwowano u 25% pacjentów przed rozpoczęciem leczenia i 75% pacjentów po zakończeniu terapii^[7].

Gentamycyna jest antybiotykiem z grupy aminoglikozydów znanym od 1963 roku^[8]. Działa bakteriobójczo, hamując biosyntezę białek bakteryjnych w rybosomach. Nieodwracalnie blokuje podjednostkę 30S rybosomów, prowadząc do powstawania niepełnowartościowych białek i w efekcie do śmierci komórki bakteryjnej. Gentamycyna może być stosowana parenteralnie, doustnie, w formie kropli do oczu, roztworu do nebulizacji, w postaci nasączonych lekiem gąbek, maści lub kremu. Dostępny jest również preparat złożony do stosowania miejscowego na skórę zawierający dodatkowo dipropionian betametazonu. Ze względu na czas działania wystarczające jest stosowanie leku 1-2 razy na dobę, maksymalnie przez 14 dni. Gentamycyna działa bakteriobójczo zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Jest skuteczna w przypadku zakażenia paciorkowcami i gronkowcami, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aerogenes*. Działanie na bakterie Gram-dodatnie stanowi zaletę w przypadku terapii empirycznej wtórnych zakażeń, zwłaszcza kiedy brakuje możliwości wykonania posiewu lub konieczności szybkiego rozpoczęcia leczenia. W sytuacji wtórnych zakażeń istnieje obawa nadkażenia florą mieszaną lub bakteriami Gram-ujemnymi, wobec których część powszechnie stosowanych antybiotyków nie jest wystarczająco skuteczna.

Dla każdego antybiotyku istnieje możliwość wchłaniania się leku do krwiobiegu, zwłaszcza podczas stosowania na uszkodzoną skórę. Gentamycyna nie wchłania się przez skórę nieuszkodzoną, co minimalizuje interakcje z lekami doustnymi. Tego typu działanie niepożądane wykazano podczas

jednoczesnego stosowania statyn i kwasu fusydowego^[10,11]. W przypadku stosowania gentamycyny nie stwierdzono również ryzyka wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka, którą przypadek odnotowano w związku ze stosowaniem kwasu fusydowego u 82-letniej pacjentki we Francji^[12]. Wchłanianie kwasu fusydowego przez skórę nieuszkodzoną w badaniu na zwierzętach wynosiło 1,3%^[13]. Dla ran powierzchownych leczenie miejscowe jest wystarczające. Natomiast w przypadku głębokich zakażeń takich jak czyrak, należy zastosować antybiotykoterapię doustną, co zabezpiecza przed ewentualnymi powikłaniami związanymi z wysiewem drobnoustrojów do krwi^[14].

Betametazon należy do silnie działających glikokortykosteroidów. Działa przeciwzapalnie, przeciwświądowo oraz obkurczająco na naczynia krwionośne. Należy pamiętać, że przy stosowaniu glikokortykosteroidów nie powinno używać się go na skórę cienką i delikatną, w okluzji oraz u dzieci do 12. roku życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych zarówno gentamycyny, jak i betametazonu w postaci preparatu złożonego, wzrasta w przypadku stosowania leku na duże powierzchnie skóry, na skórę uszkodzoną oraz u osób z wyjściowo zaburzoną funkcją wątroby i nerek. Lek jest bezpieczny pod warunkiem przestrzegania zaleceń, czyli aplikacji preparatu na niewielkie obszary, nie dłużej niż 14 dni, z częstotliwością raz lub dwa razy dziennie^[6].

Gentamycyna działa szybciej niż antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym. Dostępne są liczne doniesienia potwierdzające skuteczność bakteriobójczą gentamycyny, zarówno w monoterapii przy wtórnych infekcjach ran, owrzodzeń i oparzeń oraz w połączeniu ze sterydem dla nadkażonych zmian o charakterze wyprysku. W leczeniu ran i owrzodzeń w większości przypadków leczeniem z wyboru są antyseptyki na bazie chlorheksydyny, oktenidyny, jodu oraz antybiotykoterapia ogólna.

Kontaktowe zapalenie skóry dotyczy 1,4% pacjentów z przewlekłą niewydolnością żylną^[15]. Obraz kliniczny obejmuje obrzęk, zmiany rumieniowe plamiste bądź plamisto-grudkowe z towarzyszącym świądem, złuszczeniem oraz dolegliwościami bólowymi. Objawy te mogą sugerować wtórną infekcję skóry i tkanki podskórnej^[15]. Przy zaostrzeniu choroby często stosowanym preparatem jest gentamycyna z betametazonem. Należy pamiętać, że wiąże się to jednak z ryzykiem wystąpienia objawów alergii kontaktowej^[4,16]. Odsetek pacjentów z przewlekłymi owrzodzeniami kończyn dolnych i wypryskiem przyżylakowym (typu *stasis dermatitis*), u których stwierdzono nadwrażliwość miejscową na siarczan neomycyny wynosił 5%. Najprawdopodobniej skutkiem alergii krzyżowej, u 3,1% z nich wystąpiła również nadwrażliwość na siarczan gentamycyny^[17]. Nadwrażliwość na neomycynę zwiększa prawdopodobieństwo nietolerancji preparatu zawierającego gentamycynę, jednak nie w każdym przypadku. W porównaniu z neomycyną, gentamycyna znacznie rzadziej powoduje reakcje alergiczne^[18]. W momencie nasilenia rumienia i świądu oraz pojawienia się nowych ognisk chorobowych u pacjentów leczonych miejscowo wskazane jest zaprzestanie aplikacji leku i zgłoszenie się do lekarza.

Podsumowanie

Gentamycyna ze względu na swoją wysoką skuteczność, szerokie spektrum działania oraz dobrą tolerancję, jest z powodzeniem stosowana w terapii zakażeń od wielu lat. Miejscowa aplikacja i brak penetracji do głębokich warstw skóry pozwala ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane, a dostępność preparatu złożonego z betametazonem pozwala dostosować leczenie do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W przypadku dermatoz przebiegających z wtórną impetiginizacją, gentamycyna w połączeniu z betametazonem wykazuje wyższą skuteczność niż monoterapia antybiotykami^[5,19].

Piśmiennictwo:

1. Szepietowski J., Kaszuba A., Placek W., Gliński W. Praktyczne implikacje dotyczące stosowania miejscowych preparatów złożonych zawierających kortykosteroid w leczeniu chorób powikłanych zakażeniem bakteryjnym i/lub grzybiczym – opinia ekspercka. *Dermatol. Klin.*, 2009; 11: 109-112.
2. Nowicki R. Leczenie infekcji skóry w atopowym zapaleniu skóry. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2010; 5: 323-329.
3. Jawień A., Bartoszewicz M., Przondo-Mordarska A. et al. Wytyczne postępowania ogólnego i miejscowego w ranach objętych procesem infekcji. *Leczenie Ran* 2012; 9(3): 59–75.
4. Braun-Falco O., Plewig F., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatologia*. T.I. Czelej, Lublin 2017.
5. Koning S, Verhagen AP et al. Interventions for impetigo, *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004 (2):CD 003261.
6. O'Neill A.J., Larsen A. R., Skov R. et al. Characterization of the Epidemic European Fusidic Acid-Resistant Impetigo Clone of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007; 5: 1505–1510.
7. Francis N.A., Ridd M.J. Thomas-Jones E. et al. Oral and Topical Antibiotics for Clinically Infected Eczema in Children: A Pragmatic Randomized Controlled Trial in Ambulatory Care. *Ann Fam Med*. 2017; 15(2):124-130.
8. Weinstein M.J. et al. Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*, *J.Med. Chem.* 1963; 6: 463-464.
9. Larsen F.S. , Simonsen L. et al. An Efficient New Formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate (Fucicort® Lipid Cream) for Treatment of Clinically Infected Atopic Dermatitis, *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 62–68.
10. Burtenshaw A.J., et al. Presumed interaction of fusidic acid with simvastatin. *Anaesthesia* 2008; 63: 656–58.
11. Magee C., et al. Severe rhabdomyolysis as a consequence of the interaction of fusidic acid and atorvastatin. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: e11–15.
12. Cluzel C., Pralong P., Logerot S., et al. Lethal Lyell's syndrome induced by fusidic acid. *Annales de Dermatologie et de Venereologie* 2016; 143(3):215-218.
13. Degim I.T., Hadgraft J., Houghton E., Teale P. In vitro percutaneous absorption of fusidic acid and betamethasone 17-valerate across canine skin. *Br J Dermatol*. 2003; 148(5): 1010-1017.
14. Nowicki R., Barańska-Rynak W., Samet A., Arlukowicz E., Skórne infekcje bakteryjne u dzieci. *Ropne choroby o etiologii gronkowcowej*. Przewodnik Lekarza. 2002.
15. Sundaresan S., Migden M.R., Silapunt S. Stasis Dermatitis: Pathophysiology, Evaluation, and Management. *American Journal of Clinical Dermatology* 2017; 18 (3): 383–390.
16. Narbutt J., Bowszyc-Dmochowska M., Kapińska-Morawiecka M. et al. Przewlekła niewydolność żylna – epidemia, klasyfikacja i obraz kliniczny. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I. *Przegl Dermatol* 2018, 105, 473–485.
17. Erfurt-Berge C., Geier J., Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis?—new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 2017; 77(3): 151-158.
18. Goh C.L., Contact sensitivity to topical antimicrobials. *Contact Dermatitis*, vol. 21, no. 3, pp. 166-171, Sep. 1989.
19. Wachs GN, Maibach HI. Co-operative double-blind trial of an antibiotic/corticoid combination in impetiginized atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1976; 95: 323–328.