



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

Rola kwasu fusydowego oraz jego połączenia z betametazonem w leczeniu miejscowych zakażeń skóry

Zakażenia skóry i tkanek miękkich należą do najczęstszych chorób spotykanych w codziennej praktyce ambulatoryjnej. Zazwyczaj mają łagodny, samoograniczający się przebieg, jednak u pacjentów z zaburzoną odpornością mogą być przyczyną poważnych powikłań. Ze względu na lokalny charakter choroby, leczenie miejscowym antybiotykiem jest terapią z wyboru z uwagi na minimalny potencjał ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz udowodnioną skuteczność^[1].

W przypadkach, gdy infekcja rozwija się na podłożu skóry zmienionej w przebiegu przewlekłych dermatoz zapalnych, zaleca się zastosowanie preparatu złożonego, zawierającego antybiotyk i glikokortykosteroid^[2]. Jednym z połączeń jest kwas fusydowy z betametazonem w postaci kremu lipidowego. Połączenie tych dwóch substancji warunkuje skuteczne działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne, a podłoże wzbogacone w lipidy wpływa ochronnie na barierę naskórkową uszkodzoną w przebiegu procesu chorobowego.

Pierwotne zakażenia skóry

Zakażenia wywołane przez bakterie Gram-dodatnie, powodujące powszechnie występujące jednostki chorobowe, takie jak

zapalenie mieszków włosowych, czyraki, zagnokcica bakteryjna czy liszajec zakaźny, zakażenia ran oraz wtórne nadkażenia skóry zmienionej w przebiegu dermatoz zapalnych, stanowią częsty powód konsultacji lekarskich. Liszajec zakaźny w swojej pierwotnej formie najczęściej spotykany jest u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, jednak może dotyczyć każdej grupy wiekowej. Występuje w dwóch odmianach – niepęcherzowej (klasycznej) i pęcherzowej^[1,3]. Częściej występująca postać niepęcherzowa może być spowodowana infekcją paciorkowcem ropnym (łac. *Staphylococcus pyogenes*) lub gronkowcem złocistym (łac. *Staphylococcus aureus*). W obrazie klinicznym początkowo występują rumieniowe plamy i grudki, z których w krótkim czasie powstają wiotkie pęcherze,

niemal natychmiast przekształcają się w nadżerki pokryte charakterystycznymi miodowożółtymi strupami. Choroba najczęściej zajmuje twarz, w szczególności okolice jamy ustnej i nosa. Wtórnie na drodze autoinokulacji może dojść do rozwoju zanokcicy bakteryjnej. Zakażeniu sprzyja ciepły i wilgotny klimat. Rzadko występującym powikłaniem nielezionej odmiany niepęcherzowej liszajca zakaźnego może być kłębuszkowe zapalenie nerek rozwijające się u ok. 5% pacjentów^[1,3].

Odmiana pęcherzowa liszajca zakaźnego jest wywołana przez toksyny gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*), który często zajmuje tułów, pośladki i okolice wyprzeniowe^[1].

Zgodnie z obowiązującymi standardami, na podstawie danych zgromadzonych przez przegląd Cochrane, w liszajcu zakaźnym udowodniono przewagę antybiotykoterapii miejscowej nad ogólną^[4]. Nie ma wystarczających dowodów skuteczności miejscowych środków odkażających oraz medycyny naturalnej^[1,3]. Jednym z zalecanych antybiotyków miejscowych jest kwas fusydowy w monoterapii stosowany dwa razy dziennie przez 7-12 dni^[1,4].

Kolejnym częstym zakażeniem skóry jest zapalenie mieszków włosowych. Choroba w swojej klasycznej postaci jest najczęściej wywołwana przez gronkowca złocistego. Zazwyczaj rozwija się u nosicieli gronkowca, u pacjentów z cukrzycą i atopowym zapaleniem skóry. W obrazie klinicznym dominują krosty przymieszkowe na podłożu rumieniowym^[3]. Zmianom może towarzyszyć świąd. U mężczyzn może wystąpić odmiana obejmująca mieszki włosowe brody. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry odmianą choroby jest wypryskowe zapalenie skóry brody^[3]. W leczeniu, oprócz antybiotyku ogólnego lub miejscowego obejmującego swoim spektrum gronkowca złocistego przy nasilonym stanie zapalnym, można zastosować miejscowy glikokortykosteroid, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą atopią.

Wtórne zakażenia skóry

Wtórne nadkażenie paciorkowcowe, gronkowcowe lub mieszane, skóry zmienionej w przebiegu dermatoz zapalnych określamy mianem zliszajcowacenia. Może rozwinąć się szczególnie w przebiegu chorób skóry, w których dochodzi do uszkodzenia bariery naskórkowej. Zdarza się, że współistnieje ze zmianami w przebiegu opryszczki zwykłej, półpaśca, świerzbu, ukąszeń stawonogów, atopowego zapalenia skóry, alergicznego wyprysku kontaktowego i innych. W tych wskazaniach należy rozważyć zastosowanie antybiotyku miejscowego^[5]. W szczególnych przypadkach, które przebiegają z nasilonym stanem zapalnym w przebiegu dermatoz o podłożu alergicznym, lekiem pierwszego wyboru powinno być połączenie antybiotyku miejscowego z glikokortykosteroidem^[2].

Skóra atopowa jest szczególnie narażona na występowanie nadkażeń bakteryjnych. Sprzyja im defekt bariery naskórkowej, na który składają się: nieprawidłowy skład płaszcza hydrolipidowego związany z niedoborem naturalnego czynnika nawilżającego, ceramidów, niedobór naturalnych peptydów antybakteryjnych (m.in. defensyn, katelicydyny) oraz podwyższone pH skóry^[6]. W związku z tym u większości pacjentów (ok. 90%) dochodzi do zaburzenia mikrobiomu skóry z maszyną kolonizacją szczepami gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*), również metycylinoopornego (MRSA)^[7,8]. Według danych z literatury, odsetek pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i nosicielstwem MRSA może sięgać nawet 30,8%^[7]. Toksyny gronkowcowe mają właściwości superantygenów i są jednym z czynników nasilających stan zapalny. Leczenie wtórnych nadkażeń powinno jednocześnie oddziaływać na wszystkie elementy patogenezы choroby. Pacjenci często odczuwają świąd, który poprzez indukcję odruchu drapania, prowadzi do dalszego uszkodzenia naskórka. Prze-

czosy są częstym punktem wyjścia zakażeń skóry u tych pacjentów. Istotnym elementem jest przerwanie „błędnego koła”, którego elementami są: stany zapalne, świąd, uszkodzenie bariery naskórkowej i wtórne infekcje skóry. Szczególne znaczenie ma połączenie miejscowo steroidoterapii z odpowiednią pielęgnacją opierającą się na odbudowie bariery naskórkowej oraz zwalczanie współistniejących nadkażeń bakteryjnych (w praktyce ambulatoryjnej za pomocą preparatu złożonego zawierającego połączenie glikokortykosteroidu z antybiotykiem). Zastosowanie preparatu złożonego pozwala na uzyskanie lepszej współpracy z pacjentem niż dwóch osobnych preparatów^[5].

Kwas fusydowy

Jednym z najczęściej stosowanych miejscowo antybiotyków jest kwas fusydowy, wyizolowany po raz pierwszy w 1960r. z pleśni *Fusidium coccineum*^[6,9]. Należy do antybiotyków pochodzenia naturalnego. Ma budowę steroidową, jednak nie wykazuje aktywności glikokortykosteroidowej^[2,9], dobrze rozpuszcza się zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach. Aplikowany miejscowo osiąga stężenie terapeutyczne również w głębszych warstwach skóry właściwej, penetruje do tkanki podskórnej, także przez skórę nieuszkodzoną, osiągając stężenie terapeutyczne na poziomie nieosiągalnym dla słabiej penetrujących antybiotyków miejscowych, takich jak mupirocyna czy gentamycyna^[2,6]. Jest to szczególnie ważne w leczeniu chorób z patogenem, gdzie źródło zakażenia umiejscowione jest tuż pod powierzchnią skóry, przykładem tego mogą być: zapalenie mieszków włosowych, figówka oraz zanokcica. Wchłanianie kwasu fusydowego przez skórę nieuszkodzoną w badaniu na zwierzętach wynosiło 1,3%^[10]. Efekt bakteriostatyczny polega na hamowaniu syntezy protein bakteryjnych w rybosomach prowadząc do uszkodzenia ich ściany komórkowej. Przy wy-

ższych stężeniach przeważa efekt bakterio-bójczy^[9]. Takie stężenie ze względu na ilość substancji czynnej jest osiągane, dzięki stosowaniu antybiotyku *Fucidin*. Spektrum działania jest wąskie i obejmuje szczególnie szczepy gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*), zarówno metycylino-wrażliwe (MSSA), jak i metycylinooporne (MRSA), paciorkowce (łac. *Streptococci spp.*), *Corynebacteria spp.*, *Neisseria spp.*, niektóre szczepy bakterii *Clostridium spp.* i *Bacteroides spp.*^[6].

Narastająca antybiotykooporność stanowi istotny problem współczesnej medycyny^[3]. Stosunkowo wąskie spektrum działania w przypadku zakażeń skóry wydaje się korzystne, ponieważ większość tego typu infekcji jest wywołana przez bakterie Gram-dodatnie. Wąskie spektrum działania minimalizuje ryzyko występowania oporności^[6,9]. Przyjęto, że odsetek szczepów opornych utrzymuje się na niskim poziomie 2% populacji europejskiej^[6,9], jednak według niektórych autorów, w zależności od lokalizacji rozpowszechnienie gronkowca złocistego opornego na kwas fusydowy (FRSA) wynosi od 0,3 do 52,5%^[7]. Dane z literatury są zgodne, że odsetek FRSA wzrasta w przypadku pacjentów z przewlekłymi chorobami skóry, u których antybiotyk ten jest często nadużywany. W badaniu przeprowadzonym przez ośrodek gdański, w populacji osób zdrowych, średnio 4% szczepów gronkowca złocistego było opornych na kwas fusydowy i odpowiednio 15% u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Zjawisko to nie dotyczy wyłącznie kwasu fusydowego. Dla 2% maści z mupirocyną w populacji osób zdrowych wykazano podobny odsetek opornych szczepów gronkowca złocistego, natomiast dla pacjentów z AZS odsetek ten wynosił 17,5%^[7]. Dane pokrywają się z doniesieniami z krajów europejskich^[11]. W celu zmniejszenia ryzyka powstania oporności należy ściśle przestrzegać wskazań do stosowania i nie przedłużać czasu kuracji ponad 14 dni^[9].

Droga doustna i parenteralna jest wykorzystywana w leczeniu zapaleń kości i szpiku. W literaturze opisywano skuteczność jako leczenie drugiego rzutu *folliculitis decalvans*, łącząc leczenie ogólne z miejscowo aplikowanym kremem z klotrimazolem lub kwasem fusydowym oraz betametazonem^[12]. Opisywano przypadek zespołu Lyella, głównie w związku z podażą doustną i parenteralną^[13]. Pacjenci przyjmujący statyny powinni zachować ostrożność z powodu możliwości wystąpienia rhabdomyolizy, w związku z interakcją z kwasem fusydowym. W Polsce niedostępny jest kwas fusydynowy do stosowania doustnego^[14].

W leczeniu najczęściej stosuje się miejscową drogę podawania. Zaletą tej metody jest działanie jedynie w miejscu aplikacji bez ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Kwas fusydowy stosowany miejscowo jest dobrze tolerowany i bardzo rzadko powoduje podrażnienie skóry w miejscu aplikacji. Kwas fusydowy jest uznawany za hipoałergiczny w porównaniu do stosowanych miejscowo antybiotyków z grupy aminoglikozydów, na przykładzie siarczanu neomycyny, dla którego częstość wystąpienia alergii kontaktowej w populacji jest szacowana na 1,0-1,4%^[15]. W przeciwieństwie do neomycyny nie powoduje ryzyka alergii krzyżowych na inne antybiotyki stosowane miejscowo^[6]. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów ze skórą atopową, z alergicznym wypryskiem kontaktowym, bądź z wypryskiem zastoinowym (przyżylakowym). U tych pacjentów stwierdza się wyższe niż w populacji zdrowej ryzyko do wywołania alergii kontaktowej na siarczan neomycyny^[15,16]. Dla pacjentów z podejrzeniem alergii kontaktowej na nieznaną przyczynę u 2,5% występowała nadwrażliwość na siarczan neomycyny^[15]. Wśród pacjentów z wypryskiem przyżylakowym odsetek ten wynosi odpowiednio 5,0% dla neomycyny i 3,1% dla gentamycyny^[16].

Preparat złożony (kwas fusydowy z walerinianem betametazonu)

Zaletą kwasu fusydowego jest występowanie w preparatach złożonych w połączeniu z glikokortykosteroidami^[3]. Dostępne są preparaty zawierające dodatek octanu hydrokortyzonu lub walerinianu betametazonu^[6,17]. Takie połączenie jest wskazane w przypadku zliszajcowacenia zmian w przebiegu atopowego zapalenia skóry lub wyprysku kontaktowego ze względu na właściwości przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwświądowe, obkurczające naczynia. 0,1% walerinian betametazonu jest glikokortykosteroidem charakteryzującym się średnio silnym działaniem według klasyfikacji amerykańskiej^[2]. Klasyfikacja europejska umieściła preparat 0,1% walerinianu betametazonu w klasie III należącej do silnie działających glikokortykosteroidów^[3]. Wchłanianie przez nieuszkodzoną skórę jest większe, wynosi ok. 10%^[10].

Dla osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego oraz lepszej współpracy z pacjentem, należy zwrócić uwagę na dobór odpowiedniego podłoża preparatu^[3]. Skóra zmieniona zapalnie jest przesuszona. Szczególnie widoczne jest to u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Przyczynia się do tego zwiększona przeznaskórkowa utrata wody, zmniejszone stężenie lipidów i ceramidów w naskórku związane ze stanem zapalnym potęgowanym alergią i nadkażeniem bakteryjnym, jak również w związku defektami genetycznym białek budujących barierę naskórkową^[3]. Pacjenci wymagają odpowiedniej pielęgnacji: codziennego, częstego stosowania preparatów wykazujących działanie okluzyjne oraz nawilżające, dodatkowo wzbogaconych w ceramidy, cholesterol i wolne kwasy tłuszczowe^[8].

Maść powoduje silniejszą okluzję, gdyż zawiera 100% składników lipofilnych. Jednak przez niektórych pacjentów jest gorzej tolerowana z powodu zbyt dużej lepkości i po-

zostawiania tłustego filmu na skórze^[3]. Tego typu podłoża mogą powodować dyskomfort pacjenta w trakcie codziennej aktywności, szczególnie latem. Inną formą leku, o większej zawartości wody, taka jak krem emulsja typu W/O, która w swoim składzie zawiera 70% składników lipidowych i 30% składników hydrofilowych sprawia, że krem jest mniej lepki i nie powoduje wrażenia tłustości po aplikacji na skórę. Ponadto, frakcja składników hydrofilowych może przyczynić się do poprawy nawilżenia naskórka, co skutkuje lepszą dostępnością biologiczną leku oraz szybszą absorpcją leku. Podłoże kremu zawierającego walerianin betametazonu z kwasem fusydowym zostało wzbogacone w lipidy, które poprawiają nawilżenie skóry i wzmacniają barierę naskórkową, której defekt jest jednym z elementów patogenezы AZS. Krem lipidowy zapewnia efekt okluzji podobny do maści jednak bez pozostawienia tłustej warstwy^[6]. Może zwiększyć penetrację leku oraz zapewnić lepszą współpracę z pacjentem^[6].

Podsumowanie

Zakażenia skóry są częstą jednostką, z którą spotykają się lekarze różnych specjalności, zarówno dermatolodzy, jak i lekarze medycyny rodzinnej, chirurdzy i pediatrzy. W przewlekłych zapalnych chorobach skóry stanowią wyzwanie, komplikując przebieg choroby oraz znacząco obniżając jakość życia. Skuteczne leczenie powinno obejmować wszystkie elementy patogenezы choroby. W warunkach ambulatoryjnych pierwszym wyborem jest zwykle preparat miejscowy. Preparat złożony w postaci lipidowego kremu z kwasem fusydowym i betametazonem pozwala jednocześnie zwalczać zakażenie, stan zapalny, suchość i świąd oraz wzmacnia barierę naskórkową. Charakteryzuje się selektywnością działania, niskim potencjałem alergizującym oraz podłożem akceptowalnym kosmetycznie.

Piśmiennictwo:

1. Hartman-Adams H., Banvard C., Juckett G. Impetigo: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician* 2014; 90:4; 229-235.
2. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32
3. Braun-Falco O., Plewig F., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermagologia*. T.I. Czelej, Lublin 2017.
4. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (1):CD003261.
5. Topical antibiotics: very few indications for use. *Best Practice Journal* 2014 Oct; 64.
6. Girolomoni G., Mattina R., Manfredini S. et al. Fusidic acid betamethasone lipid cream. *Int J Clin Pract* 2016, 70 (Suppl. 184), 4-13.
7. Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M. Decolonization of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34 (6): 553-560.
8. Kaszuba A, Maj J. *Praktyka dermatologiczna*. Termedia, Poznań 2016.
9. Machado Curbete & Hérica M., Nunes Salgado R. A Critical Review of the Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for Its Determination, *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 2016, 46:4, 352-360.
10. 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.
11. 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
12. Pimenta R, Borges-Costa J. Successful Treatment with Fusidic Acid in a Patient with Folliculitis Decalvans. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2019;27(1):49-50.
13. 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.
14. Deljehier T, Pariente A, Miremont-Salamé G et al. Rhabdomyolysis after co-administration of a statin and fusidic acid: an analysis of the literature and of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):1057-1063.
15. Menezes de Pádua C.A., Schnuch A. et al. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2005; 14 (10): 725-733.
16. 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.
17. Larsen FS, Simonsen L, Melgaard A, Wendicke K, Henriksen AS. 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.