



lek. Adrianna Liberska
lek. Jagoda Stroynowska

Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Mupirocyna w leczeniu zakażeń bakteryjnych

Skóra ludzka stanowi ważną barierę zabezpieczającą przed wnikaniem do wnętrza organizmu różnych czynników szkodliwych. Jej powierzchnia nie jest jednak sterylna. Kolonizują ją liczne bakterie, które w warunkach prawidłowych nie prowadzą do rozwoju infekcji. Do zakażeń bakteryjnych dochodzi w przypadku urazów prowadzących do utraty ciągłości skóry, zaburzeń jej funkcji ochronnej, np. w czasie stanu zapalnego skóry, a także w przypadku stanów związanych z ogólnym spadkiem odporności, np. w przebiegu cukrzycy lub w trakcie leczenia immunosupresyjnego. Najczęstszymi winowajcami bakteryjnych infekcji skórnych są bakterie należące do gronkowców i paciorkowców.

Biorąc pod uwagę najczęstsze czynniki etiologiczne bakteryjnych zakażeń skóry, dużą rolę w farmakoterapii tych chorób odgrywa mupirocyna. Jest to antybiotyk wytwarzany w wyniku procesu fermentacji przez bakterie z gatunku *Pseudomonas fluorescens*. Wykazuje on działanie wobec bakterii Gram-dodatnich, głównie rodziny *Streptococcus* i *Staphylococcus*, a także wobec szczepów *Neisseria gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae*, należących do bakterii Gram-ujemnych^[1]. Właściwości przeciwbakteryjne mupirocyny zależą od jej stężenia. W minimalnych stężeniach ma właściwości bakteriostatyczne, zaś w wyższych – bakterio-bójcze. Jest to antybiotyk o wyjątkowej struktu-

rze, mechanizmie działania i farmakokinetyce. Działanie mupirocyny polega na hamowaniu bakteryjnej syntetazy izoleucynowej t-RNA, co skutkuje blokowaniem biosyntezy izoleucyny przez bakterię i brakiem możliwości wbudowania tego aminokwasu do bakteryjnych błon komórkowych. Dzięki temu unikatowemu działaniu jest ona wyjątkowo aktywna wobec szczepów wieloopornych^[2]. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne mupirocyna nadaje się wyłącznie do stosowania zewnętrznego. Z powierzchni skóry wchłania się tylko w 1%. Dość szybko rozkładana jest do nieaktywnych metabolitów, a jej stężenie na poziomie skóry utrzymuje się do 72 godzin^[3].

Zastosowanie mupirocyny w dermatologii

Mupirocyna to antybiotyk do stosowania miejscowego, aktywny przeciwko większości szczepów *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus saprophyticus*. Wskazany jest w miejscowym leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry wywołanych wrażliwymi na mupirocynę *Staphylococcus aureus*, w tym szczepami metycylinoopornymi oraz innymi gronkowcami i paciorkowcami.

W zależności od postaci preparatu wyróżnia się dla mupirocyny odmienne zastosowania. 2% maść podawana 2 lub 3 razy dziennie wykazuje doskonałą skuteczność w miejscowym leczeniu pierwotnych zakażeń skóry takich jak liszajec zakaźny, niesztowica, zapalenie mieszków włosowych, czyrączność. Preparat w postaci maści znajduje także zastosowanie w przypadku wtórnych nadkażeń bakteryjnych skóry w przebiegu różnych dermatoz, m.in. wyprysku, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, rybiej łuski. Można być również stosowany profilaktycznie, aby zapobiec rozwojowi infekcji i promować gojenie w przypadku drobnych oparzeń, skaleczeń czy ran po biopsji. Preparat w postaci kremu wskazany jest miejscowo w profilaktyce lub leczeniu zakażeń w przypadku uszkodzeń pourazowych (małe rany szarpane, otarcia naskórka, ukąszenia owadów) czy niewielkich, niewymagających hospitalizacji ran i oparzeń wywołanych przez wrażliwe na mupirocynę szczepy bakterii. 2% maść podawana donosowo stosowana jest w celu eliminacji nosicielstwa gronkowców, w tym opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* (MRSA), szczególnie u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w celu zmniejszenia ogólnoustrojowych skutków zakażeń *S. aureus*.

W otwartych i kontrolowanych badaniach u pacjentów z różnymi pierwotnymi infekcjami

skórnymi wykazano, że mupirocyna jest klinicznie skuteczna w powyżej 80% przypadków, z wyższym wskaźnikiem powodzenia terapii u pacjentów z ostrymi zakażeniami niż z chorobą przewlekłą. Szczególnie dobre wyniki z mupirocyną osiągnięto u pacjentów (zazwyczaj dzieci) z liszajcem – większość badań wykazywała kliniczne wyleczenie lub wyraźną poprawę u co najmniej 95% pacjentów. W ograniczonych próbach porównawczych mupirocyna wydaje się być lepsza od 1% maści neomycyny i co najmniej tak samo skuteczna jak 2% maść z kwasem fusydowym u pacjentów z liszajcem oraz tak samo skuteczna jak 3% maść chlorotetracykliny w różnych powierzchniowych infekcjach skóry.

Krem i maść zawierające mupirocynę należy podawać miejscowo, bezpośrednio na miejsce powierzchniowej infekcji skóry. Reżim dawkowania powinien wynosić 2 do 5 razy dziennie przez 5 do 14 dni u większości pacjentów, chociaż dłuższe stosowanie może być konieczne w przewlekłej lub cięższej infekcji. Nosicielstwo bakterii w przedślonku nosa zazwyczaj powinno ustąpić po 3-5 dniach kuracji^[4].

Donosowa podaż mupirocyny w profilaktyce zakażenia *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus jest dla człowieka zarówno drobnoustrojem komensalnym, jak i patogenem chorobotwórczym stanowiącym częstą przyczynę klinicznie istotnych infekcji o różnej lokalizacji (infekcje skóry i tkanki podskórnej, zapalenie płuc, pierwotne zapalenie kości i stawów, zapalenie wsierdza)^[5]. Chociaż *S. aureus* może być hodowany z wielu miejsc skóry i powierzchni błony śluzowej nosicieli, główną niszę ekologiczną dla bytowania gronkowców stanowi u ludzi jama nosowo-gardłowa^[6].

Większość badań analizujących ryzyko związane z zakażeniami *S. aureus* dotyczy za-

każeń skóry i tkanek miękkich oraz związku między nosowym nosicielstwem a infekcyjnymi chorobami skóry, w tym z czyracnością, liszajcem zakaźnym, zapaleniem mieszków włosowych, jęczmieniem. W analizie przeprowadzonej przez Heimana wraz z zespołem aż 80% pacjentów ze zmianami skórny- mi było nosicielami *S. aureus*, a 65% miało ten sam typ fagowy w jamie nosowej i w ognisku infekcji^[7]. Gronkowiec złocisty powoduje aż 25% zakażeń szpitalnych i przyczynia się do występowania licznych powikłań pooperacyjnych. Uznaje się, że ok. 25-30% populacji ogólnej jest nosicielami tej bakterii. To właśnie tacy pacjenci są bardziej narażeni na infekcje gronkowcowe po inwazyjnych zabiegach medycznych lub chirurgicznych, w których to celowo dochodzi do naruszenia ciągłości skóry^[5]. Nosicielstwo *S. aureus* w jamie nosowo-gardłowej zostało określone jako czynnik ryzyka dla rozwoju zakażeń szpitalnych w ogólnej populacji pacjentów chirurgicznych (operacje ogólne, ortopedyczne, klatki piersiowej), pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej dializie otrzewnowej, pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepieniu wątroby, pacjentów zakażonych wirusem HIV, pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii. Wykazano, że co najmniej 80% przypadków gronkowcowych zakażeń szpitalnych to zakażenia endogenne wywołane przez własne *S. aureus* pacjenta, które były już obecne na skórze lub błonach śluzowych przed hospitalizacją^[7].

Celowość eliminowania nosicielstwa *S. aureus* w jamie nosowej potwierdzają wyniki podwójnie ślepego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego (M-RCT), przeprowadzonego w Holandii w latach 2005-2007. Wykazało ono, że donosowe podanie mupirocyny i glukonianu chlorheksydyny u hospitalizowanych pacjentów będących nosicielami *S. aureus* znacznie zmniejszyło ryzyko zakażenia związanego z opieką zdrowotną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi

placebo (3,4% w porównaniu z 7,7%). Warto podkreślić, że celem leczenia profilaktycznego nie jest całkowite wyeliminowanie, lecz krótkotrwała eradykacja *S. aureus* przez około miesiąc, aby zapobiec zakażeniom ran pooperacyjnych wywołanych przez tę bakterię^[8].

Oporność bakteryjna (MRSA)

Pojawienie się i rozprzestrzenienie opornych na metycylinę *S. aureus* (MRSA) stanowi ogromne wyzwanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez te bakterie. Kwas fusydowy i mupirocyna są lekami miejscowymi stosowanymi w zapobieganiu i leczeniu zakażeń skóry szczególnie wywołanych przez gronkowce^[9]. Powszechne stosowanie tych antybiotyków doprowadziło jednak do pojawienia i rozprzestrzenienia się opornych bakterii, potencjalnie ograniczając skuteczność dostępnych środków. Szczególnie istotną jest obserwacja, że z opornością na miejscowe antybiotyki często wiąże się oporność wielolekowa, co może odgrywać rolę w pojawieniu się szczepów wielolekoopornych (MDR)^[10].

Mupirocyna jest miejscowym antybiotykiem szeroko stosowanym w leczeniu infekcji skóry i tkanek miękkich oraz eliminacji nosowego nosicielstwa opornego na metycylinę *Staphylococcus aureus* (MRSA). Mupirocynę wprowadzono do praktyki klinicznej w 1985 roku, a oporny na mupirocynę szczep *S. aureus* (MupRSA) po raz pierwszy zgłoszono dwa lata później. Do czynników ryzyka oporności na mupirocynę zalicza się: wcześniejsze stosowanie mupirocyny, oporność na metycylinę, choroby dermatologiczne (atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka), immunosupresję. Obecnie wydaje się, że należy sprawdzać podatność na mupirocynę u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, upośledzoną odpornością, hospitalizowanych, a także u osób, u których w przeszłości stosowano mupirocynę. Rozsądne zastosowanie kliniczne mupirocyny, szczególnie w populacjach

wysokiego ryzyka, może zapobiec rozwojowi dodatkowej i szerokiej oporności^[1].

Porównanie skuteczności mupirocyny z innymi antybiotykami

Skuteczność działania mupirocyny najczęściej jest porównywana z kwasem fusydowym. Antybiotyk ten ma strukturę zbliżoną do steroidów i wytwarzany jest przez szczep *Fusidum coccineum*. Podobnie jak mupirocyna kwas fusydowy występuje w postaci preparatu miejscowego i znajduje zastosowanie w leczeniu bakteryjnych zakażeń skóry. Wykazuje on działanie bakteriostatyczne, a swym spektrum obejmuje głównie bakterie z rodziny *Staphylococcus*, w tym szczepy penicylinozadodatnie i metycylinooporne *Staphylococcus aureus* (MRSA), zaś nie jest aktywny wobec bakterii Gram-ujemnych^[1].

Wiele analiz porównujących obie substancje wykazuje przewagę pozytywnych efektów terapeutycznych mupirocyny nad kwasem fusydowym. White wraz z zespołem przebadali 413 pacjentów z miejscowym zakażeniem skóry o etiologii mieszanej, których podzielili na dwie grupy. Jedna grupa w trakcie 7-dniowej kuracji aplikowała na zmiany skórne maść z mupirocyną, natomiast druga grupa maść z kwasem fusydowym. Poprawę kliniczną uzyskano u 97% pacjentów leczonych mupirocyną i u 93% pacjentów stosujących kwas fusydowy. Na korzyść mupirocyny przemawiają również wyniki wymazów bakteriologicznych pobranych po leczeniu w porównaniu z tymi sprzed leczenia – eliminację bakterii wykazano u 93% pacjentów stosujących mupirocynę i u 89% pacjentów leczonych kwasem fusydowym^[2]. W badaniu porównawczym obu antybiotyków, przeprowadzonym przez Gisby i Bryant, także udowodniono lepszą odpowiedź kliniczną u pacjentów leczonych mupirocyną. Ponadto w grupie osób aplikujących preparat mupirocyna na zmienioną chorobowo skórę wykazano znacząco wyższy odsetek

eliminacji szczepów *Streptococcus pyogenes* w porównaniu z grupą chorych stosujących kwas fusydowy^[3]. Poza tym mupirocyna wykazuje lepszą skuteczność w terapii wtórnych infekcji bakteryjnych, co udowodniła analiza posiewów z nadkażonych ran wykonana przez Gilberta – całkowitą eradykację szczepów chorobotwórczych uzyskano aż w 97% ran leczonych mupirocyną, zaś w przypadku terapii kwasem fusydowym odsetek jałowych posiewów wynosił 87%^[4].

Działanie mupirocyny porównywano także z innymi antybiotykami. Dowiedziono, że jest ona skuteczniejsza w leczeniu liszajca zakaźnego u dzieci niż miejscowo podawana gentamycyna. Wyleczalność w grupie stosującej mupirocynę wyniosła 64%, podczas gdy w przypadku stosowania gentamycyny odsetek wyleczonych wyniósł 47,5%^[5]. Poza tym okazuje się, że w porównaniu z antybiotykoterapią ogólnoustrojową leczenie infekcji skórnych przy użyciu miejscowego preparatu mupirocyny jest również skuteczne. Dowodem może być badanie przeprowadzone przez McLinn'a, w którym porównano działanie miejscowe mupirocyny i ogólnoustrojowe erytromycyny. Analizą objęto grupę pacjentów z rozpoznaniem liszajcem lub piodermią, z których połowa leczona była miejscowo preparatem mupirocyna, zaś reszta doustnie preparatem erytromycyny. Pełną eradykację i poprawę kliniczną uzyskano u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu^[6]. Z kolei Villiger i współpracownicy zbadali skuteczność leczenia bakteryjnych infekcji skóry miejscowym preparatem 2% mupirocyny w porównaniu z antybiotykami doustnymi w standardowych dawkach – flukloksacyliną i erytromycyną. Odpowiedź kliniczna mupirocyny (86% wyleczonych) okazała się być znacznie lepsza niż ta obserwowana w przypadku flukloksacyliny (76% wyleczonych) i erytromycyny (47% wyleczonych)^[7]. Przewagę mupirocyny potwierdziła także analiza porównawcza wymazów bakteriologicznych pobranych przed i po

leczeniu. Wśród 200 pacjentów biorących udział w tym badaniu u 76 próbek ze skóry po leczeniu wykazały, że w grupie z zastosowaniem mupirocyny wszystkie patogeny izolowane przed leczeniem zostały wyeliminowane, w tym także bakterie Gram-ujemne^[18].

Działania niepożądane mupirocyny

Mupirocyna uznawana jest za lek stosunkowo bezpieczny. Przez skórę wchłania się zaledwie w 1%, dlatego też nie powoduje ogólnoustrojowych skutków ubocznych. Do działań niepożądanych mupirocyny zalicza się świąd, zaczerwienienie, pokrzywkę, uczucie pieczenia oraz suchość w miejscu aplikacji. Częstość ich występowania można ocenić na podstawie badania przeprowadzonego przez Bork wraz z zespołem. Analiza obejmowała 1357 pacjentów leczonych przez okres 7 dni maścią z 2% mupirocyną. Miejscowe efekty uboczne w postaci świądu, pieczenia i zaczerwienienia zaobserwowano jedynie u 39 osób, co stanowiło 2,9%^[18]. Poza tym, w porównaniu z kwasem fusydowym, mupirocyna wykazuje nieznacznie niższy potencjał alergizujący^[14].

Wnioski

Mupirocyna jest antybiotykiem szeroko stosowanym w leczeniu miejscowym infekcji skóry i tkanek miękkich wywołanych przez gronkowce i paciorkowce. Jej skuteczność jest podobna, a nawet większa niż innych antybiotyków – zarówno tych stosowanych miejscowo, jak i ogólnie. Wśród innych leków przeciwgronkowcowych wyróżnia się powolnym rozwojem oporności. A ponieważ swym spektrum działania obejmuje także szczepy gronkowca złocistego odporne na metycylinę (MRSA), jest niezwykle pomocna w eliminacji nosowego nosicielstwa MRSA u pacjentów i personelu medycznego. Dzięki temu mupirocyna jest również wykorzystywana w profilaktyce wtórnych zakażeń

gronkowcowych skóry, a także w zapobieganiu poważniejszym powikłaniom wielu zabiegów medycznych, z posocznicą gronkowcową włącznie. Poza tym mupirocyna jest lekiem bezpiecznym, stosunkowo rzadko wywołującym działania niepożądane.

Piśmiennictwo:

1. Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna. Wyd. V, 2009, Alfa Medica Press.
2. Sutherland R., Boon RJ., Griffin KE.: Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 495-498.
3. Slocombe B., Perry C.: The antimicrobial activity of mupirocin an update on resistance. *JH osp Inf* 1991, 19 (suppl. B), 19-25.
4. Alan Ward and Deborah M. Campoli-Richards ADIS Drug Information Services, Auckland: A Mupirocin A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use, November 1986, Volume 32, Issue 5, pp 425-444.
5. Perl TM1, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, Twombly J, French PP, Herwaldt LA; Mupirocin And The Risk Of Staphylococcus Aureus Study Team, University of Iowa Colleges of Medicine and Public Health, Iowa City, USA, Intranasal mupirocin to prevent postoperative Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1871.
6. Kluytmans J., Alex Van Belkum, Verbrugh H.: Nasal Carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Associated Risks, *Clinical microbiology Reviews*, July 1997, p. 505-520.
7. Heiman FL, Wertheim, Damian C Melles, Margre- et 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.
8. Miranda M. L. van Rijen, 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.
9. Ebru S, ebnem Yilmaz, O zkan Aslantas , Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in Staphylococcus aureus isolates, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2017; 10(11): 1059-1064.
10. Carter GPI,2, Schultz MB3,2,4, Baines SL3,2, Goncalves da Silva A3,2,4, Heffernan H5, Tiong A5, Pham PH2,4, Monk IR3, Stinear TP3,2, Howden BP3,2,4, Williamson DA6,2,4. Topical antibiotic use co-selects for the carriage of mobile genetic elements conferring resistance, *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Dec 11. pii: AAC.02000-17. doi: 10.1128/AAC.02000-17.
11. Nina K. Antonov, Maria C. Garzon, Kimberly D. Morel, Susan Whittier, Paul J. Planet, Christine T. Lauren, High Prevalence of Mupirocin Resistance in Staphylococcus aureus Isolates from a Pediatric Population.
12. White DG, i wsp.: Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice – a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *Jinfect*. 1989 May; 18 (3):221-229.
13. Gibsy J, and Bryant J.: Efficacy of a New Cream Formulation of Mupirocin: comparison with oral and topical agents in experimental skin infections, *Antimicrob Agents Chemother*. 2000, 44 (2): 255-260.
14. Gilbert M. : Topical 2% mupirocin versus fusidic acid ointment in treatment of primary and secondary skin infections. *Jam Acad Dermatol*. 1989; 20(6): 1083-7.
15. Kobkul A., Kanokvalai K., Preya K.: A comparison of Topical Antibiotic Mupirocin and Gentamicin in Treatment of Bacterial Skin Infection. *J Infect Dis Antimrob Agents*, Vol. 9, No 1, 1991.
16. McLinn S.: Topical mupirocin vs. systemic erythromycin treatment for pyoderma. *Pediatr Infect Dis J*. 1988.
17. Villiger J.W., W. D. Robertson, K. Kanji i inni: A comparison of the new topical antibiotic mupirocin ("Bactroban") with oral antibiotics in the treatment of skin infections in general practice. *Current Medical Research and Opinion* Vol. 10, Iss. 5, 1986.
18. Bork K et al.: Efficacy and safety of 2% mupirocin ointment in treatment of primary and secondary skin infections – an open multicentre trial. *Br J Clin Pract*. 1989 Aug; 43(8)284-8.