

Liječenje bakterijskih infekcija kože i mekih česti antibioticima

Treatment of Skin Bacterial and Soft Tissue Infections with Antibiotics

Franjo Gruber, Marija Kaštelan

Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

51000 Rijeka, Krešimirova 42

Sažetak Autori ukratko opisuju fiziološku floru kože i najčešće patogene bakterije koje uzrokuju infekcije kože i mekih česti. Piodermije su najčešće bakterijske infekcije kože izazvane gram-pozitivnim kokcima. Ponajprije su to zlatni stafilokok i piogeni streptokok. Navedene su i osnovne klasifikacije bakterijskih infekcija kože uz smjernice za lokalno i sustavno liječenje antibioticima. Dan je pregled rezistencije bakterija prema antibioticima te mogućnost razrješenja tog rastućeg problema.

Ključne riječi: infekcija, koža, meke česti, liječenje, antibiotici

Summary The authors describe, in brief, the physiologic skin flora and the most common pathogens causing skin and soft tissue bacterial infections. Pyodermias are the most frequent skin bacterial infections, caused by gram positive cocci, i.e. staphylococcus aureus and pyogenic streptococcus. The basic aspects of the classification of bacterial skin infections are reported along with new guidelines on the topical and systemic treatment with antibiotics. An overview of the problems linked to the bacterial resistance to antibiotics and possibilities to overcome is given as well.

Key words: infection, skin, soft tissue, treatment, antibiotics

Bakterijske infekcije kože, iako su već bile poznate Hipokratu i Galenu, i u današnje su vrijeme važan zdravstveni problem za bolesnike svih dobnih skupina, a posebno za određene rizične skupine. S ovim se infekcijama često susreću liječnici obiteljske medicine, dermatovenerolozi, pedijatri, kirurzi, mikrobiolozi, infektolozi, hematolozi, a katkad i liječnici drugih specijalnosti.

Unatoč velikom napretku u liječenju, bilo lokalnom ili sustavnom, kao i boljem razumijevanju patogeneze tih bolesti na molekularnoj razini, bakterijske infekcije kože i potkožnog tkiva nisu nestale, kako se vjerovalo prije nekoliko desetljeća, nakon uvođenja antibiotika u terapiju. I danas su one čest razlog posjeta liječniku te se nalaze među vodećim infekcijama našeg organizma odmah poslije infekcija respiratornog sustava (1). Mogu ugrožavati život bolesnika svojim fudroajantnim tijekom i komplikacijama posebice kod bolesnika sa šećernom bolesti, bolesnika pod imunosupresivnom terapijom, osoba s drugim prirođenim ili stečenim poremećajima imunskog sustava te hematološkim bolestima (2). Mnogobrojni radovi, iz različitih geografskih područja, upozoravaju na sve učestaliju pojavu rezistencije prema mnogim antibioticima, što posebno opažamo kod

bolničkih infekcija (3, 4, 5). Bakterijske infekcije u organizmu nastaju na nekoliko načina: putem kože, putem dišnih putova, urogenitalnog trakta i probavnog trakta. Mnogi suvremeni dijagnostički ili terapijski postupci mogu pridonijeti njihovoj pojavi, čemu treba posvetiti posebnu pozornost.

U ovom radu ograničili smo se na kratak prikaz normalne flore kože, nozološke entitete koje patogene bakterije uzrokuju na koži i mogućnost njihova liječenja antibioticima.

Fiziološka flora kože

Važno je poznavati raznolikost fiziološku floru kože i razlikovati je od patogene flore kako bismo ispravno protumačili rezultate mikrobioloških analiza. Kolonizacija kože mikroorganizmima počinje odmah nakon rođenja, pa je već nakon dva mjeseca slična onoj u odraslih osoba. Razlikujemo **trajnu bakterijsku floru kože (rezidentnu)**, koju čine nepatogene ili malo patogene bakterije i **prolaznu bakterijsku floru (tranzijentnu)** koja se kratkotrajno zadržava na koži, a može biti patogena. U trajnu

Tablica 1. Mikroorganizmi nazočni na zdravoj koži

I. Bakterije
• Aerobni gram-pozitivni koki Stafilokoki - koagulaza-negativni Mikrokoki
• Aerobni korineformni bacili Korinebakterijum Brevibakterijum
• Anaerobni korineformni bacili Propionibakteriji
II. Gljive
Malassezia furfur
III. Člankonošci
Demodex folliculorum

bakterijsku floru ubrajamo razne aerobne i anaerobne bakterije. U prvom redu to su različite vrste korineformnih bakterija, kao *Corynebacterium minutissimum*, *C. xerosis*, *C. pseudodiphthericum*, neke bakterije iz porodice mikrokokacee kao *Staphylococcus epidermidis* (*S. albus*), *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. warnery* te *Acinetobacter*. Među anaerobima to su *Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum* (6, 7). Sa zdrave kože rijetko se izolira *Staphylococcus aureus*, nešto češće samo iz nosnog vestibuluma, ili pak streptokoki (alfa ili beta-hemolitički). Ponekad se izoliraju i gram-negativne bakterije kao *E. coli*. Na tablici 1. prikazane su osnovne skupine mikroorganizama koji čine fiziološku floru kože.

Međutim, flora kože različita je na pojedinim predjelima kože (intertriginozna područja, seboroična područja, izloženi predjeli). Starenjem kože, također, dolazi do promjene u fiziološkoj flori; ovisna je i o životnoj sredini, a mijenja se i nakon primjene antibiotika. Tako, najviše bakterija nalazimo u intertriginoznim predjelima i oko prirodnih otvora. Sjedište bakterija pretežno je površina kože i infundibulum folikula dlake. S dubinom rožnatog sloja njihov broj opada. Fiziološka flora ne utječe značajno na strukturu i funkciju kože. Neke bakterije, kao propionibakterijum, razgrađuju s pomoću lipaze masne kiseline, dok korineformne u aksilama metaboliziraju testosteron apokrinog sekreta, što rezultira neugodnim mirisom. Među prstima na stopalima *Brevibacterium* proizvodi tirole što također izaziva neugodan miris. Danas, u doba AIDS-a treba znati da svaka bakterija može postati oportunistički patogena u slučaju oslabljenih obrambenih mehanizama domaćina.

Obrana kože od infekcije

Svojim položajem i funkcijom koža tvori zaštitnu barijeru prema vanjskim čimbenicima u koje ubrajamo i mikroorganizme. Patogene bakterije, za razliku od dermatofita, lakše prodiru u dublje slojeve epidermisa. Nastanak i tijek bakterijskih infekcija ovisi o mnogim čimbenicima: vrsti bakterije, broju, virulenciji, stvaranju toksina, vrsti i broju adhezina te stanju kože, a posebno integritetu rožnatog sloja. Čak i male lezije kože, kao mikrotraume, erozije, ogrebotine, ubodi, rezne rane, maceracija mogu

biti ulazna vrata bakteriji. Površinski kiseli plašt (pH 5,0), količina i vrsta masnih kiselina sprečavaju rast nekih patogenih bakterija (linoleinska kiselina inhibira rast zlatnog stafilokoka i piogenog streptokoka). Još veće značenje ima nazočnost fiziološke flore koja interferira s patogenim bakterijama s pomoću raznih baktericina (npr. neke bakterije proizvode cikličke peptide, a dermatofiti penicilin), putem natjecanja za stanične receptore, odnosno za nutritivne tvari (6, 7). Stalno ljuštenje kože nema većeg značenja, ali može imati ulogu u širenju bakterija u okolinu. Količina raznih klasa imunoglobulina na površini kože tisuću je puta manja od one u serumu, pa je stoga njihova uloga u obrani kože minimalna. Za pojavu infekcija važno je opće stanje organizma (ishranjenost, humoralna i stanična imunost, druge bolesti), dob te određeni genetski čimbenici (geni glavnog sustava tkivne snošljivosti - geni HLA). Klimatski su faktori također važni jer se broj bakterijskih infekcija povećava ljeti zbog viših temperatura i povećane vlažnosti zraka. Istraživanja su pokazala da često pranje kože sapunom ili sindetima mijenja pH površine kože i normalnu floru (8).

Dijagnoza

Liječnik često može prepoznati mnoge bakterijske infekcije već na temelju podataka dobivenih anamnezom, kao i morfoloških promjena koje zapaža na koži: **pustule, bule, eritem, purpuru, nekrozu**. Ipak, u dijagnostici bakterijskih infekcija kože, osim kliničke slike **važno je učiniti bakteriološki bris lezija i obojiti ga po Gramu**, kako bismo utvrdili uzročnika. Već tom jednostavnom metodom opaža se oblik bakterija, veličina, grupiranje i boja. To nam može dati osnovne podatke o vrsti uzročnika. Ipak, **za konačnu dijagnozu nužno je napraviti kulturu** (i antibiogram radi ciljanog liječenja ako se izolira bakterija za koju nam nije poznato na koji je antibiotik osjetljiva). Ponekad se primjenjuju i posebne metode bojenja, aspiracija iz lezije, biopsija kože ili serološke pretrage. Danas imamo na raspolaganju i metode molekularne biologije za brzu dijagnostiku nekih bakterijskih infekcija. Kod teških infekcija, za život opasnih, kao u slučaju celulitisa, Fournierove gangrene, plinske gangrene važno je što prije utvrditi uzročnika i uključiti kirurga u liječenje. Korisno je kod svakog bolesnika s bakterijskom infekcijom pomisliti i na moguću istodobnu prisutnost svraba, iv. ili sc. upotrebu droga, infekciju HIV-om i dr.

Podjela infekcija kože

Bakterijske infekcije kože možemo podijeliti prema **kliničkim, bakteriološkim i patohistološkim kriterijima**. Postoje mnogobrojne klasifikacije tih zaraza prema raznim načelima, tj. etiološkom agensu, zahvaćenosti pojedinih slojeva kože, afekciji privjesaka kože i trajanju. Za liječnika praktičara važno je razlikovati **primarnu bakterijsku infekciju** kože koja nastaje na prethodno zdravoj koži, **od sekundarne infekcije** prethodno postojeće dermatoze (piodermizacija), što je obično praćeno

pogoršanjem kliničke slike dermatoze. To je slučaj kod piodermizacije kontaktnog alergijskog i nealergijskog dermatitisa, atopijskog dermatitisa, numularnog dermatitisa, diseboroičnog dermatitisa, opekline, skabijesa, ušljivosti, gljivične infekcije kože, hipostatskog dermatitisa, vezikulozne virusne dermatoze i dr. Piodermizacija je česta kod pruritičkih dermatosa, jer grebenje izaziva sitne lezije kože. Potkoljencični vried (ulcus cruris) uvijek je koloniziran bakterijama, ali u slučaju infekcije javlja se okolni eritem uz bol. Kod bolesnika s atopijskim dermatitisom lezije su obično kolonizirane stafilokokima, koji svojim toksinima i antigenima pojačavaju upalu (9).

Promjene na koži opažamo i tijekom bakterijskih infekcija drugih organa. Tako se psoriasis guttata često javlja nakon streptokokne angine što se tumači djelovanjem streptokoknog superantigena koji vežući se za regiju T-receptora dovodi do poliklonske aktivacije T-limfocita i imunskih zbivanja koja rezultiraju promjenama na koži (9). Bakterijske infekcije razlog su pojavi i raznih purpura, vaskulitisa, osipa kod bakteriemije i dr. (vidi tablicu 2.); to se uglavnom zbiva kod infekcija gram-negativnim bakterijama (meningokok, gonokok, *Pseudomonas*, *E. coli*). Patogeneza tih kožnih promjena je složena, vezana ponekad uz septičke embrole, toksine uzročnika, imunokomplekse, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Poznate su brojne manifestacije na koži kod sifilisa, kao i kod tifusa i paratifusa.

Potrebno je razlikovati bakterijsku kolonizaciju kože ili vrieda od infekcije. U prvom slučaju broj bakterija relativno je malen, one su grupirane u malim skupinama, prisutne samo u površinskim slojevima epidermisa bez znakova upale. U slučaju infekcije, broj bakterija mnogo je veći (više od 1×10^8 /cm²), a na koži se vide znakovi upale (eritem, edem, prisutnost gnoja).

Uzročnici bakterijskih infekcija kože i mekih česti

Nazivlje pojedinih bakterijskih infekcija kože pomalo je konfuzno. Postoje mnogi sinonimi, ali u ovom radu upotrijebit ćemo one najčešće, prisutne u našoj stručnoj literaturi (10, 11, 12).

Najčešće bakterijske infekcije kože su piodermije, tj. gnojne infekcije kože izazvane pretežno *Staphylococcus aureusom* (izolira se u više od 60% svih bolničkih ili ambulantnih slučajeva) ili hemolitičkim streptokokom

Tablica 2. Manifestacije na koži kod bakterijskih infekcija drugih organa

• Bakterijski endokarditis	Streptokok
• Bakteriemija	Meningokok, gonokok, <i>Pseudomonas</i>
• Šarlaha	Streptokok
• Toksični šok-sindrom	<i>S. aureus</i>
• Eritema nodozum	Streptokok grupe A, <i>Yersinia</i>
• Eritema eksudativum	<i>M. pneumoniae</i>
• Vaskulitisi	

grupe A. Gnojne infekcije kože mogu izazvati i drugi uzročnici, kao *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i dr. Piodermije ubrajamo među najčešće infekcije, jer se njihovi uzročnici, *S. aureus* i *Streptococcus pyogenes*, nalaze na koži i sluznicama bolesnika, zdravih osoba, na odjeći, u prašini, na radnom mjestu itd.

Osvrnut ćemo se na najčešće uzročnike piodermija i drugih bakterijskih infekcija kože i mekih česti te na njihovo liječenje antibioticima. Osim invazivnog djelovanja bakterija, treba uvijek misliti i na njihovo toksično djelovanje. U našoj stručnoj literaturi može se naći nešto više podataka o pojedinim entitetima (10, 11, 12). Važni entiteti, njihovi uzročnici i preporučena antibiotska terapija prikazani su na tablici 3. Na tablici su navedene i infekcije posebnim uzročnicima kao što su uzročnik difterije, antraksa, erizipeloida, meloidoze i dr.

Koagulaza-pozitivan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) izaziva većinu bakterijskih infekcija kože. Taj uzročnik posjeduje mnoge toksine i enzime kao leukocidin, hemolizine te epidermolizin (eksfolijatin) koji liziraju proteine epidermisa, pa su i promjene na koži raznovrsne. Kliničke slike kod kojih izoliramo *S. aureus* jesu: impetigo, folikulitisi, furunkulus, karbunkulus, celulitis (13). On je također uzročnik teške bolesti male djece, Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), koji se može pojaviti i u odraslih osoba u slučaju imunosupresije ili renalne insuficijencije te toksičnog šoknog sindroma (14). Čest je uzročnik sekundarnih infekcija kod atopijskog dermatitisa, ulkusa, numularnog dermatitisa, rana, buloznih autoimunskih bolesti i dr. Promjene na koži opažamo i kod akutnoga stafilokoknog endokarditisa. Česta je rezistencija prema beta-laktamskim antibioticima.

Beta-hemolitički streptokok (obično grupe A) izolira se kod erizipela, impetiga, ektime, celulitisa, Fournierove gangrene (15, 16). U krvi dolazi do povišenja titra anti-streptolizina O i antideoksiribonukleaze B. Fascitis necroticans često je izazvan streptokokom grupe A, rjeđe grupe B, C ili G (13). Ponekad i druge anaerobne (*Bacteroides*, *Clostridium*) ili aerobne bakterije mogu izazvati fascitis necroticans. Eritrogeni toksin streptokoka grupe A izaziva osip kod šarlaha. Streptokokna angina ponekad prethodi psorijazi (9). *S. viridans* uzrokuje subakutni endokarditis, kod kojeg se na koži vide petehije, bolni Oslerovi čvorčići i Janewayeve makule (vjerojatno vezane za imunokomplekse).

Neke vrste *Corynebacteriuma* izazivaju sljedeće infekcije kože: *C. minutissimum* je uzročnik eritrazme, *C. tenuis* uzrokuje trichomykosis axillaris te možda uz mikrokoke i pitted keratolysis (keratoma sulcatum).

Pseudomonas aeruginosa je ubikvitarna oportunistička bakterija koja proizvodi plavi i zeleni pigment. Infekcije izaziva većinom u oslabljenom organizmu. *P. aeruginosa* uzrokuje ektimu gangrenosum, *pseudomonas* folikulitis često u osoba koje se služe javnim kupalištima, bazenima ili tuševima (17). Izaziva i interdigitalne infekcije stopala te otitis externa. Sekundarno inficira opekline,

Tablica 3. Bakterijske infekcije kože i njihova terapija.

1. Primarne bakterijske infekcije	Uzročnik	Lijek izbora/alternativa
<ul style="list-style-type: none"> • Impetigo • Folikulitisi • Furunkulus, karbunkulus • Paronihija • Ektima • Ektima gangrenozum • Erizipel • Celulitis • Eritrazma • Eritema migrans 	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. aureus</i>, streptokok grupe A <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>, streptokok grupe A streptokok grupe A <i>P. aeruginosa</i> streptokok grupe A <i>S. aureus</i>, streptokok grupe A <i>C. minutissimum</i> <i>B. burgdorferi</i> 	<ul style="list-style-type: none"> mupirocin/kloksacilin (Orbenin, PLIVA) koamoksiklav (Klavocin, PLIVA) koamoksiklav koamoksiklav benzil penicilin (Crystacillin, PLIVA) ceftazidim benzilpenicilin iv. koamoksiklav eritromicin doksiciklin/azitromicin (Sumamed, PLIVA)
2. Rjede kožne infekcije: <ul style="list-style-type: none"> • Difterija kože • Antraks • Tularemija • Sodoku • Erizipeloid • Tuberkuloza kože 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>B. anthracis</i> <i>F. tularensis</i> <i>Spirillum minus</i> <i>E. rhusopathiae</i> <i>M. tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> eritromicin/penicilin benzilpenicilin iv. streptomycin im. benzilpenicilin iv. penicilin/eritromicin izoniazid+etambutol + rifampicin (Rimactan, PLIVA) ciprofloksacin klindamicin + gentamicin klindamicin + gentamicin benzilpenicilin
<ul style="list-style-type: none"> - Bolest mačjeg ogreba - Fascitis nekroticans - Fournierova gangrena - Plinska gangrena 	<ul style="list-style-type: none"> <i>B. henselae</i> streptokok razne bakterije <i>Clostridium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ciprofloksacin klindamicin + gentamicin klindamicin + gentamicin benzilpenicilin

rane, dekubituse, a veoma često se izolira iz potkožničnog vrijeda (18). Infekcije tim uzročnikom liječimo cefalosporinom III. generacije (ceftazidim).

Propionibacterium acnes ima važnu ulogu u nastanku akna u doba puberteta. Uzročnik svojim lipazama cijepa trigliceride u masne kiseline, proizvodi medijatore koji djeluju proinflamatorno, a može aktivirati i komplement (19). Akne liječimo antibioticima lokalno (klindamicinom, eritromicinom), ali i sustavno (tetraciklinima, azitromicinom) (Sumamed, PLIVA); u teškim oblicima (acne conglobata) rabimo retinoide peroralno.

Mikobakterije: razni oblici tuberkuloze kože izazvani s *M. tuberculosis* (lupus vulgaris, tbc verrucosa, tbc colliquativa i dr.) danas su rijetki. Lepra izazvana *M. leprae* nestala je iz naših krajeva. Ponekad promjene kože izazivaju i atipične mikobakterije kao što su *M. marinum*, ili drugi fakultativno patogeni uzročnici (*M. avium intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitom*), i to uglavnom kod bolesnika zaraženih HIV-om.

Borrelia burgdorferi sps. (kao i *B. afzelii*, *B. garinii*) unose u kožu razne vrste krpelja. *B. burgdorferi* uzročnik je erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans i lymphocytoma. Kod nas se metodom PCR (Polymerase Chain Reaction) najčešće dokazuje prisutnost *B. afzelii* (20).

Posebnu pozornost zaslužuju razne zoonoze kod kojih se bakterije s nekih životinja kao psa, mačke, štakora, svinje i drugih, prenose na čovjeka ugrizom, grebenjem ili

lizanjem. Kod tih ugriza prenose se bakterije prisutne u ustima kao *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*, *S. aureus*, *Bacteroides* dr. Treba misliti i na prijenos uzročnika tetanusa, tularemije. Opasni su i ljudski ugrizi. Ugrizne rane treba odmah čistiti, ispirati, kirurški obraditi; u njihovu liječenju preporuča se koamoksiklav (Klavocin, PLIVA) peroralno. Češće se susrećemo, posebice kod djece, s bolešću mačjeg ogreba, koju izaziva *Bartonella* (Rochalima) *henselae*. Ta bakterija u bolesnika s AIDS-om uzrokuje bacilarnu angiomatozu.

U daljnjem tekstu opisano je samo nekoliko teških kliničkih slika i njihova terapija.

Cellulitis (phlegmona)

Klinička slika oponaša crveni vjetar zahvaćajući i potkožno tkivo. Ograničenje je slabije izraženo, a boja kože lividnija. Uzročnik je *S. aureus* koagulaza-pozitivan, a ponekad i streptokok grupe A. Kod male djece izolira se pretežno *Haemophilus influenzae*; u liječenju se preporučuje kombinirana terapija cefuroksim+kloksacilinom (Ketocef/Orbenin, PLIVA).

Fascitis necroticans

Radi se o rijetkoj i teškoj infekciji s nekrozom kože i potkožnog tkiva sve do fascije, nakon malih trauma. Uzročnik je najčešće streptokok grupe A, rjede grupe B, C ili G (13). Ponekad se mogu izolirati i anaerobne bakterije

kao *Bacteroides*, *Peptokokus* uz *proteus* ili streptokok (sinergistična infekcija). Bolesnici su često dijabetičari, alkoholičari ili starije osobe. Tjelesna temperatura je povišena, a koža je lividna, izrazito bolna, poslije neosjetljiva, pokrivena hemoragičnim bulama. Prognoza je loša čak i uz primjenu antibiotika. Svakako treba hitno kirurški ukloniti nekrotično tkivo. U slučaju sinergističke gangrene (Meleneyeva gangrena) preporuča se primjena benzil-penicilina iv. + ciprofloksacin peroralno. Kod plinske gangrene izazvane od *Clostridium perfringens* najčešće je, kao i kod drugih nekrotizirajućih celulitisa, moguće utvrditi radiološki plin u tkivima. Osim antibiotika važno je kirurško odstranjenje nekrotičnog tkiva i eventualno hiperbarička oksigenacija.

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)

Bolest je poznata i pod nazivom *dermatitis exfoliativa neonatorum*. Radi se o teškoj infekciji *S. aureusom* i vidi se većinom kod novorođenčadi, rjeđe kod odraslih, koji luči egzotoksin eksfolijatin (ET-A, ET-B). Pojavljuju se eritemi i mjehuri na velikim površinama tijela. Koža ubrzo postaje erodirana, a opće stanje teško zbog gubitka tekućine i elektrolita. **Histološki se vidi odvajanje u visini zrnatog sloja epidermisa, što omogućava razlikovanje od toksične epidermalne nekrolize, koja nastaje zbog preosjetljivosti prema nekom lijeku.** U liječenju se sistemno primjenjuje penicilin rezistentan na beta-laktamazu, a lokalno antiseptičke kupke.

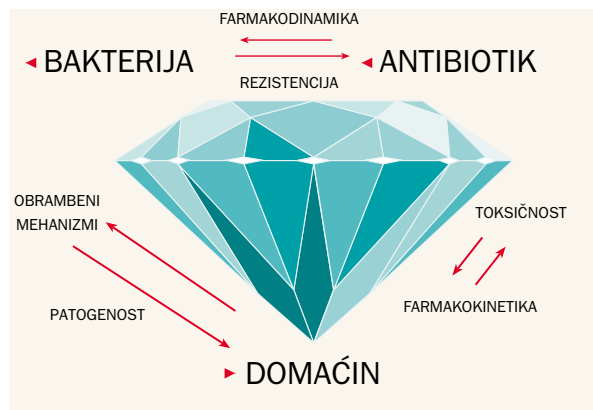
Stafilokokni toksični šok-sindrom

Bolest je opisana 1978. godine, a očituje se povišenom temperaturom, hipotenzijom, skarlatiniformnim osipom te poliorganskim oštećenjem (bubrezi, jetra, SŽS, trombocitopenija, mialgije). Češća je u žena koje upotrebljavaju tampone za vrijeme menstruacije, ali se javlja i kod bolesnika s inficiranim ranama. Razlog nastanka sindroma je stafilokokni egzotoksin (TSST-1), koji aktivira tumor necrosis factor te interleukin 1. Terapija se sastoji u primjeni penicilina otpornoga na penicilinazu, odstranjenje tampona i energično suzbijanje hipotenzije. Neki autori smatraju da je lijek izbora klindamicin koji manje utječe na oslobađanje toksina; moguća je i primjena imunoglobulina. Poslije je opisan sličan sindrom i kod streptokoknih infekcija.

Liječenje bakterijskih infekcija kože

Uvođenje antibiotika u liječenje bakterijskih infekcija jedan je od najvećih uspjeha farmakologije XX. stoljeća. Antibioticima smo dobili novu mogućnost za učinkovitije liječenje u dermatovenerologiji.

Prilikom primjene antimikrobne terapije uvijek treba voditi računa o nekoliko čimbenika: uzročniku, domaćinu i lijeku (slika 1).



Slika 1. Odnosi između domaćina, bakterije i lijeka

U suvremenom liječenju bakterijskih infekcija kože primjenjuju se opći principi liječenja zaraznih bolesti, ali i specifični, dermatološki (18). Osnovni lijekovi su antibiotici, ali primjenjuju se i antiseptici (9). Antibiotici utječu na metabolizam bakterija, a antiseptici uglavnom djeluju fizikalno-kemijski na staničnu stijenku i/ili denaturiraju proteine.

Većina bakterijskih infekcija kože može se liječiti ambulantno, ali za bolesnike s teškim kliničkim slikama, posebno s toksičnim sindromom potrebna je hospitalizacija.

Antibiotici se mogu primijeniti lokalno, sustavno ili kombinirano. Pritom, treba se podsjetiti na staru izreku "nil nocere", odnosno liječenje mora biti ciljano, u skladu s antibiogramom (dobiven metodom difuzije na agaru ili testom makrodilucije ili mikrodilucije). Poželjno je izabrati manje toksični antibiotik, koji i rjeđe senzibilizira. Treba u obzir uzeti i ekonomske aspekte terapije, jer antibiotska terapija je obično i najskuplja.

Lokalno liječenje

Lokalno (topičko) liječenje bakterijskih infekcija kože i drugih dermatoza može biti etiološko i simptomatsko. Lokalno, etiološko liječenje antibioticima ovisi o:

- vrsti uzročnika,
- dubini infekcije,
- jačini upale i nazočnosti općih znakova i
- stanju bolesnika i nazočnosti drugih bolesti.

Topičkim antibioticima liječe se površinske infekcije, manje opekline, sekundarno inficirana žarišta kontaktnog dermatitisa, piodermizirani seboroični dermatitis, ubodi insekata, male rane i ponekad inficirani potkoljenični vried (9). Kad god je moguće, nastojimo lokalno rabiti one antibiotike koji se ne primjenjuju sustavno, radi izbjegavanja teških alergijskih reakcija i razvitka rezistencije. Prednost lokalnog liječenja je u brzom djelovanju antibiotika, mogućnosti postizanja veće koncentracije lijeka u epidermisu, koja je obično veća od MIK-a. Tako se izbjegava sustavno djelovanje, a ne oštećuje crijevna flora.

Važno je primijeniti i odgovarajući oblik lijeka (krema, mast, losion, prašak, sprej) ili podlogu, ovisno o stadiju bolesti, lokalizaciji promjena, ali i potrebi bolesnika (posao, kozmetičke potrebe). Ako su na koži prisutne kraste, treba ih odstraniti natapanjem uljem prije aplikacije antibiotskog preparata, koji inače nije djelotvoran. Moguće nuspojave lijeka na koži lako se uoče. Nedostaci lokalne primjene antibiotika su (21):

- češća senzibilizacija nego kod interne primjene,
- promjena normalne flore kože,
- pojava rezistencije,
- mogućnost resorpcije i sustavnog djelovanja,
- lokalno toksično djelovanje na keratinocite i fibroblaste ili sprečavanje kontrakcije vrijeda.

Kontaktni alergijski dermatitisi (KAD) na topičke antibiotike vrlo su česti na potkoljenicama kod ulkusa kruris; neki autori navode pojavu KAD-a čak u 30% slučajeva (22).

Preosjetljivost i rezistencija prema nekim antisepticima rijetko se vide (klor-heksidin, etanol, jod polivinilpirolidon).

Antibiotici za topičko liječenje bakterijskih infekcija kože

Ukratko ćemo se osvrnuti na neke od najvažnijih antibiotika koji se primjenjuju lokalno, uz naglasak na indikacije, pojavu rezistencije i nuspojave. Detaljan prikaz tih preparata može se naći u stručnoj literaturi (23).

Mupirocin

Mupirocin (pseudomonasna kiselina A) antibiotik je koji stvara *Pseudomonas fluorescens*, a razlikuje se po kemijskoj strukturi od svih ostalih antibiotika. Stoga ne postoji križna rezistencija s drugim antibioticima. Vežući se za izoleucil-tRNK bakterije, inhibira sintezu proteina. Djeluje na gram-pozitivne koke (piogeni streptokok, zlatni stafilocok - otporan i na meticilin) te na neke gram-negativne bacile kao *Hemophilus influenzae* i *E. coli* (24). Ne djeluje na bakterije fiziološke flore kože kao što su korinebakterije i *P. acnes*, niti na pseudomonas. Lijek se primjenjuje na koži i nosnoj sluznici. Veoma rijetko senzibilizira, ali može izazvati iritaciju i pečenje kože, jer se primjenjuje u polietilen-glikolnoj bazi (u obliku 2% masti) (Betrimon, PLIVA). Opisani su rijetki slučajevi rezistencije (25).

Neomicin

Neomicin je antibiotik iz skupine aminoglikozida, djelotvoran protiv raznih gram-negativnih bakterija (proteus, pseudomonas). Toksičan je (oštećuje sluh i bubrege) i često izaziva kontaktnu alergiju. Zbog toga se danas rijetko preporučuje (26).

Gentamicin

To je antibiotik iz skupine aminoglikozida, koji inhibira sintezu proteina bakterija. Djeluje na pseudomonas, indol-pozitivne i indol-negativne proteuse, *Hemophilus influenzae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*. Križne alergijske reakcije može dati s neomicinom, kao i križnu rezistenciju. Lijek je nefrotoksičan i ototoksičan, a može djelovati fotosenzibilizirajuće.

Bacitracin

Ubraja se u skupinu polipeptidnih antibiotika, a izoliran je iz *Bacillus subtilis*. Djeluje na gram-pozitivne koke i *Hemophilus influenzae*. Pokazuje sinergistički učinak s neomicinom (Bivacin), a često izaziva alergijsku preosjetljivost.

Kloramfenikol

To je antibiotik širokog spektra koji djeluje na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije. Zbog mogućnosti izazivanja ireverzibilnog oštećenja koštane srži danas se njegova primjena ne preporučuje (27).

Fusidinska kiselina

Ovaj antibiotik steroidne građe dobiva se iz *Fusidium coccineum* a djeluje inhibitorno na sintezu proteina. Djeluje na *S. aureus*, djelomično na streptokoke te *Hemophilus influenzae*. Rezistencija je rijetko opisana, a lijek se može primijeniti i sustavno (28). Dobre rezultate daje kod akna i eritrazme.

Klindamicin

To je baktericidan antibiotik iz skupine linkozamida i ima širok spektar djelovanja. Primjenjuje se lokalno u obliku 1% losiona ili gela kod bolesnika s aknama (29). Inhibira sintezu proteina u uzročniku. Rijetko senzibilizira, ali kod resorpcije može izazvati pseudomembranozni kolitis.

Osim spomenutih antibiotika lokalno se mogu primijeniti razni antiseptici i kemoterapeutici; kao npr. sulfadiazin-srebro (dermazin), merkurokrom te povidonjodid.

Ponekad se antibiotici lokalno primjenjuju u profilaktičke svrhe kao kod manjih kirurških zahvata ili kod dermoabrazije.

Sustavna primjena antibiotika

Kod interne primjene antibiotika treba imati u vidu farmakokinetske osobine lijeka, tj. apsorpciju, brzinu izlučivanja, raspored tkiva/krv, mogućnost da lijek djeluje u samoj stanici kod intracelularnih uzročnika. Treba paziti i na razne kontraindikacije kao što su trudnoća, alergija na lijek, bolesti jetre, renalna insuficijencija i dr.

Taj oblik liječenja nužan je kod dubljih, proširenih bakterijskih infekcija kože i mekih česti, kad su prisutni opći znakovi infekcije kao povišena temperatura, ubrzana sedimentacija te povećan broj leukocita. Kod sustavne primjene antibiotika treba paziti na moguće interakcije s drugim lijekovima. Ponekad se ovaj oblik terapije primjenjuje i u profilaktičke svrhe kao u slučaju recidivirajućeg erizipela. Neki antibiotici uz bakteriostatsko ili baktericidno djelovanje imaju i protuupalno djelovanje (tetraciklini, eritromicin), što iskorištavamo u liječenju akna. Novije preporuke za liječenje bakterijskih infekcija kože i mekih česti dali su S. Schönwald i B. Baršić (29).

U slučaju teške infekcije kože, kada još nemamo nalaz antibiograma, moramo liječiti bolesnika empirijski, kao da se radi o infekciji koagulaza-pozitivnim stafilokokom. Prilikom odabira antibiotika potrebno je uzeti u obzir i druge bolesti bolesnika, imunosupresiju, skorašnja putovanja, eventualne traume, kontakt sa životinjama te alergiju na određeni antibiotik. Kao početna terapija savjetuje se primjena penicilina otpornog na penicilinazu ili fluorokinolona (30). Ako se utvrdi da se radi o stafilokoku otpornom na meticilin (MRSA), preporučuje se primjena glikopeptida (vankomicin).

Antibiotici se općenito primjenjuju u monoterapiji, ali se ponekad dopušta kombinacija dvaju ili više antibiotika, što može dovesti do sinergističkog djelovanja, proširenja spektra djelovanja ili sprečavanja pojave rezistencije.

U novije vrijeme primjenjuju se streptogramini, koji se sastoje od dvije komponente npr. quinapristin/dalfopristin (Synercid) čije je djelovanje usporedivo s kombinacijom vankomicin+oksacilin.

U sustavnoj primjeni antibiotika posebnu pozornost treba posvetiti bakterijama koje endotoksinima iz stanične stijenke mogu izazvati septički šok. Endotoksini stimuliraju makrofage na lučenje TNF interleukin 1 i

druge citokine važne za patogenezu šoka (31). Kod gram-negativnih bakterija to su lipopolisaharidi, a kod gram-pozitivnih tehoična i lipotehoična kiselina. Osobito oprez iziskuju antibiotici koji djeluju na bakterijsku stijenku i lako izazivaju lizu bakterija.

Problem rezistencije

Najvažniji problem vezan uz primjenu antibiotika je rezistencija, koja postaje sve veći problem u čitavom svijetu. Razlog tomu su njihova neprimjerena, nepotrebna upotreba kod bolesti nebakterijske etiologije, slaba suradljivost bolesnika, neobavještenost liječnika, široka primjena u liječenju životinja i pri njihovom uzgoju te u poljoprivredne svrhe (3). Širenju bakterijske rezistencije pogoduju česta putovanja i brze komunikacije. Neke bakterije posjeduju prirodnu rezistenciju prema nekim antibioticima, druge je mogu steći mutacijom ili preko plazmida (konjugacija). Rezistencija se bazira na (4):

- smanjenom prolazu antibiotika kroz bakterijsku membranu,
- ubrzanom izlučivanju antibiotika iz bakterije,
- otežanom vezanju za bakterijske strukture,
- ubrzanom razgradnji antibiotika.

Moramo napomenuti da je vrlo česta rezistencija patogenih bakterija prema beta-laktamskim antibioticima zbog prisutnosti penicilinaze i cefalosporinaze. Problem rezistencije prema tim antibioticima moguće je djelomično riješiti primjenom penicilina otpornog na penicilinazu (kloksacilin) ili primjenom penicilina uz neke od inhibitora beta-laktamaze kao što su klavulanska kiselina ili sulbaktam. Moguća je primjena i karbopenema.

Na kraju moramo spomenuti da je kod nekih infekcija nužna i kirurška terapija.

Literatura

1. ARMSTRONG GL, PINNER RW. Outpatients visits for infectious diseases in the United States 1980 through 1996. Arch Intern Med 1999;159:2531-6.
2. GRUDEVA-POPOVA J, GORANOV S. Mucocutaneous infections in hematological malignancies. Folia Med 1999;41:40-4.
3. LEVI SB. La sfida della resistenza agli antibiotici. Scienze 1998;50:50-7.
4. HAWKEY PM. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. BMJ 1998; 317:657-60.
5. DOERN GV, JONES RN, PFALLER MA, KUGLER KC, BEACH ML. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). Diag Microbiol Inf Dis 1999;34:65-72.
6. ELBAZE P, ORTONNE JP. La flore cutanee. Ann Dermatol Venereol 1987;114:613-8.
7. NOBLE WC. Ecology and host resistance in relation to skin disease. U: Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill 1999:184-91.
8. KORTING HC, KOBER M, MUELLER M, BRAUN-FALCO O. Influence of repeated washing with soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. Results of cross-over trial in healthy probioners. Acta Derm Venereol 1987;67:4-47.
9. VEIEN NK. The clinician's choice of antibiotics in the treatment of bacterial skin infection. Br J Dermatol 1998;139(suppl 53):30-6.
10. ŽMEGAČ Ž. Piodermije. U: D. Jakac. Dermatologija i venerologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1981: 69-88.

11. SKERLEV M. Bakterijske gnojne infekcije kože (Piodermije). U: J. Lipozenčić. Dermatovenerologija. Zagreb: Naklada Zadro, 1999:69-73.
12. SKERLEV M, DOBRIĆ I. Bakterijske gnojne infekcije kože (piodermije). U: I. Dobrić. Dermatovenerologija. Zagreb: Grafoplast, 1999:76-85.
13. ABECK D, KORTING HC, MEMPEL M. Pyodermien. Hautarzt 1998;49:243-52.
14. LADHANI S, JOANNOU CL, LOCHRIE DP, EVANS RW, POSTON SM. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. Clin Microb Rev 1999;12:224-42.
15. VYSSIER-BELOT C, LEJOYEUX-CHARTIER F, BOUVET A. Erysipèle, cellulites et autres infections cutanées sévères a *Streptococcus pyogenes*. Presse Med 1999;28: 1959-65.
16. DUPUY A, BENCHIKHI H, ROUJEAU JC et al. Risk factor for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. BMJ 1999;318:1591-94.
17. ZICHICHI L, ASTA G, NOTO G. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis after shower bath exposure. Int J Dermatol 2000;39:270-3.
18. WOLF A. Principi liječenja zaraznih dermatoza s posebnim osvrtom na rezistenciju. Medicina 1985;21:5-9.
19. LEYDEN JJ, Mc GINLEY KJ, VOWELS B. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. Dermatology 1998;196:55-8.
20. ŠITUM M, GRAHOVAC B, MARKOVIĆ S, LIPOZENČIĆ J. Detection of genotype of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by polymerase chain reaction. Cro Med J 2000;41:47-53.
21. HÖGER PH. Topische Antibiotika und Antiseptika. Agentien, Spektren, Nebenwirkungen. Hautarzt 1998; 49: 331-47.
22. RIETSCHER RL. Dermatologic manifestation of antimicrobial adverse reactions with special emphasis on topical exposure. Infect Dis N A 1994;8:607-15.
23. ČAJKOVAC V, MILAVEC-PURETIĆ V. Lijekovi s učinkom na kožu i potkožno tkivo. U: Vrhovac B, Reiner Ž. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med econ 2000: 197:221.
24. GEOFFRAY C, CHOSIDOW O, REVUZ J. La mupirocine: pharmacologie et indications thérapeutiques. Ann Dermatol Venereol 1990;117:753-7.
25. COOKSON BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J Antimicrob Chemother 1998;41:11-8.
26. GETTE MT, MARX JG, MALONEY ME. Frequency of post-operative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. Arch Dermatol 1992;128:365-7.
27. KIFFE H, IPPEN H. Systemische Nebenwirkungen durch äussere Anwendung von Chloramphenicol. Hautarzt 1985;26:181-3.
28. LECLERCQ R, BISMUTH R, CASIN I et. al. *In vitro* activity of fusidic acid against streptococci isolated from skin and soft tissue infections. J Antimicrob Chemoth 2000;45:27-9.
29. SCHÖNWALD S, BARŠIĆ B. Priručnik za liječenje i sprečavanje infektivnih bolesti. Zagreb: Grafoplast, 2000:127-138.
30. NICHOLS RL. Optimal treatment of complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemoth 1999;44(suppl A):19-23.
31. PERITI P, MAZZEI T. New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. Intern J Antimicrob Agents 1999;12: 97-105.