

ANTIBIOTICI U ENDODONCIJI

Prof.dr.sc. Ivana Miletić, prof.dr.sc. Sanja Šegović, prof.dr.sc. Ivica Anić

Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb

Antibiotici su antimikrobni lijekovi koji se rabe za liječenje infekcija kada se klinički procjeni da je obrana domaćina nedostatna za savladavanje postojeće infekcije (1). Svrha antibiotske terapije je pomoći obrani domaćina u kontroli i eliminaciji mikroorganizama koji su privremeno ili trajno nadjačali obrambene mehanizme domaćina i uzrokovali infekciju (2).

U stomatološkoj praksi se, tijekom endodontskog liječenja, antibiotici primjenjuju kod akutnih odontogenih infekcija te za zaštitu rizičnih pacijenata (1).

Primjena antibiotika kod infekcija endodontskog podrijetla

Jedan od najčešćih problema pri odabiru antibiotske terapije nije izbor antibiotika nego nedoumica treba li antibiotik uopće ordinirati ili ne? Većina endodontskih infekcija može se izliječiti mehaničkim čišćenjem, dezinfekcijom i punjenjem korijenskog kanala bez primjene antibiotika jer prema Gopikrishnu i sur. (3), je upalno promijenjena zubna pulpa i periradikularno tkivo ne moraju biti uvijek inficirana mikroorganizmima. Zbog manjkavosti ili potpunog prestanka cirkulacije unutar nekrotične, inficirane pulpe antibiotici ne mogu dosegnuti i eliminirati mikroorganizme iz endodontskog prostora. Tako su mikroorganizmi zaštićeni od djelovanja sistemno primijenjenog lijeka.

Prije odluke o primjeni antibiotika kod endodontske infekcije, potrebno je utvrditi brzinu pojave simptoma, a kliničkim pregledom provjeriti postoji li oteklina mekih tkiva, znakovi regionalnog i/ili sistemskog odgovora, te procijeniti opće stanje pacijenta (1).

Brzina pojave simptoma.

Nagla pojava simptoma infekcije (unutar 24 do 72 sata) govori u prilog nekontroliranom širenju infekcije i potrebi za antibioticima u liječenju iste. Kod akutne infekcije potrebno je osigurati drenažu, i nakon smirivanja akutnih simptoma napraviti endodonciju. Kod pacijenata sa sporim početkom simptoma (5 dana ili duže) obično se infekcija može uspješno kontrolirati bez antibiotika. Kod kronične infekcije zubne pulpe i/ili periradikularnog tkiva potrebno je samo provesti endodontsko liječenje.

Oteklina mekih tkiva

Kod otekline mekih tkiva potrebno je utvrditi je li oteklina oštro ograničena ili difuzna. Oštro ograničene otekline kod kojih je moguće osigurati drenažu ne zahtijevaju primjenu antibiotika za razliku od difuznih promjena koje zahtijevaju, između ostaloga, i antibiotsko liječenje.

Znaci regionalnog ili sistemskog odgovora domaćina i procjena općeg statusa pacijenta

Ekstraoralna oteklina (cellulitis), limfadenopatija, povišena tjelesna temperatura i trizmus ukazuju da organizam ne kontrolira širenje infekcije. Pacijent s jednim ili više navedenih simptoma treba dobiti neodgodivu antibiotsku terapiju, a po potrebi treba uspostaviti drenažu. Kod graničnih slučajeva neophodnost primjene antibiotika određuje se na osnovi imunološkog statusa pacijenta.

Kod intraoralne, ograničene ili difuzne, fluktuirajuće ili indurirane otekline mekih tkiva preporučuje se incizija (1). Svrha incizije, kod difuznog ili induriranog procesa, je rasterećenje tkiva, a novonastali gnoj usmjerit će se, zbog manjeg otpora, u smjeru incizijske rane te tako možemo utjecati gdje će gnoj izbiti na površinu. Ako se u ovoj fazi priključe antibiotici, pojava gnoja može, iako rijetko, i izostati. Oteklina mukoperiostnih tkiva uzrokovana endodontskom infekcijom ima narušenu mikrocirkulaciju koja interferira s normalnim imunodgovorom domaćina pa smanjenje tlaka može pospješiti tkivnu mikrocirkulaciju a tako i dopremu obrambenih snaga na mjesto lezije.

Drenaža ekstraoralnih oteklina endodontske etiologije, obično udruženih s intraoralnom oteklinom, je uvijek indicirana i zahtijeva agresivniji pristup prodiranjem prikladnim instrumentom (kirurški pean) u tkivne prostore između tkivnih fascija i mišićnih hvatišta. Osim toga doktor dentalne medicine mora biti dostupan pacijentu u slučaju pogoršanja pacijentovog zdravstvenog stanja (nagli porast temperature, oticanje ili otežano gutanje) jer oralna infekcija može ugroziti život pacijenta u roku od 24 sata ili kraće zbog opstrukcije dišnih puteva.

Prema istraživanjima (1, 4) brojni stomatolozi su u nedoumici pri odabiru i propisivanju antibiotika u liječenju endodontskih infekcija. Često se antibiotici daju u terapiji bolnog zuba bez drugih znakova i simptoma koji bi upućivali na infekciju. Bol, iako najčešći razlog pacijentovog dolaska u ambulantu, samo je simptom i odgovor organizma na oštećenje ili na djelovanje neke nokse, a ne bolest za sebe. Nasuprot tome, infekcija i propadanje pulpnog ili periradikularnog tkiva mogu nastati i proširiti se i bez pojave bolnih senzacija, pa su tek slučajan nalaz ili nalaz pri egzacerbaciji kronične upale u akutnu. Prema istraživanju (1, 4) 35% stomatologa odlučuje se za antibiotsku terapiju pacijenata s dijagnozom nekrotične pulpe s periapikalnom radiolucencijom, a 62% primjenjuje antibiotike u terapiji asimptomatskih zuba s nekrotičnom pulpom uz postojeći sinus trakt (fistula). U praksi su zabilježeni slučajevi rutinske uporabe antibiotika pri slučajno otvorenoj zubnoj pulpi, te pri termičkoj preosjetljivosti zuba što ukazuje na nerazumijevanje pravilne uporabe antibiotika u terapiji endodontskih komplikacija (1).

Izbor antibiotika

Antibiotici mogu djelovati bakteriostatski ili baktericidno, a neki antibiotici u manjim dozama djeluju bakteriostatski, a u višim dozama baktericidno (npr neki makrolidi mogu pri određenim koncentracijama djelovati baktericidno na neke bakterije). U tablici 1. su prikazani antibiotici prema djelovanju (5). Uvijek se treba odlučiti za baktericidne antibiotike u odnosu na bakteriostatske, ako djeluju na uzročnik. Ako se kombiniraju dva ili više antibiotika, vrlo je važno ne primjenjivati

istovremeno baktericid i bakteriostatik jer mogu međusobno poništiti djelovanje pa je učinak slabiji nego da je dan samo jedan od tih antibiotika ($1+1<2$). Baktericidan učinak je ireverzibilan dok je bakteriostatski reverzibilan i bakterija može rasti i razmnožavati se ako se ukloni lijek. Kombinacija dva baktericidna antibiotika djeluje sinergistički ($1+1>2$) pa je konačan rezultat bolji nego da je dan samo jedan antibiotik, dok je kod bakteriostatika jednadžba najčešće $1+1=2$. Ako se može napraviti antimikrobiogram, potrebno je prvo uzeti uzorak, a do dobivanja nalaza primijeniti antibiotik širokog spektra koji, po potrebi, promijenimo nakon nalaza antimikrobiograma. Ako promijenimo antibiotik, novi antibiotik treba dati u punoj dozi i kroz preporučeno vrijeme davanja. Ne smije se skraćivati vrijeme ili doza jer je pacijent već uzimao „neke“ antibiotike. Ako se istovremeno kombiniraju dva antibiotika (npr: penicilin i metronidazol) treba oba dati u punoj, preporučenoj dozi i vremenu. Pojedinačna doza i trajanje terapije se ne smije smanjiti zato jer dajemo dva lijeka. Za zaštitu rizičnih pacijenata koji već uzimaju neki antibiotik, treba dodati i drugi (u punoj dozi zbog mogućih rezistentnih sojeva (npr: ako već uzima penicilin, dodaje se jednokratno klindamicin u dozi, dovoljno visokoj da djeluje baktericidno, a nakon zahvata pacijent nastavlja svoju primarnu terapiju prvotnim antibiotikom).

Posebnu pažnju treba posvetiti medikaciji trudnica, te je potrebno u „Registru lijekova u Hrvatskoj“, poglavlje: Lijekovi i trudnoća“ provjeriti koju slovnu oznaku lijek ima iza imena. Slovna oznaka označuje:

Oznaka A: Kontrolirana ispitivanja na ženama nisu pokazala štetni učinak na plod; lijek se smije primjenjivati u trudnoći. (npr. Na-fluorid **A**)

Oznaka B: Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak, ali nema kontroliranih ispitivanja u žena, ili su ispitivanja na životinjama pokazala štetan učinak, ali on nije potvrđen u žena. Može se dati lijek uz oprez (npr. ampicilin **B**).

Oznaka C: Ispitivanja su pokazala štetne učinke na životinjama, a kontrolirani pokusi na ženama nisu provedeni ili su nedostupni. Rabe se samo ako je korist za majku veća od rizika za plod. (npr. cisaprid **C**).

Oznaka D: Pouzdano štetan učinak na plod i samo u iznimnim slučajevima korist za majku je veća od rizika za plod. Primjenjuju se samo u akutnim, hitnim i po život opasnim slučajevima. (npr. ciklofosfamid **D**).

Oznaka X: Kontraindicirana je primjena tih lijekova u trudnoći ili u žena generativne dobi. (npr. danazol **X**).

Najčešće rabljeni antibiotici za terapiju endodontskih komplikacija

Izbor antibiotika kod infekcije endodontske etiologije je penicilin (*Amoksicilin caps. 500 mg / Belupo; Amoxil caps. 500 mg / Pliva*) 3 do 4 puta po 500 mg dnevno). Vrlo su potentni antibiotici koji se vežu na PBPs (penicillin-binding proteins) na staničnoj membrani i uništava integritet stanične membrane. Učinkovitiji je protiv brzorastućih bakterija, a gotovo je netoksičan za pacijenta. S druge strane, mogu izazvati alergične reakcije. Penicilin s dodatkom klavulonske kiseline (*Klavocin Bid, tbl. 1 g / Pliva; / Glaxosmithkline*) se primjenjuje na uzročnike koji produciraju β -laktamazu. U tom slučaju se propisuje dva puta dnevno po 1 g (125 mg Klavulanske kiseline i 875 mg amoxicilina). Kod uporabe penicilina, potreban je oprez kod žena koje uzimaju oralne kontraceptive jer penicilin smanjuje njihovu učinkovitost. Istovremenom primjenom penicilina i kontraceptiva, ne dolazi do hidrolize konjugata estrogena, a time ne dolazi niti do njegove resorpcije jer je konjugat estrogena slabo topljiv u lipidima.

Ako nakon 48 sati primjene penicilina nema promjena, a ne možemo načiniti antibiogram, u terapiji se može priključiti metronidazol koji djeluje i na anaerobe. Prodire u bakterijsku stanicu gdje uzrokuje gubitak cikličke strukture DNK i inhibira sintezu nukleinskih kiselina. Ima i antiupalni učinak (6) (*Medazol, tbl. 400 mg / Belupo, 3 puta dnevno po 400 mg ili dva puta po 400 mg dnevno*). Metronidazol ima antabusno djelovanje te se ne smije uzimati alkohol tijekom i 48 sati nakon prestanka terapije (treba izbjegavati i ispiranje usta s vodicama koje sadrže alkohol). Iako je učinkovit kod parodontnih bolesti, treba naglasiti da ne djeluje na *A. actinomycetemcomitans*.

Kod pacijenata alergičnih na penicilin mogu se dati makrolidi, npr eritromicin čiji je spektar djelovanja vrlo sličan penicilinu V (*Eritromicin caps. 250 mg / Belupo; 4 puta po 250 ili 500 mg* ovisno o infekciji). Djeluje na gram pozitivne i gram negativne aerobe. Djeluje bakteriostatski na način da inhibira sintezu proteina, inhibirajući enzim peptidyl transferazu na P mjestu 50S ribosomne podjedinice. Ne djeluje na anaerobe i Eritromicin se ne koristi u liječenju teških infekcija (osim ako antibiogram ne pokaže suprotno). Noviji makrolidi (Atitromicin i claritromicin) djeluju na iste bakterije kao i eritromicin, ali za razliku, djeluju i na neke anaerobe. Indicirani su kao alternativna terapija orofacijalnih infekcija uzrokovanih aerobnim, gram pozitivnim kokcima i sumnjom na anaerobe (*Sumamed tbl 500 mg / Pliva; 500 mg jednom dnevno kroz tri dana*). Alternativa su u profilaksi pacijenata koji ne mogu primiti penicilin ili klindamicin (vidi tablicu 2).

Kao zamjena za penicilin se danas više rabi klindamicin (*Klimicin, caps 300 mg / Lek; Dalacin C, caps 300 mg / Pfizer*) koji dobro prodire u kost. Propisuje se u dozi od 300 mg dva do tri puta dnevno. Klindamicin je pri nižim dozama bakteriostatik, a višim djeluje baktericidno na neke mikroorganizme pa se 600 mg dnevno obično daje za profilaksu, a 900 mg za terapiju infekcije. Djeluje primarno na gram pozitivne mikroorganizme i neke anaerobe npr *Bacteroides species, Actinomyces israeli* i dr.. Antimikrobna aktivnost je posljedica interferiranja sa sintezom proteina. Hrana nema učinkanu resorpciju lijeka iz probavnog trakta. Tijekom uporabe treba kontrolirati pacijenta i ograničiti uporabu najviše sedam do deset dana zbog mogućeg nastanka pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog s *Clostridium difficile* na koju klindamicin ne djeluje. Ako se pojavi proljev, terapiju treba odmah prekinuti, a pacijenta po potrebi hospitalizirati. U liječenju pseudomembranoznog kolitisa se tada primijenjuje Vankomicin koji se slabo resorbira iz probavnog trakta. Treba naglasiti da pseudomembranozni kolitis ne uzrokuje samo Klindamicin već i ampicilini, tetraciklini, cefalosporini.

Cefalosporini prve generacije (*Ceporex caps 500 mg / Pliva; Cefaleksin, caps 500 mg / Belupo; Cefalexin Alkaloid 500 caps mg / Alkaloid; Cefalin caps*

500 mg / *Pliva-Krakow*) koji se daju per os dva do četiri puta dnevno po 500 mg (maksimalno do 6 g) prečesto se rabe u terapiji endodontskih infekcija. Iako imaju isti antimikrobni spektar kao penicilini, djeluju inhibirajući sintezu stanične stijenke, ali im je učinak slabiji od penicilina, a cijena im je neuporedivo viša. Osim toga, u slučaju alergije na penicilin, moguća je unakrsna reakcija sa cefalosporinima u 10% slučajeva.

Ostali antibiotici (tetraciklini), se rijetko rabe u terapiji endodontskih, a neki (aminoiglikozidi za terapiju teških gram negativnih infekcija ili za profilaksu) samo kod hospitaliziranih pacijenata. Općenito pravilo je da oralne antibiotike pacijent treba uzimati još 2 do 3 dana nakon nestanka simptoma endodontske infekcije (7). Važno je napomenuti da je primarna terapija akutnog apscesa incizija i drenaža, a antibiotik se daje kod općih simptoma. Antibiotik sam nije dovoljan za terapiju akutnog apscesa!

Primjena antibiotika kod rizičnih pacijenata

Profilaktički, antibiotici se daju rizičnim pacijentima kod kojih prolazna bakterijemija tijekom i nakon endodontskog zahvata može pogoršati postojeću bolest ili izazvati novu.

U tablici 2. su prikazani antibiotici i doze koje se daju za profilaksu rizičnih pacijenata prema preporukama American Heart Association (**AHA**), British Cardiac Society (**BCS**) i British Society for Antimicrobial Chemotherapy (**BSAC**), (8). Na Zavodu za endodonciju i restaurativnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu, kao u Hrvatskom endodontskom društvu je dogovoreno da se premedikacija rizičnih pacijenata provodi prema preporuci **BSAC** (vidi tablicu 2). U tablici 3. su navedena stanja i bolesti koja zahtijevaju antibiotsku profilaksu pri endodontskom liječenju (?). Potrebno je naglasiti da antibiotici mogu interferirati i s drugim lijekovima koje pacijent uzima stalno ili povremeno te se o mogućim popratnim učincima treba informirati prije propisivanja lijekova (npr. „Registar lijekova u Hrvatskoj“, Udruga poslodavaca u zdravstvu; Zagreb III/2007; 309-340).

Tablica 1. Bakteriostatski i baktericidni lijekovi. Preuzeto iz (5)

Baktericidi	Bakteriostatici
Penicilini	Eritromicin
Cefalosporini	Linkomicin/klindamicin*
Aminoglikozidi	Tetraciklini
Bacitracin	Kloramfenikol
Polimiksini	Sulfonamidi
Vankomicini	Paraaminosalicilna kiselina
Metronidazol	

* za neke sojeve u određenoj koncentraciji mogu biti i baktericidi

Tablica 2. Doze i razlike između preporuka za propisivanje antibiotika kod pacijenata sa srčanim bolestima s visokim i srednjim rizikom. Preuzeto iz Brincat i sur. (7).

<i>Klinička situacija</i>	<i>AHA</i>	<i>British Cardiac Society</i>	<i>BSAC</i>
<i>Standardna profilaksa za pacijente s visokim i umjerenim rizikom</i>	Amoksisilin oralno 2 g 1 sat prije zahvata	Amoksisilin oralno 3 g 1 sat prije zahvata, osim kod pacijenata s preboljelim infektivnim endokarditisom (Vidi tablicu 4.)	Amoksisilin oralno 3 g 1 sat prije zahvata
<i>Pacijenti koji ne mogu primiti lijek per os</i>	Ampicilin 2 g i.m. ili i.v. 30 min prije zahvata	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata
<i>Pacijenti alergični na penicilin</i>	Klindamicin 600 mg per os 1 sat prije zahvata ili Cefaldroxil ili Cefalexin 2 g per os 1 sat prije zahvata ili Azitromicin oralna suspenzija ili Klaritromicin 500 mg 1 sat prije zahvata	Klindamicin 600 mg per os 1 sat prije zahvata	Klindamicin 600 mg per os 1 sat prije zahvata
<i>Pacijenti alergični na penicilin i koji ne mogu primiti lijek per os</i>	Klindamicin 600 mg i.v 30 min. prije zahvata ili Cefazolin 1 g i.m. ili i.v. 30 min. prije zahvata	Nije specificirano	Azitromicin 500 mg oralna suspenzija 1 sat prije zahvata

Tablica 3. Stanja i bolesti koja zahtjevaju antibiotsku profilaksu pri endodontskom liječenju (Preuzeto iz 9)

Pacijenti koji zahtjevaju antibiotsku profilaksu	Pacijenti koji ne zahtjevaju antibiotsku profilaksu
Umjetnom srčanim zalistkom	Izoliranim secundum atrijalnim septalnim defektom
Preboljelim IE	Operiranim atrijalnim i ventrikularnim septalnim defektom i ductus arteriosus ako nema rezidue u posljednjih 6 mjeseci
Kongenitalnim srčanim malformacijama (transpozicija velikih krvnih žila, tetralogija Fallot i dr.)	Koronarnim arterijskim bay-pass-om
Stečene valvularne disfunkcije (reumatska srčana bolest)	Prolapsom mitralne valvule bez regurgitacije
Hipertrofičkom kardiomiopatijom	Fiziološkim, funkcijskim srčanim šumovima
Prolapsom mitralnih zalistaka s regurgitacijom	Preboljelom Kawasaki bolešću bez disfunkcije valvule
Kirurški rekonstruiranim pulmonalnim šantom	Izoliranim secundum atrijalnim septalnim defektom
Pacijenti s umjetnim zglobovima (naročito unutar 2 godine od ugradnje)	Preboljelom reumatskom groznicom bez disfunkcije valvule
Malnutricija	Ugrađenim pace-makerom
Henofilija	Ugrađenim defibrilatorom
Diabetes mellitus (inzulin ovisni)	
Reumatoidni artritis	
Sistemni lupus eritematosus	
Imunokompromitirani pacijenti/ zračeni pacijenti	

POPIS LITERATURE

1. Harrison JW. Endodontic indications. U: The appropriate use of antibiotics in dentistry. Quintessence International 1997; 28 (12): 827-30.
2. Siqueira JF. Strategies to treat infected root canals. J Calif Dent Assoc 2001; 29 (12): 825-37.
3. Gopikrishna & Parmeshwaran. Role of antibiotics in endodontics. J Int Dent Assoc 2001; 69-71.
4. Whitten BH, Gardiner DL, Jeansonne BG, Lemon RR. Current trends in endodontic treatment: report of a national survey. J Am Dent Assoc 1996; 127 (9): 1333-41.
5. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. Školska knjiga, Zagreb 1993; str. 54.
6. Requa-Clark B. Applied Pharmacology, Mosby, Inc, St Louis 2000; 147-317
7. Cohen S & Burns RC. Pathways of the pulp. VII ed. CV, Mosby Inc. St. Louis, 2002.
8. Brincat M, Salvarrio L & Saunders W. Endodontics and infective endocarditis – is antimicrobial chemoprophylaxis required? Int Endod J. 2006: 671-82.
9. Eleazer PD. Pharmacology for endodontics. in Ingle JI, Bakland LK. Endodontics, BC Decker Inc. Hamilton-London, 2002; 903-912