

Razlika između amoksicilina i amoksicilina sa klavulanskom kiselinom

Paula Žugec¹
izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej²

[1] Studentica 4. godine Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
[2] Katedra za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Unatoč znatnom broju dostupnih antibakterijskih sredstava tijekom posljednjih desetljeća, amoksicilin, sam ili u kombinaciji s klavulanskom kiselinom, spada među najčešće korištena antibakterijska sredstva. Najpropisivaniji je antibiotik u Europi i svijetu i uvršten je u temeljne antibiotike Svjetske zdravstvene organizacije. Iako se amoksicilin-klavulanat treba razmatrati samo kao alternativno antibakterijsko sredstvo, istraživanja pokazuju kako se često koristi i onda kada bi antibiotik užeg spektra, amoksicilin, bio jednako učinkovit (1). Navika prepisivanja amoksicilin-klavulanata onda kad on i nije potreban može imati ozbiljne posljedice - razvoj bakterijske rezistencije koja predstavlja jedan od gorućih svjetskih javnozdravstvenih problema (1). Prepisivanje lijekova Hrvatskoj u stomatološkoj praksi u porastu je posljednjih godina za 5.7%, od čega je većina recepata, čak 80%, za antimikrobne lijekove. U Hrvatskoj je najčešće propisivan upravo amoksicilin-klavulanat čineći 56.4% svih recepata za antimikrobne lijekove (3).

Amoksicilin je polusintetički derivat penicilina. Beta-laktamski je antibiotik umjerenog spektra, a aktivan je protiv gram-pozitivnih koka, uključujući streptokoke koji nisu rezistentni na penicilin, stafilokokne i enterokokne vrste. Djeluje i protiv nekih gram-negativnih organizama, gram-pozitivnih anaerobnih organizama i gram-negativnih anaerobnih organizama (7). Brzo se i dobro apsorbira nakon peroralne primjene te se dobro distribuira u jetri, plućima, prostati, mišićima, srednjem uhu, kostima, žučnom mjehuru i sinovijalnoj tekućini, a krvno-moždanu barijeru ne

prolazi (6). Koristi se za liječenje infekcija gornjih i donjih dišnih puteva (sinusitis, tonzilitis, faringitis, upala pluća, bronhitis), infekcija kože (celulitis), mokraćnog sustava (cistitis), upale srednjeg uha te kod odontogenih infekcija (1, 8).

Amoksicilin ometa sintezu važne komponente stanične stijenke gram-pozitivnih bakterija - peptidoglikana. Završni korak u sintezi peptidoglikana jest umrežavanje vlakana ili transpeptidacija, a omogućuje ga enzim transpeptidaza ili engl. PBP (penicillin-binding proteins). Beta-laktamska jezgra amoksicilina trajno se veže za PBP, sprječavajući konačno umrežavanje vlakana linearnog peptidoglikanskog polimera, čime se narušava struktura stanične stijenke gram-pozitivne bakterije te dolazi do njene lize i smrti (1, 2).

Peptidoglikanski sloj nalazi se u stijenki i gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, ali je sloj znatno deblji u gram-pozitivnih bakterija. Za razliku od gram-pozitivnih bakterija, gram-negativne imaju složenu vanjsku opnu koja sadrži lipopolisaharide, lipoproteine i fosfolipide. Između vanjske i citoplazmatske opne nalazi se periplazmatski prostor. U tom prostoru neke bakterije tvore enzime koji mogu razgraditi molekule amoksicilina, odnosno, molekule antibiotika s beta-laktamskim prstenom. Stoga, djelovanju amoksicilina, i ostalih beta-laktamskih antibiotika, problem predstavljaju gram-negativne bakterije koje proizvode enzim beta-laktamazu (14). Enzim beta-laktamaza hidrolizira beta-laktamski prsten čineći ga nedjelotvornim. Iz tog se razloga amoksicilinu dodaje klavulanska kiselina (5).

Klavulanska kiselina inhibitor je beta-laktamaze izoliran iz bakterije *Streptomyces clavuligerus*. Sadrži beta-laktamski prsten kojim se ireverzibilno veže za aktivno mjesto beta-laktamaze i inaktivira je, čime pospješuje djelovanje amoksicilina te proširuje njegov spektar djelovanja. Sama klavulanska kiselina ima slab antibakterijski spektar, stoga se uvijek primjenjuje u kombinaciji s amoksicilinom (2).

Amoksicilin i amoksicilin-klavulanat u stomatološkoj se praksi koriste profilaktički ili terapijski. Profilaktička upotreba sprječava ulazak patogena u tijelo, osobito u bolesnika s medicinskim stanjima koja povećavaju osjetljivost na infekciju. Nasuprot tome, antibiotskom terapijom liječi se već uspostavljena infekcija (4).

Po preporukama, sistemska antibiotička terapija udružena s endodontskim zbrinjavanjem zuba indicirana je kod akutnog apikalnog apscesa kod imunokompromitiranih pacijenata, kod akutnog apikalnog apscesa sa sistemskim napredovanjem (fluktuirajuća otekline, povećana tjelesna temperatura, malaksalost, limfadenopatija, trizmus), kod teške infekcije koja je brzo uznapredovala unutar 24 sata, kod celulitisa i osteomijelitisa, kod replantacije avulziranih trajnih zuba te kod traume mekih tkiva koje zahtijevaju šivanje (10).

Kako većina dentoalveolarnih infekcija proizlazi iz nekrotične zubne pulpe ili paradontnog tkiva, kao upalni odgovor periapikalnog vezivnog tkiva na nekrozu pulpe, nastaje dentoalveolarni apsces. Uz prisutnu oteklinu može doći i do resorpcije kortikalne kosti. Ključ rješavanja takve infekcije predstavlja uspostava drenažnog

puta, liječenje korijenskog kanala ili vađenje tog zuba (10).

Infekcija rane nakon vađenja trećeg kutnjaka nije česta. Postoperativna infekcija češća je u donjoj čeljusti i vezana je uz dubinu impakcije zuba, a parametri koji upućuju na prisutnost upale su bol, purulentni iscjedak, trizmus, otekline, temperatura, povišen CRP (C-reaktivni protein) te povećan broj neutrofila u slini (4).

Antibiotska profilaksa u imunokompromitiranih pacijenata koji prolaze endodontsku terapiju treba se primjenjivati samo kada je dokazana njezina dobrobit - svaki se slučaj razmatra na individualnoj razini, uzimajući u obzir stanje i kontrolu bolesti, rizik od infekcije i interakcije lijekova (Tablica 1.) (10).

U skladu s principima primjene antibiotika i sužavanjem spektra antibiotika koji se koriste, korištenje amoksicilin-klavulanata kao prve linije, empirijske terapije, za lokalizirane odontogene infekcije nepotrebna je tamo gdje je uspostavljena drenaža. Amoksicilin, antibiotik uskog spektra, kod zdrave je osobe jednako učinkovit kao amoksicilin-klavulanat.

Najčešće izolirane bakterije u odontogenim infekcijama su *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* (3) i *Enterococcus faecalis* (5) protiv kojih je djelotvoran amoksicilin (Tablica 2., Tablica 3.).

Nuspojave

Osim što pospešuje djelovanje i proširuje spektar amoksicilina, klavulanska kiselina u kombinaciji s amoksicilinom povećava šanse za nastanak nuspojava. Najčešće su to gastrointestinalne smetnje poput dijareje, mučnine, povraćanja, ali mogu se javiti i glavobolja, promjene u osjetu okusa, abdominalna bol ili nelagodna te osip (6, 7). Dijareja kod amoksicilin-klavulanata nalikuje onoj kod klindamicina i može se objasniti njegovom otpornošću na beta-laktamaze bakterija - zbog otpornosti na beta-laktamaznu koncentraciju amoksicilin-klavulanata u crijevima je veća i modifikacija crijevne mikroflore posljedično je veća. Bakterije debelog crijeva metaboliziraju ugljikohidrate kao izvor energije proizvodeći mliječnu kiselinu i kratkolančane masne kiseline. Gubitak ovih bakterija zbog djelovanja amoksi-

cilin-klavulanata rezultira povećanom količinom ugljikohidrata u crijevima, što dovodi do osmotskog proljeva (1).

Interakcije

Uzimanje amoksicilina ili amoksicilin-klavulanata s antikoagulansima može povećati rizik od krvarenja, stoga doza antikoagulansa mora biti prilagođena tijekom terapije amoksicilinom ili amoksicilin-klavulanatom. Također, amoksicilin i amoksicilin-klavulanat utjecanjem na crijevnu mikrobiotu mogu reducirati apsorpciju estrogena te tako smanjiti djelotvornost kontracepcijskih pilula koje sadrže estrogen ili progesteron (7).

Ako pacijent uzima metotreksat, lijek koji se koristi u terapiji karcinoma i teške psorijaze, amoksicilin bi mogao umanjiti njegovo izlučivanje i uzrokovati povećanje toksičnosti te pojačati njegove nuspojave.

Prednosti i nedostaci primjene amoksicilin-klavulanata

Prednost prepisivanja amoksicilin-klavulanata jasna je: uz malo truda, pacijent je bolje "pokriven" za sve moguće kliničke ishode. Ipak, takav način zbrinjavanja pacijenata dovodi nas u nepovoljan položaj - pojava rezistencije bakterija na antibiotik neizbježna je stvarnost u kojoj je pronalazak adekvatne antibiotske terapije za iduću infekciju znatno ugrožen. Stoga, glavni je nedostatak primjene amoksicilin-klavulanata umjesto samog amoksicilina taj što je takav način primjene antibiotika glavni "akcelerator" porasta rezistencije. Najčešće izolirane bakterije u odontogenim infekcijama su *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* i *Enterococcus faecalis* protiv kojih je djelotvoran i sam amoksicilin. Drugi nedostatak vezan je uz nuspojave - klavulanska kiselina povezana je s više nuspojava (6).

Preporuka za korištenje amoksicilina i amoksicilin-klavulanata

Budući da se amoksicilin, sam ili s

Tablica 1. Indikacije za antibiotsku profilaksu u endodonciji (10).

Grupa pacijenata	Indikacije
Poremećena imunološka funkcija (leukemija, HIV/AIDS, terminalna bubrežna bolest, dijaliza, nekontrolirani dijabetes, kemoterapija, steroidi ili imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije ili nasljedni genetski defekti)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala, a posebno endodontska kirurgija, s obzirom na: <ul style="list-style-type: none"> • Stanje i kontrola bolesti • Rizik od komplikacija povezanih s infekcijom • Rizik od nuspojave lijeka U slučaju sumnje, liječenje bolesnika treba razgovarati s liječnikom
Rizik od razvoja infektivnog endokarditisa (bolesnici sa složenim prirodnim srčanim manama, protetskim srčanim zaliskom ili infektivnim endokarditisom u anamnezi)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala Endodontska kirurgija
Protetska zamjena zgloba	Nekirurško liječenje korijenskog kanala Endodontska kirurgija Tijekom prva 3 mjeseca nakon operacije zgloba
Bolesnici čije su čeljusne kosti izložene visokim dozama zračenja	Nekirurško liječenje korijenskih kanala Endodontska kirurgija
Bolesnici koji primaju intravensku terapiju bisfosfonatima	Endodontska kirurgija

Antibiotic Sensitivity Overview
(taken from the wellingtonicu.com drug manual)

Gram Positive Cocci			Gram Negative Bacilli				Anaerobes
MRSA	MSSA	Streptococci	E.coli, Klebsiella	Proteus	Pseudomonas	ESCAPPM*	
		Penicillin					
		Amoxicillin					
		Flucloxacillin					
		Cephazolin					
		Clindamycin					Clindamycin
		Rifampicin/Fusidic Acid					
		Vancomycin/Teicoplanin, Linezolid, Daptomycin					Metronidazole
		Trimethoprim					
		Ciprofloxacin					
		Gentamicin/Tobramycin, Aztreonam					
		Moxifloxacin					Moxifloxacin
		Cefuroxime					
		Ceftriaxone					
		Ceftazidime					
		Cefepime					
		Amoxicillin-clavulanate					Amoxicillin-clavulanate
		Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam					Ticarcillin-clavulanate, Piperacillin-tazobactam
		Meropenem†, Imipenem†					
		Ertapenem†					Ertapenem†

Antibiotics in **bold** also cover Enterococcus faecalis. For simplicity, atypical organisms are not shown.
ESBL-producing organisms are **not** susceptible to most antibiotics containing a beta-lactam ring; carbapenems† are the usual agent of choice.
*ESCAPPM organisms are Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter freundii, Aeromonas spp., Proteus spp., Providencia spp. & Morganella morganii.
†This antibiotic sensitivity chart is intended as a rough guide pending specific identification & sensitivities - it does not replace expert ID advice.

Tablica 2. Podebljani antibiotici također pokrivaju Enterococcus faecalis. Zbog jednostavnosti, atipični organizmi nisu prikazani. Mikroorganizmi koji proizvode beta-laktamazu nisu osjetljivi na većinu antibiotika koji sadrže beta-laktamski prsten; karbapenemi su uobičajeni odabir. ESCAPPM organizmi su: Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter freundii, Aeromonas spp., Proteus spp., Providencia spp. i Morganella morganii (12).

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES IN INTENSIVE CARE*

GRAM POSITIVE			GRAM NEGATIVE														
Cocci			Anaerobes					Cocci/Coccobacilli					Bacilli				
MRSA	S. epidermidis (coagulase + staphylococci)	MSSA	Enterococcus	Streptococcus	Clostridium†	Peptostreptococcus	Bacteroides, Fusobacterium	Nocardia meningitis	Histoplasma influenzae	Moraxella	E.coli	Klebsiella	Proteus mirabilis	Pseudomonas	ESCAPPM† organisms	Legionella	
			Fusidic Acid	Fusidic Acid													
			Penicillin	Penicillin													
			Amoxicillin‡	Amoxicillin‡													
			Amoxicillin-clavulanate	Amoxicillin-clavulanate													
			Flucloxacillin	Flucloxacillin													
			Clindamycin	Clindamycin												Azithromycin, Erythromycin	
			Rifampicin/Fusidic Acid	Fusidic Acid													
			Vancomycin/Teicoplanin‡, Linezolid, Daptomycin														
			Co-trimoxazole													Co-trimoxazole, Trimethoprim	
			Gentamicin‡	Gentamicin‡													
			Trimethoprim	Trimethoprim													
			Gentamicin/Tobramycin	Gentamicin/Tobramycin													
			Moxifloxacin	Moxifloxacin													
			Cephazolin	Cephazolin													
			Cefuroxime, Ceftriaxone	Cefuroxime, Ceftriaxone													
			Cefepime	Cefepime													
			Ticarcillin-clavulanate	Ticarcillin-clavulanate													
			Piperacillin-tazobactam	Piperacillin-tazobactam													
			Meropenem, Imipenem	Meropenem, Imipenem													
			Ertapenem	Ertapenem													
			Tigecycline	Tigecycline													

For simplicity, atypical organisms are not included above. Partial columns indicate incomplete coverage. ESBL-producing organisms are not susceptible to most antibiotics containing a beta-lactam ring; carbapenems are the usual agent of choice.
† C. difficile should only be treated with metronidazole or vancomycin. ‡ ESCAPPM are beta-lactamase producing organisms. These are Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Bacillus, Klebsiella, Acinetobacter/Aeromonas, Proteus, Pseudomonas, Providencia & Morganella morganii.
‡ Not effective against Clostridium. † Metronidazole is not effective against Peptostreptococcus. ‡ Teicoplanin is not effective against Enterococcus faecalis. † Gentamicin is not appropriate mono therapy for Staphylococcus aureus & should only be used in conjunction with a beta-lactam.
† Due to increasing MIC, Cefuroxime is not recommended therapy for Moraxella. † Although it has other actions, Ceftazidime should only be used for Pseudomonas.

ANTIBIOTIC CLASSES KEY

PENICILLINS	LINCOSAMIDES	MACROLIDES	TETRACYCLINES	RIFAMYCINS	GLYCOPLETICIDS
SULFONAMIDES	AMINOGLYCOSIDES	FLUOROQUINOLONES	CEPHALOSPORINS	CARBAPENEMS	GLYCOPEPTIDES

*This chart is intended as a guide, pending specific identification & sensitivities - it does not replace expert ID advice. Local antibiotic sensitivities & preferences will vary.

Tablica 3. Zbog jednostavnosti, atipični organizmi nisu prikazani. Nepotpuni redci ukazuju na nepotpunu pokrivenost bakterije tim antibiotikom. Mikroorganizmi koji proizvode beta-laktamazu nisu osjetljivi na većinu antibiotika koji sadrže beta-laktamski prsten; karbapenemi su uobičajeni odabir. 1: C. difficile trebao bi se tretirati samo s metronidazolom ili vankomicinom. 2: ESCAPPM organizmi su: Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter freundii, Hafnia spp., Aeromonas spp., Proteus spp., Providencia spp. i Morganella morganii. 3: Ne djeluje na Clostridium. 4: Metronidazol ne djeluje na Peptostreptococcus. 5: Teikoplanin nije djelotvoran protiv Enterococcus faecium. 6: Gentamicin nije odgovarajuća monoterapija za Staphylococcus aureus i trebao bi se primjenjivati samo u kombinaciji s beta-laktamom. 7: Zbog povećanja minimalne inhibitorne koncentracije, cefuroksim se ne preporučuje u terapiji Moraxelle. 8: Cefazidim bi se trebao koristiti samo za Pseudomonas (13).

klavulanskom kiselinom, često koristi empirijski kada, po definiciji, identitet i otpornost bakterije nisu poznati, dostupne su nam za korištenje preporuke i smjernice koje se oslanjaju više na niz simptoma bolesti, nego na sam patogen kao uzrok infekcije (6, 10, 11).

Po preporukama, sistemska antibiotska terapija udružena s endodontskim zbrinjavanjem zuba indicirana je kod akutnog apikalnog apscesa kod imunokompromitiranih pacijenata, kod akutnog apikalnog apscesa sa sistemskim napredovanjem (fluktuirajuća oteklina, povećana tjelesna temperatura, malaksalost, limfadenopatija, trizmus), kod teške infekcije koja je brzo uznapredovala unutar 24 sata, kod celulitisa i osteomijelitisa, kod replantacije avulziranih trajnih zuba te kod traume mekih tkiva koje zahtijevaju šivanje (10). **Lijek koji je prvi izbor je amoksicilin sam, bez klavulanske kiseline, a u slučaju alergije klindamicin.** Antibiotiska profilaksa u imunokompromitiranih pacijenata koji prolaze endodontsku terapiju treba se primjenjivati samo kada je dokazana njezina dobrobit - svaki se slučaj razmatra na individualnoj razini, uzimajući u obzir stanje i kontrolu bolesti, rizik od infekcije i interakcije lijekova (10).

Pri prepisivanju antibiotika trebamo obratiti pozornost na ozbiljnost bolesti - pacijenti s umjerenom kliničkom slikom ne trebaju odmah dobiti antibiotik širokog spektra djelovanja, amoksicilin-klavulanat. Ako ne dođe do poboljšanja simptoma unutar 48 sati ili dođe do njihovog pogoršanja, terapeut može re-evaluirati postojeću terapiju (6). **fi**

LITERATURA

- Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Jan;8(1):111-8. doi: 10.1517/14740330802527984. PMID: 19236222.
- Uto LR, Gerriets V. Clavulanic Acid. [Updated 2021 Jul 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545273/>
- Iglesias-Martín F, García-Perla-García A, Yañez-Vico R, Aced-Jiménez E, Arjona-Gerveno E, González-Padilla JD, Gutierrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Comparative trial between the use of amoxicillin and amoxicillin clavulanate in the removal of third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Nov 1;19(6):e612-5. doi: 10.4317/medoral.19778. PMID: 24880449; PMCID: PMC4259379.
- Azher S, Patel A. Antibiotics in Dentoalveolar Surgery, a Closer Look at Infection, Alveolar Osteitis and Adverse Drug Reaction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Nov;79(11):2203-2214. doi: 10.1016/j.joms.2021.04.019. Epub 2021 Apr 23. PMID: 34097868.
- Teoh L, Cheung MC, Dashper S, James R, McCullough MJ. Oral Antibiotic for Empirical Management of Acute Dentoalveolar Infections—A Systematic Review. *Antibiotics.* 2021; 10(3):240. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030240>
- Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridmodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, Mouton JW. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):871-879. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.028. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811919.
- Amoxicillin vs. Augmentin: Differences, similarities, and which is better for you, Gerardo Sison, Pharm.D., Dec. 14, 2021 <https://www.singlecare.com/blog/amoxicillin-vs-augmentin/>
- Castle, Sharon. (2007). Amoxicillin. 10.1016/B978-008055232-3.61222-X.
- Ivana Šutej, Dragan Lepur, Darko Božić, Katja Pernarić, Medication Prescribing Practices in Croatian Dental Offices and Their Contribution to National Consumption, *International Dental Journal*, Volume 71, Issue 6, 2021, Pages 484-490, ISSN 0020-6539, <https://doi.org/10.1016/j.identj.2021.01.004>
- Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, et al. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics European Society of Endodontology. *Int Endod J.* 2018;51:20-25.
- Teughels W, Feres M, Oud V, Martin C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47:257-81.
- <https://epomedicine.com/medical-students/antibiotic-spectrums-cheat-sheet/>
- <https://drug.wellingtonicu.com/Appendices/5/>
- Vladimir Presečki: Stomatološka mikrobiologija, sveučilišni udžbenik, Medicinska naklada 2009.