

Primjena antimikrobnih lijekova

u stomatologiji

Prof.dr.sc. Darko Macan
Klinička bolnica Dubrava
Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

U stomatologiji i oralnoj kirurgiji antibiotska terapija uvijek se primjenjuje u liječenju formiranih odontogenih apscesa. Veoma se često, iako ne uvijek, koristi u liječenju akutne periapiksne upale, dok u endodontskoj terapiji nije uobičajena upotreba antibiotika. Kritički pristup pri upotrebi antibiotika u liječenju odontogene upale nalaže točno definirane kriterije za indicaciju antibiotske terapije. To su: 1. povišena tjelesna temperatura, 2. regionalni limfadenitis, 3. prodor infekcije kroz kortikalis, 4. širenje infekcije kroz meka tkiva. Bar jedan od ovih uvjeta mora postojati da bi se opravdano ordinirala antibiotska terapija.

Rezistencija mikroorganizama na antibiotike alarmantno se povećava, a njihova primjena u stomatologiji vjerojatno je, na sreću, u manjem dijelu tomu doprinijela.

Postoje tri tipa antimikrobne terapije:

1. **Empirijska** – započinje u infekcijama bez dokazanog uzročnika, a lijek odabiremo s pretpostavkom da će djelovati na najvjerojatnijeg uzročnika. Dobro je odabrati lijek širokog antimikrobnog spektra i nastaviti primjenu ako je klinički odgovor dobar i nije utvrđen uzročnik. U prilog empirijskog ordiniranja antibiotika idu brojna istraživanja temeljem dobro definirane mikrobne flore odontogene upale.
2. **Ciljana** – podrazumijeva identifikaciju uzročnika i antibiogram temeljem kojeg možemo primijeniti lijek izbora (onaj koji pouzdano djeluje na izoliranog uzročnika, uskog spektra, niske toksičnosti, prihvatljive cijene).
3. **Profilaktička** – u svrhu sprječavanja bakterijske infekcije. Perioperativna profilaksa (primjena jedne doze antimikrobnog lijeka neposredno prije zahvata) djelotvorna je kroz kratko vrijeme i usmjerena na više uzročnika. Adekvatna profilaktička primjena daje izvrsne rezultate.

Neadekvatna primjena antibiotika podrazumijeva: krivu dozu (premala doza, predugo trajanje liječenja), krivi izbor antibiotika (mikroorganizmi nisu osjetljivi na odabrani antibiotik), nepravilnu kombinaciju dvaju ili više antibiotika i/ili drugih terapeutika te neopravdanu profilaktičku primjenu. Primjena antibiotika nije opravdana za prevenciju infekcije poslije rutinskih stomatoloških zahvata. Opravdana je, pak, empirijska primjena antibiotika nakon određenih kirurških stomatoloških zahvata. Pravilno je primijeniti antibiotik jedino u liječenju aktivne upalne bolesti ili u prevenciji metastatskih infekcija, posebice u rizičnih bolesnika.

Broj izoliranih mikrobnih vrsta iz periapiksne lezije varira od 1-6, a postotak zastupljenosti striktnih anaeroba kreće se od 30-80%. Činjenica je da se mikrobna flora u odontogenoj infekciji mijenja tijekom vremena i to u korist anaerobnih bakterija. Mikrobiološki nalaz i posljedična ciljana antibiotska

terapija ovisi o fazi upale u kojoj se uzima uzorak.

U početnoj fazi odontogene upale glavni uzročnici su Gramm (+) koki – fakultativni anaerobi (85%), a najzastupljeniji su *Streptococcus viridans*, *Streptococcus* spp. i *Staphylococcus* spp. Bitno manju ulogu imaju Gramm (-) aerobni štapići među kojima su najzastupljeniji *Eikenella corodens* i *Escherichia coli*. U uznapredovaloj fazi odontogene upale koju karakterizira formiranje apscesa glavnu ulogu imaju striktni anaerobi i to: Gramm (-) štapići (50%) – *Bacteroides* spp. (*fragilis*, *oralis*), *Porphyromonas*, *Prevotella* i *Fusobacterium* spp. te Gramm (+) koki (30%) među kojima je najzastupljeniji *Peptostreptococcus* spp. Poznavanje uzročnika po fazama upale odrediti će i empirijsku primjenu antibiotika prije mikrobiološkog nalaza i antibiograma.

Osnovna terapija odontogene infekcije je lokalna: 1. trepanacija zuba uzročnika i drenaža kroz korijenski kanal, 2. incizija i drenaža (intra- ili ekstraoralna), 3. ekstrakcija zuba uzročnika kojom uklonimo uzročnik i u većini slučajeva uspostavimo drenažu kroz postekstrakcijsku alveolu. Antibiotička terapija mora biti jedino dodatna uz lokalno liječenje, a ne smije biti osnovna uz "čekanje da se upala smiri" da bi se provelo lokalno liječenje. Čak i neke srednje teške infekcije, ukoliko se uspostavi drenaža i ukloni uzročnik, ne zahtijevaju obveznu upotrebu antibiotika.

Penicilin je lijek izbora za odontogene infekcije. Ima uzak, ali odgovarajući spektar, malu ili nikakvu toksičnost kod nealergičnih bolesnika. Antimikrobni spektar mu je: *Streptococcus*, *Staphylococcus* (koji ne producira penicilinazu), *Treponema*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* spp. i oralni anaerobi. Penicilini su baktericidni i postižu dobru koncentraciju u serumu i urinu, a koncentracija u cerebrospinalnoj tekućini je oko 5-10% onih u serumu. Empirijski ga treba propisati u početnoj fazi upale.

Prirodni penicilini jesu:

1. Penicilin G – benzilpenicilin (glavni predstavnik skupine, nisko toksičan, uskog i pouzdanog antimikrobnog spektra, dobro penetrira u tkiva). Primjenjuje se u tri oblika: a) kristalni ili topiv u vodi – za intravensku primjenu svaka 4 sata obično po 3-4 milijuna jedinica; b) prokainbenzilpenicilin – za intramuskularnu primjenu, ovisno o kliničkoj slici i tjelesnoj težini, u odraslih obično 1,6 - 2,4 mil.j. na dan; c) benzatipenicilin G – depo pripravak kojim se kroz 2-3 tjedna postižu koncentracije djelotvorne na streptokok, koristi u profilaksi reumatske groznice, streptokoknog celulitisa i u liječenju sifilisa.
2. Penicilin V – fenoksimetilpenicilin – peroralni pripravak (tablete, sirup, suspenzija). U odraslih treba primijeniti, ovisno o kliničkoj slici, 3-4 puta dnevno 1 - 1,5 mil i.j. (SILAPEN-Belupo, OSPEN-Krka)

Kloksacilin – otporan je na penicilinazu pa se primjenjuje u liječenju infekcija uzrokovanih stafilokokom koji stvara penicilinazu. Doza za odrasle je 4x2 kapsule po 250 mg dnevno (ORBENIN-Pliva).

Polusintetski penicilini (aminopenicilini)

1. Ampicilin – penicilin proširenog spektra, razara ga beta laktamaza stafilokoka i nekih Gramm (-) bakterija pa se više ne koristi u empirijskoj terapiji (AMPICILIN-Belupo, PENBRITIN-Pliva).
2. Amoksisilin – penicilin proširenog spektra, znatno se bolje resorbira od ampicilina nakon peroralne primjene i hrana mu ne ometa resorpciju. Radi farmakokinetičkih prednosti potisnuo je i zamijenio ampicilin, osim u infekciji *Shigellom* i u bolesnika koji ne mogu uzimati lijek na usta jer amoksisilin ne postoji u obliku za parenteralnu primjenu. Bakterijski spektar amoksicilina isti je kao kod penicilina, a osjetljivi su i *Escherichia coli* i *Haemophilus influenzae* što znači da ima proširen spektar na Gramm (-) aerobe koji su nešto rjeđe uključeni u odontogenu infekciju. U odraslih, ovisno o kliničkoj slici i tjelesnoj težini treba primijeniti 2-3 grama dnevno podijeljeno u 3-4 doze (AMOXIL-Pliva, AMOKSICILIN-Belupo).

Kombinacija penicilina i inhibitora beta-laktamaze sastoji se iz dvije antibiotske komponente – amoksicilina i klavulanske kiseline (betalaktamski kemoterapeutik čije je antibiotsko djelovanje vrlo slabo, ali zato inhibira djelovanje većine betalaktamaza). Antimikrobni spektar je kao i onaj amoksicilina, a osjetljiva je i *Klebsiella* te anaerobi. Pogodan je i za liječenje sinusitisa. U odraslih treba primijeniti 2 tablete od 1 g dnevno; jedna tableta sadrži 875 mg amoksicilina i 125 mg klavulanske kiseline (AUGMENTIN - Glaxo, KLAVOCIN BID – Pliva).

Cefalosporini su polusintetski beta laktamski antimikrobni lijekovi koji imaju širok antimikrobni spektar, baktericidni učinak i nisku toksičnost. Uglavnom postižu dobre koncentracije u tkivima, osim u cerebrospinalnoj tekućini. Oko 10% bolesnika preosjetljivih na penicilin preosjetljivo je i na cefalosporin. Nedostatak je ograničen ili nikakav učinak na enterokoke, a u nas registrirani cefalosporini nemaju klinički značajan učinak na anaerobe.

Prema vlastitom istraživanju, najdjelotvorniji je **amoxicillin s klavulanskom kiselinom** (osjetljivost 100% uzročnika) uz koji, ako nema poboljšanja nakon lokalnog stomatološkog liječenja u sljedeća dva dana, treba ordinirati i **metronidazol** koji pokazuje baktericidnu aktivnost prema Gramm (-) anaerobnim bakterijama. Kao samostalna terapija može se primijeniti jedino u liječenju akutnog nekrotizirajućeg ulceroznog gingivitisa, a za liječenje odontogenih infekcija primjenjuje se u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima. Doza za odrasle je 3 puta jedna tableta od 400 mg na dan (MEDAZOL – Belupo).

U bolesnika alergičnih na penicilin treba ordinirati klindamicin jer je visoko učinkovit protiv gotovo svih anaeroba i većine aeroba uzročnika odontogene infekcije. Djeluje na streptokoke grupe A i na većinu sojeva stafilokoka

uključujući i one rezistentne na penicilin. Ne djeluje na enterokoke i Gramm (-) aerobe. Kliničku primjenu klindamicina uvjetuje dobar učinak na anaerobe, dobro prodiranje u kost, ali i nuspojava pseudomembranozni enterokolitis. Doza za odrasle, ovisno o kliničkoj slici i tjelesnoj težini, kapsule 150-300 mg svakih 6 sati, za teške infekcije 450 mg svakih 6 sati (DALACIN C – Pharmacia & Upjohn, KLIMICIN – Lek). Ako nema poboljšanja u sljedeća dva dana, a provedeno je lokalno stomatološko liječenje, postoji vjerojatnost da se radi o Gramm (-) infekciji pa bolesnika treba uputiti u specijaliziranu ustanovu. Empirijsku terapiju treba eventualno naknadno korigirati temeljem antibiograma.

Tetraciklini su indicirani jedino u liječenju juvenilnog periodontitisa kojeg u 97% slučajeva uzrokuje *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Za sve ostale oblike periodontitisa najdjelotvornija je kombinacija amoxicilina i metronidazola.

Azitromicin (SUMAMED – Pliva) prema spektru djelovanja nije indiciran u liječenju odontogenih infekcija. Prema vlastitom istraživanju gotovo 1/3 streptokoka rezistentna je na azitromicin.

Profilaksa bakterijskog endokarditisa

Za prevenciju bakterijskog endokarditisa treba primijeniti amoksicilin 2 g peroralno jednokratno jedan sat prije zahvata u odraslih, a u djece 50 mg/kg. U alergičnih na penicilin treba primijeniti klindamicin 600 mg jednokratno peroralno jedan sat prije zahvata u odraslih, a u djece 20 mg/kg.

Primjena antimikrobnih lijekova u trudnoći i tijekom dojenja

Amoksicilin i klavulanska kiselina – nema dokaza o teratogenosti, ali ako nije neophodno, izbjegavati; u tragovima u mlijeku.

Azitromicin – nije poznata štetnost za plod; primjena samo ako nema prikladne alternative – nema pouzdanih podataka.

Cefalosporini – nije poznato štetno djelovanje; u mlijeku se izlučuju u niskim koncentracijama.

Klindamicin – nije poznato štetno djelovanje; količina u mlijeku je vjerojatno premalena da bi bila štetna, ali opisan je krvavi proljev.

Metronidazol – preporuča se izbjegavati visoke doze, opisani tumori u pokusima na životinjama; značajna količina u mlijeku, opisani proljev i netolerancija laktoze, izbjegavati visoke pojedinačne doze.

Penicilini – nije poznato štetno djelovanje; u mlijeku se nalaze u tragovima.

Tetraciklini – djelovanje na razvoj skeleta u pokusima na životinjama, diskoloracija zubi; izbjegavati, iako se apsorpcija pa time i diskoloracija zubi u dojenčeta sprječava vezanjem uz kalcij u mlijeku.

Preporučena literatura:

1. Vrhovac B, Reiner Ž (Gl. Urednici). Farmakoterapijski priručnik. 3. Izdanje. Zagreb: Medekon, 2000.
2. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W i sur. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. J Am Dent Assoc 1997; 128: 1142-1151.
3. Marsh P, Martin MV. Oral Microbiology. Oxford: Wright, 1999.
4. Krmpotić M. Mikrobiološka i patohistološka studija različitih faza odontogene upale (Magistarski rad). Zagreb: Stomatološki fakultet, 2000.