

# Nove smjernice za upotrebu antibiotika u endodonciji

---

**Bunoza, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:975377>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-21**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Iva Bunoza

# **NOVE SMJERNICE ZA UPOTREBU ANTIBIOTIKA U ENDODONCIJI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren na Katedri za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej, Katedra za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Sonja Delimar, profesor hrvatskog jezika i književnosti, izvrstan savjetnik

Lektor engleskog jezika: Martina Grgac, profesor engleskog i francuskog jezika

Sastav povjerenstva za ocjenu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 31 stranica

0 slika

4 tablice

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve su ilustracije (tablice i dr.) u radu izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno zbog propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Prije svega, želim izraziti duboku zahvalnost svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Šutej, na nesebičnom dijeljenju znanja, stručnim savjetima i stalnoj podršci tijekom cijelog procesa istraživanja i pisanja ovog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i potpori tijekom cijelog mog studija. Vaša vjera u mene bila je izvor moje snage i motivacije.

Hvala Ti.

## **Sažetak**

### **NOVE SMJERNICE ZA UPOTREBU ANTIBIOTIKA U ENDODONCIJI**

Još od njihova otkrića krajem 19. stoljeća, antibiotici su jedno od najvažnijih sredstava u liječenju infekcija, kako u medicini, tako i u stomatologiji. U endodonciji se antibiotici uglavnom koriste kao adjuvantna terapija jer je primarni zadatak napraviti dezinfekciju i čišćenje korijenskog kanala. Najčešće se primjenjuju amoksicilin, kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline, klindamicin, metronidazol i azitromicin. Mogu se primjenjivati sustavno ili lokalno. Sistemska primjena antibiotika u terapijske svrhe ima točno određene indikacije u kojima se može primjenjivati, a profilaktički se antibiotici primjenjuju kod pacijenata pod rizikom od razvoja infektivnog endokarditisa, kod imunokompromitiranih pacijenata te pacijenata s umjetnim zglobovima. Doze, način uzimanja i skupine pacijenata kojima je preporučena profilaksa definirane su prema smjernicama. Kao prvi izbor antibiotika preporuka je amoksicilin, dok je kod osoba s alergijom na penicilin dugo vremena zamjena bio klindamicin. Međutim, zbog svojih učestalijih i teških nuspojava 2023. godine izbačen je iz smjernica Europskog kardiološkog društva (ESC). Lokalno se antibiotici primjenjuju u sam sustav korijenskog kanala. Najčešće korišteno lokalno sredstvo je triantibiotska pasta (TAP). Nove smjernice za upotrebu antibiotika u endodonciji dotiču se trajanja antibiotske terapije i zamjene klindamicina u profilaksi.

**Ključne riječi:** antibiotici; smjernice; sistemska primjena; lokalna primjena.

## **Summary**

### **NEW GUIDELINES FOR SYSTEMIC ANTIBIOTIC THERAPY IN ENDODONTICS**

Ever since their discovery at the end of the 19th century, antibiotics have been one of the most important tools in the treatment of infections both in medicine and in dentistry. In endodontics, antibiotics are mainly used as adjuvant therapy, since the primary task is to disinfect and clean the root canal. Amoxicillin, a combination of amoxicillin and clavulonic acid, clindamycin, metronidazole and azithromycin are most commonly used. They can be applied systematically or locally. The systemic use of antibiotics for therapeutic purposes has specific indications in which it can be used, and it is used prophylactically in patients at risk of developing infective endocarditis, in immunocompromised patients and in patients with artificial joints. Doses, methods of administration and groups of patients to whom prophylaxis is recommended are defined according to guidelines. Amoxicillin is recommended as the first choice of antibiotic, while clindamycin was used as substitute for people with penicillin allergy for a long time. However, due to its frequent and severe side effects, it was dropped from the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) in 2023. Local antibiotics are applied in the root canal itself. The most commonly used local remedy is triantibiotic paste ( TAP ). New guidelines for antibiotic therapy in endodontics touch on the duration of the antibiotic therapy and the replacement of clindamycin in prophylaxis.

**Key words:** antibiotics, guidelines, systemic use, local use.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. RAZRADA.....	2
2.1. ANTIBIOTICI.....	3
2.1.1. Vrste antimikrobne terapije .....	4
2.1.2. Povijesni razvoj .....	5
2.1.3. Osnove znanja o mikrobnjoj flori endodontskog prostora .....	6
2.2. ANTIBIOTICI U ENDODONCIJI .....	8
2.2.1. Penicilinski preparati.....	8
2.2.2. Cefalosporini .....	9
2.2.3. Makrolidi.....	9
2.2.4. Makrolidima slični antibiotici .....	10
2.2.5. Metronidazol .....	10
2.3. SISTEMSKI ANTIBIOTICI U ENDODONCIJI .....	11
2.3.1. Terapijske indikacije za primjenu antibiotika u endodonciji .....	11
2.3.2. Kontraindikacije za primjenu antibiotika u endodonciji .....	11
2.3.3. Izbor antibiotika, preporučene doze i trajanje terapije.....	12
2.4. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA U ENDODONCIJI.....	14
2.4.1. Infektivni endokarditis .....	14
2.4.2. Antibiotiska profilaksa .....	14
2.4.3. Preporučeni antibiotici, doze i način primjene.....	16
2.5. TOPIKALNI ANTIBIOTICI .....	18
2.5.1. Povijest.....	18
2.5.2. Triantibiotska pasta (TAP).....	18
2.5.3. MTAD .....	19
2.5.4. Odontopasta.....	19
2.5.5. Ostali preparati u upotrebi.....	19
2.5.6. Reimplantacija zuba .....	20

3. RASPRAVA.....	21
4. ZAKLJUČAK .....	24
5. LITERATURA.....	26
6. ŽIVOTOPIS .....	30



## Popis skraćenica

ANUG – akutni nekrotizirajući ulcerozni gingivitis

*C. difficile* – *Clostridium difficile*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

EMA – Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (eng. *European Society of Cardiology*)

ESE – Europsko endodontsko društvo (eng. *European Society of Endodontology*)

IgE – imunoglobulin E

i.v. – intravenski

i.m. – intramuskularno

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

MTAD – engl. *mixture of Doxycycline, citric acid and a detergent*

PBSC – poliantibiotska pasta

PRSP – penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae*

TAP – triantibiotska pasta

VRE – vankomicin-rezistentni *Enterococci*

## **1. UVOD**

Odontogene infekcije, a posebno endodontske infekcije, polimikrobne su infekcije koje uključuju kombinaciju gram-pozitivnih i gram-negativnih fakultativnih anaeroba i striktno anaerobnih bakterija (1). Upala koja se razvija u periapeksu nastaje kao posljedica infekcije pulpe koja se širi kroz korijenske kanale, a preko glavnog otvora u području apeksa povezana je s periapikalnim područjem. Ako infekcija neometano napreduje, ovakve će se promjene prezentirati i kliničkim simptomima. Najizraženiji će simptom biti osjetljivost na zagriz te bol i osjetljivost na perkusiju. Ako infekcija i dalje uspije napredovati, dolazi do širenja kroz subperiostalnu i submukoznu regiju i do stvaranja apscesa koji se klinički očituje kao otok, bol i osjetljivost na palpaciju. Ako je infekcija napredovala toliko da je došlo do destrukcije koštanog tkiva, u području periapiksa nastat će i određene histo-patološke promjene koje će se moći indirektno vidjeti na radiološkoj snimci.

U slučaju da postoji upala u području periapiksa te uz nju imamo prisutne radiografske promjene i kliničke simptome, terapijski postupak temelji se na tzv. kauzalnoj terapiji, odnosno terapiji koja se fokusira na identificiranje i uklanjanje uzroka koji je doveo do nastanka upale. U određenom broju slučajeva potrebno je, uz uobičajeni terapijski postupak, primijeniti dodatno i antimikrobnu terapiju. Stoga, antibiotici se ponekad mogu ili moraju koristiti kao dodatak endodontskom tretmanu.

Međutim, eliminiranjem izvora infekcije, odnosno dezinfekcijom sustava korijenskih kanala, može se uspješno liječiti većina kroničnih, ali i neke akutne endodontske infekcije, nakon čega slijedi drenaža apscesa ili ekstrakcija zuba, bez potrebe za antibiotikom. U endodonciji su antibiotici indicirani kod malog broja slučajeva da bi se spriječio razvoj infekcije kod rizičnog pacijenta ili u liječenju ozbiljnih odontogenih infekcija. Medicinski kompromitirani pacijenti puno su podložniji razvoju komplikacija odontogenih infekcija te antimikrobni lijekovi imaju specifičniju ulogu u njihovu liječenju. Penicilin, u kombinaciji s metronidazolom koji pokriva anaerobni spektar bakterija, i dalje je efikasan u većini slučajeva. Međutim, fenomen bakterijske rezistencije uzrokovan neopravdanim korištenjem antibiotika te simultano pad broja istraživanja i pronalaska novih antimikrobnih agenasa prijeti nam povratkom u preantibiotsku eru. Stoga, sistemski bi antibiotici trebali biti propisivani i korišteni na temelju određenih smjernica (2).

Svrha je ovog rada prikazati nove smjernice za upotrebu antibiotika, kako u terapiji, tako i u profilaksi odontogenih infekcija u endodonciji.

## **2. RAZRADA**

## 2.1. ANTIBIOTICI

Antimikrobnim lijekovima liječe se infekcije koje su uzrokovane patogenim mikroorganizmima. U upotrebi je različito nazivlje: kemoterapeutici, antimikrobni lijekovi, antibiotici, antimikotici, antivirusni lijekovi, antibiotici za liječenje neoplazmi i sl. Prvi antimikrobni lijekovi koji su se koristili bili su sulfonamidi. Pronalaskom penicilina uveden je naziv antibiotici za antimikrobne lijekove koji su prirodnog podrijetla. Budući da se danas veliki broj antibiotika dobiva sintezom u laboratorijima, ne pravi se razlika između prirodnih i sintetičkih lijekova, nego se svi nazivaju antimikrobnim lijekovima, antiinfektivima ili kemoterapijskim sredstvima (3).

Lijekovi koji se koriste za liječenje mikrobnih infekcija dijele se na bakteriostatike i baktericide (3). Baktericidi su tvari koje uništavaju bakteriju u fazi diobe, a bakteriostatici sprječavaju diobu bakterije, odnosno njezin rast. Podjela lijekova na baktericide i bakteriostatike prikazana je u tablici 1.

Tablica 1. Podjela batericidnih i bakteriostatskih antibiotika

<i>Baktericidi</i>	<i>Bakteriostatici</i>
penicilini	eritromicin*
cefalosporini	linkomicin/klindamicin*
aminoglikozidi	tetraciklini
vankomicin	kloramfenikol
metronidazol	sulfonamidi
bacitracin	

\*za neke sojeve mikroorganizama u određenoj koncentraciji mogu biti baktericidi

Ovisno o djelovanju na različite strukture i makromolekule bakterijske stanice antibiotike dijelimo u nekoliko skupina. One uključuju (4):

1. One koji djeluju na inhibiciju sinteze stanične stijenke (penicilini i cefalosporini)
2. One koji interferiraju sa staničnom membranom bakterije

3. One koji inhibiraju sintezu proteina (tetraciklini, makrolidi i klindamicin)
4. One koji interferiraju sa sintezom nukleinskih kiselina (metronidazol i kinoloni).

Na osnovi antimikrobnog spektra antibiotike smo podijelili na one (3):

1. Širokog spektra djelovanja jer djeluju na većinu gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija te na riketsije, klamidije, mikoplaze i leptospire (npr. tetraciklini)
2. Uskog spektra djelovanja jer djeluju na samo jednu bakterijsku vrstu (npr. izoniazid) ili na nekoliko bakterijskih vrsta (npr. penicilin).

Svi lijekovi imaju potencijal stvaranja nuspojava pa tako ni antibiotici nisu iznimka. Imunološki posredovana reakcija ili hipersenzitivnost svrstava se pod alergijske reakcije. Ona uključuje i najgore oblike alergije, a to su IgE-posredovana anafilaksija i angioedem. Također, lijekovi ponekad dosegnu štetne koncentracije u tijelu zbog reducirana metabolizma i eliminacije, a visoke doze koje premašuju terapijski raspon mogu djelovati toksično. Ako se dogodi reakcija koja nije posredovana imunološki te nije povezana s koncentracijom lijeka, u tom slučaju ona se smatra nuspojavom (5).

Na početku korištenja antimikrobne terapije pacijent mora biti upozoren na mogućnost razvoja nuspojava. Određeni su pacijenti pod povišenim rizikom za razvoj određenih nuspojava, na primjer stariji pacijenti, osobe s komorbiditetima te hospitalizirani pacijenti. Zbog toga određeni antibiotici mogu zahtijevati nadziranje koncentracije lijeka u tijelu, kao što je slučaj s vankomicinom i aminoglikozidima (5).

Antimikrobni lijekovi mogu se kombinirati vrlo kritički: u slučaju miješanih zaraza da se proširi antimikrobni spektar koji pojedinačni lijek ne pokriva, da se spriječi ili odgodi razvoj rezistencije bakterija, da se spriječi razvoj nuspojava. Ako kombiniramo antimikrobne lijekove, moramo paziti da se u isto vrijeme ne primjenjuju baktericidi i bakteriostatici. Antimikrobni lijekovi ne smiju se upotrebljavati pri banalnim infekcijama bez kritičnosti i stroge indikacije da ne bi došlo do općeg porasta rezistencije mikroorganizama (3).

### **2.1.1. Vrste antimikrobne terapije**

Postoje tri vrste antimikrobne terapije (6):

1. Empirijska – uključuje davanje antibiotika širokog spektra djelovanja za koji se pretpostavlja da će djelovati na najvjerojatnijeg uzročnika infekcije. Najčešće se započinje antibiotikom iz penicilinske skupine te se terapija njime nastavlja ukoliko je klinički odgovor dobar.
2. Ciljana – primjenjuje se u slučaju da imamo identificiranog uzročnika infekcije prema antibiogramu. Izabrani lijek u ovom slučaju mora biti uskog spektra djelovanja i pouzdano djelovati na uzročnika.
3. Profilaktička – uključuje ordiniranje antibiotika radi sprječavanja bakterijemije prije invazivnih zahvata kod pacijenata s rizikom za razvoj infektivnog endokarditisa, s umjetnim zglobovima, imunokompromitiranih pacijenata.

### 2.1.2. Povijesni razvoj

Krajem 19. stoljeća dvojica znanstvenika, Robert Koch i Louis Pasteur, dokazali su da bolesti mogu biti uzrokovane patogenim vrstama mikroorganizmima kao što su bakterije, virusi i gljivice. Teorija koja to objašnjava jest teorija o specifičnoj etiologiji ili germinativna teorija, prema kojoj u podlozi svake bolesti leži specifični uzročnik (7).

Prvi otkriveni antibiotik za širu primjenu bio je penicilin. Njega je slučajno otkrio škotski fizičar Alexander Fleming 1928. godine dok je provodio seriju eksperimenata sa standardnim streptokokima. Otvorena Petrijeva zdjelica s bakterijama ostala je nepokrivena blizu prozora te je nakon nekog vremena uočio da su se razvile spore plijesni, a bakterije koje su bile u blizini kolonija plijesni umirale su. Nakon toga odlučio je izolirati kolonije plijesni te ih je identificirao kao rod *Penicillium notatum*. Produkt tih plijesni, za koji je tvrdio da je „sok plijesni“, nazvao je penicilinom (8,9). Kasnije se pokazalo da je prvi otkriveni penicilin, penicilin G, djelotvoran samo protiv gram-pozitivnih bakterija koje uzrokuju šarlah, gonoreju, pneumoniju, meningitis. Valja naglasiti da su gram-negativne bakterije urođeno (primarno) rezistentne na penicilin jer iznad peptidoglikanskog sloja stanične stjenke imaju vanjsku membranu koju penicilini ne mogu prijeći (10).

Prvi antibiotik širokog spektra djelovanja nazvan je Kloramfenikol, a otkriven je 1947. godine. Taj antibiotik djelotvoran je protiv širokog spektra bakterija uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne bakterije. Ipak, zbog svojih toksičnih popratnih pojava kao što je supresija koštane srži kod nekih pacijenata u većini razvijenih zemalja uglavnom se više ne

koristi. Drugi otkriveni antibiotik širokog spektra djelovanja bio je klortetraciklin iz skupine tetraciklina. Početkom 60-ih godina 20. st. razvijena je nova skupina sintetičkih antibiotika nazvanih fluorokinoloni (10).

Značajna je prijetnja uspješnosti antibiotske ere bakterijska rezistencija, što je sposobnost bakterije da postane otporna na antibiotik na koji je prethodno bila osjetljiva. Rezistencija se razvija kao posljedica prirodne rezistencije određenih vrsta bakterija, genetskih mutacija mikroba, prijenosom rezistencije s jedne na drugu vrstu, kao posljedica korištenja suboptimalnih doza antibiotika te njihove nekritične primjene. Rezistentne mikroorganizme teško je liječiti, zahtijevaju veće doze lijekova ili alternativne lijekove koji su u dosta slučajeva skuplji i toksičniji. Primjeri značajnih rezistentnih patogena u svijetu jesu: penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) i vankomicin-rezistentni *Enterococci* (VRE) (11).

### **2.1.3. Osnove znanja o mikrobnj flori endodontskog prostora**

Endodontske infekcije najčešće se razvijaju nakon nekroze pulpe ili u slučajevima u kojima je napravljena ekstripacija pulpe tijekom endodontskog zahvata. Iako je dokazano da gljivice, arheje i virusi mogu biti uzrok endodontske infekcije, bakterije su i dalje glavni uzročnici u etiologiji apikalnih parodontitisa. Bakterije iz korijenskih kanala dolaze u kontakt s tkivima u području periapeksa kroz apikalni otvor i/ili kroz lateralne otvore, a kao posljedica dodira bakterija s imunološkim sustavom domaćina, pojavljuju se upalne promjene. Dakle, ako se uzme u obzir etiologija apikalnog parodontitisa, osnovna je zadaća svakog endodontskog tretmana eliminirati postojeću infekciju ili zaustaviti mikroorganizme u inficiranju sustava korijenskog kanala ili periapeksnih tkiva (12).

Usna je šupljina druga najveća i najraznovrsnija mikrobiota u čovjeka, odmah nakon gastrointestinalnog sustava, a uključuje više od 700 vrsta mikroorganizama (13). Ipak samo mali dio tih mikroorganizama možemo izolirati iz inficiranog korijenskog kanala. Napredovanjem tehnologije danas nam je omogućeno prepoznavanje novih navodnih patogena koji dosad nisu bili nađeni u endodontskim infekcijama. Tehnikama molekularne biologije otkrivena je polimikrobna etiologija endodontskih infekcija u kojima svakako prevladavaju striktno anaerobne bakterije (12). Najznačajniji rodovi gram-negativnih bakterija uključuju: *Treponema*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Eikenella*, a u najznačajnije gram-pozitivne predstavnike ubrajaju se: *Actinomices*, *Propionibacterum*, *Pseudoramibacter*,



*Streptococcus*. Smatra se da mikrobnu floru endodontskih infekcija čini čak 40 – 55 % dosad neotkrivenih, odnosno nekultiviranih vrsta. Također, profili bakterija endodontske zajednice variraju (12,13).

Primarne endodontske infekcije čine mikroorganizmi koji mogu biti uključeni u ranijim fazama pulpne kolonizacije ili se mogu naseliti u kasnijim fazama kada im odgovaraju stvoreni uvjeti u korijenskom kanalu. U mikroflori najveći udio čine striktni anaerobi, ali i neke fakultativne i mikroaerofilne vrste mogu biti prisutne (12). Sekundarne endodontske infekcije nastaju zbog neuspješnog prvotnog endodontskog liječenja te je tada drugačija mikrobna flora nego kod primarnih, a najvažniji patogen je *Enterococcus faecalis*. On je fakultativni anaerobni gram-pozitivni kok koji je dosta otporan na dezinfekcijska sredstva pa ga u čak 30 – 90 % slučajeva nađemo u kanalima već liječenih zuba (14).

## 2.2. ANTIBIOTICI U ENDODONCIJI

U dentalnoj medicini antibiotici se propisuju uglavnom empirijski, prema dosadašnjim iskustvima doktora dentalne medicine, a preporuka je da se liječenje započne penicilinom proširenog djelovanja. Najčešće je to amoksisilin. Postupci kao uzimanje uzorka iz pulpe ili apscesa te slanje na mikrobiološku analizu uglavnom se zbog svoje kompleksnosti i dugotrajnosti ne izvode (15).

U endodonciji se najčešće propisuju amoksisilin, amoksisilin s klavulonskom kiselinom, klindamicin, metronidazol i azitromicin (15).

### 2.2.1. Penicilinski preparati

Penicilini su beta laktamski antibiotici koji djeluju baktericidno interferiranjem sa sintezom stanične stijenke bakterije. Prirodni je penicilin (penicilin V) uskog i pouzdanog spektra djelovanja, karakterizira ga niska toksičnost, dobra penetracija u tkivo i jednostavna primjena. Spektar bakterija koje pokriva uključuje *Streptococcus*, *Treponema*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus* koji ne producira beta laktamazu, *Actynomyces* te oralne anaerobe. Penicilini proširenog spektra djelovanja djelotvorni su protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, ali glavni im je nedostatak osjetljivost na beta laktamazu bakterija koja ih inaktivira. Jako dobro se resorbiraju nakon peroralne primjene (6).

Iako je generalno penicilin antibiotik izbora kod infekcija endodontskog podrijetla, glavni nedostatak je mogućnost izazivanja alergijskih reakcija. Smatra se da oko 8 % populacije ima povijest alergije na penicilin, ali samo jedan u dvadeset slučajeva klinički je potvrđen. Nepotvrđena alergija na penicilin sve se više prepoznaje kao značajan javnozdravstveni problem. U slučaju potvrđene alergije kao zamjena mogu se koristiti klindamicin, klaritromicin ili azitromicin (16).

Kombiniranjem penicilina proširenog spektra djelovanja (amoksicilina) s klavulonskom kiselinom pokrivamo i spektar mikroorganizama koji stvaraju beta laktamazu. Važno je naglasiti da pri mnogim infekcijama amoksisilin ima istu učinkovitost kao i njegova kombinacija s klavulonskom kiselinom, pa opravdanost propisivanja ove kombinacije treba prethodno procijeniti.

Osim reakcija preosjetljivosti mogu se javiti flebitis ili tromboflebitis ako se lijek primjenjuje intravenski, neutropenija kod duže primjene te gastrointestinalne smetnje (15).

### **2.2.2. Cefalosporini**

Cefalosporini su beta laktamski antibiotici koji su kemijski slični penicilinu te imaju isti mehanizam djelovanja, odnosno sprječavaju izgradnju stanične stijenke bakterije. Postoje četiri generacije cefalosporina koje se međusobno razlikuju po spektru djelovanja i farmakokinetičkim svojstvima. Novije su generacije, osim šireg spektra djelovanja, otpornije i na beta laktamazu (6).

Većina cefalosporina primjenjuje se parenteralno. Poput penicilina izazivaju vrlo malo nuspojava te ih uvrštavamo u nisko štetne antibiotike, s time da se ne bi trebali davati osobama koje su imale anafilaktički šok na penicilinske preparate zbog moguće ukrižene preosjetljivosti (15).

### **2.2.3. Makrolidi**

U makrolide se ubrajaju eritromicin i klaritromicin. Makrolidi su alternativa penicilinu kod liječenja osoba preosjetljivih na penicilin.

Eritromicin je prirodni makrolidni antibiotik koji se već 60 godina smatra sigurnim i efikasnim antimikrobnim sredstvom, ali njegovo preučestalo korištenje posljednjih godina dovelo je do razvoja rezistencije na lijek. Dva su najčešća mehanizma rezistencije: modifikacija ciljnog mjesta lijeka i ekspresija specifičnih peptida u stanici (17). Prema podacima Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj iz 2021. godine, rezistencija beta-hemolitičkog streptokoka grupe A na makrolide iznosila je 10 %, podjednako stopama uočenim zadnjih godina (18).

Klaritromicin je makrolidni antibiotik i derivat eritromicina. Ima bakteriostatičku aktivnost protiv gram-pozitivnih i nekih gram-negativnih bakterija uključujući i anaerobe. Slično ostalim makrolidnim antibioticima djeluje vežući se na podjedinice ribosoma, točnije na 50S podjedinicu, i tako sprječava translaciju DNA (19).

#### **2.2.4. Makrolidima slični antibiotici**

Klindamicin je lijek koji je djelotvoran protiv gotovo svih gram-pozitivnih aeroba te gram-pozitivnih i gram-negativnih fakultativnih bakterija i anaeroba. Ubija mikroorganizme blokiranjem njihovih ribosoma. Ima dobru distribuciju u svim tkivima i tjelesnim tekućinama, a posebice u kosti, gdje mu je koncentracija približno jednaka kao i u plazmi. Od nuspojava treba paziti na mogućnost razvoja pseudomembranoznog enterokolitisa (16).

Azitromicin je učinkovit antibiotik širokog spektra djelovanja i specifične farmakokinetike. Nakuplja se unutarstanično, uključujući neutrofile i makrofage, te ga zbog toga nalazimo u visokim koncentracijama na mjestu infekcije (15). Sporo se eliminira iz organizma zbog čega liječenje traje samo tri dana u većini infekcija. Zbog poboljšane farmakokinetike primjenjuje se jedanput dnevno kroz tri dana (16).

#### **2.2.5. Metronidazol**

Metronidazol je lijek koji je učinkovito baktericidno sredstvo sa spektrom djelovanja prema gram-negativnim anaerobnim bakterijama, mikroaerobnim bakterijama te je visokoučinkovit antiprotozoik. U odontogenim infekcijama koristimo ga u kombinaciji s drugim antibioticima jer nije učinkovit prema aerobnim bakterijama. Jedini slučaj kada se koristi samostalno jest u liječenju akutnog nekrotizirajućeg ulceroznog gingivostomatitisa (ANUG) (6).

Neželjene reakcije mogu se javiti u obliku gastrointestinalnih smetnji, mučnine, metalnog okusa, povraćanja. Ne smije se konzumirati s alkoholom. Ne preporučuje se ordinirati u prvom tromjesečju trudnoće, a po kategorizaciji američkog ureda za hranu i lijekove svrstava se u B kategoriju (6).

Metronidazol se najčešće koristi u kombinaciji s amoksicilinom u liječenju odontogenih infekcija ukoliko ne dolazi do poboljšanja simptoma 48 h nakon primjene amoksicilina (6).

## **2.3. SISTEMSKI ANTIBIOTICI U ENDODONCIJI**

### **2.3.1. Terapijske indikacije za primjenu antibiotika u endodonciji**

Sistemske antibiotici, kao dodatna sredstva u kombinaciji s endodontskom terapijom, indicirani su u sljedećim slučajevima (20):

1. Akutni apikalni apsces u medicinski rizičnih pacijenata.
2. Akutni apikalni apsces s prisutnim sistemskim simptomima (lokalizirana oteklina koja fluktuiraju na palpaciju, tjelesna temperatura  $>38$  °C, limfadenopatija, malaksalost, trizmus).
3. Progresivni tijek infekcije (infekcije koje nastupaju jako brzo te se pogoršavaju unutar 24 sata, celulitis, osteomijelitis); takvog je pacijenta potrebno uputiti specijalistu oralne kirurgije.
4. Replantacija avulziranog trajnog zuba – u ovakvim slučajevima može biti indicirana i topikalna primjena antibiotika.
5. Traume mekih tkiva koje zahtijevaju terapiju.

### **2.3.2. Kontraindikacije za primjenu antibiotika u endodonciji**

Kao što je već spomenuto, većina je endodontskih infekcija ograničena unutar zuba i mogu se izliječiti lokalnim operativnim tretmanom, drenažom ili ekstrakcijom zuba bez potrebe za sistemnim ili lokalnim antibioticima (20).

Stoga, sistemni antibiotici kao dodatno sredstvo tijekom endodontske terapije ne koriste se u sljedećim slučajevima (20):

1. Simptomatski ireverzibilni pulpitis (prisutnost boli, bez ostalih znakova i simptoma infekcije).
2. Nekroza pulpe.
3. Simptomatski periapikalni parodontitis (prisutnost boli, bol na zagriz i perkusiju uz proširenje parodontne pukotine).

4. Kronični periapikalni apsces (zubi s postojećom fistulom i periapikalnom radiolucencijom).
5. Akutni periapikalni apsces bez sistemskih simptoma – lokalizirana otekline.

Prema smjernicama Međunarodnog udruženja dentalne traumatologije za liječenje dentalnih traumatskih ozljeda administracija antibiotika nije indicirana za liječenje fraktura zuba, kontuzijskih, sublukacijskih, luksacijskih ozljeda i ekstruzija (21).

### **2.3.3. Izbor antibiotika, preporučene doze i trajanje terapije**

Beta laktamski antibiotici (penicilin V ili amoksicilin) prvi su izbor antibiotika za primjenu u endodonciji. Antibiotici se moraju propisivati u pravilnoj dozi i trajanju da bi se mogućnost razvoja nuspojava te rezistencije na antibiotike svela na minimum (20).

Preporučena je udarna doza penicilina V koja se primjenjuje oralno 1000 mg, a nakon toga doza održavanja je 500 mg svakih 6 sati, ili 1000 mg amoksicilina, s klavulonskom kiselinom ili bez nje, koju slijedi 500 mg svakih sljedećih 8 sati. Ukoliko se ne postiže poboljšanje s penicilinom V, preporučuje se kombinacija penicilina V s metronidazolom (udarna doza 1000 mg, 500 mg svakih 6 sati) ili amoksicilin s klavulonskom kiselinom. Ako i dalje nema poboljšanja, potrebna je konzultacija sa specijalistom (klinički mikrobiolog ili specijalist infektolog) (20).

Jedan od glavnih nedostataka beta laktamskih antibiotika je njihova mogućnost izazivanja alergijskih reakcija. Ako se alergija na beta laktame (penicilin) potvrdi, kao alternative dolaze u obzir: klindamicin (udarna doza 600 mg, nakon čega slijedi 300 mg svakih 6 sati), klaritromicin (udarna doza 500 mg, nakon čega slijedi 250 mg svakih 12 sati) ili azitromicin (udarna doza 500 mg, nakon čega slijedi 250 mg jednom dnevno) (20).

Što se tiče trajanja terapije antibioticima, kliničko poboljšanje simptoma mora biti pokazatelj trajanja terapije. Kada se simptomi povuku i postoje klinički znakovi cijeljenja, terapija antibioticima trebala bi završiti. Procjenjuje se da trajanje terapije koja je dovoljna da kontrolira infekciju iznosi 3 – 7 dana. Trenutna preporuka je propisivati antibiotike na 3 dana, a onda ovisno o stanju pacijenta odlučiti o eventualnom produljenju terapije (20). Izbor antibiotika, preporučene doze i trajanje terapije prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Vrste, doze i trajanje antibiotske terapije u endodonciji

<i>Lijek izbora</i>	<i>Udarna doza</i>	<i>Doza održavanja</i>	<i>Trajanje terapije</i>
<i>Penicilin V</i>	1000 mg	500 mg svakih 6 sati	3 – 7 dana
<i>Amoksisilin</i>	1000 mg	500 mg svakih 8 sati	3 – 7 dana
<i>Amoksisilin s klavulonskom kiselinom</i>	1000 mg	875 mg svakih 12 sati ili 500 mg svakih 8 sati	3 – 7 dana
<i>Klindamicin</i>	600 mg	300 mg svakih 6 sati	3 – 7 dana
<i>Klaritromicin</i>	500 mg	250 mg svakih 12 sati	3 – 7 dana
<i>Azitromicin</i>	500 mg	250 mg svakih 24 sata	3 – 7 dana
<i>Metronidazol</i>	1000 mg	500 mg svakih 6 sati	3 – 7 dana

## **2.4. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA U ENDODONCIJI**

### **2.4.1. Infektivni endokarditis**

Infekcija srčanih zalistaka, koju nazivamo infektivni endokarditis, najčešće je životno ugrožavajuće stanje. Može biti uzrok teških posljedica i komplikacija kao što su srčani šumovi, petehije, anemije, valvularne inkompencije ili miokardijalni apscesi. Također, spominje se i utjecaj na središnji živčani sustav u vidu moždanog udara, toksične encefalopatije, apscesa mozga i subarahnoidalne hemoragije. Stoga se posebna pozornost mora usmjeriti na pacijente koji imaju predisponirajuće faktore za razvoj ovakve infekcije te ih treba zaštititi adekvatnom profilaksom (22).

Glavni predisponirajući faktori za razvoj infektivnog endokarditisa uključuju različite kardiovaskularne bolesti koje zahvaćaju srce i velike krvne žile, kao što su prolaps mitralne valve, hipertrofična kardiomiopatija, kongenitalne bolesti srca, umjetni srčani zalistci i ostale (22).

Infektivni endokarditis u svojoj patogenezi smatra se oblikom bakterijske infekcije koja nastaje zbog tranzitorne bakterijemije. Zapravo, uzroci su nastanka infektivnog endokarditisa multifaktorijalni, počevši od alteracija velikih krvnih žila koje onda postaju mjesto na kojem se zadržavaju depoziti trombocita i tako narušavaju integritet endotela, uz bakterijemiju koja nastaje, primjerice, endodontskim zahvatom.

### **2.4.2. Antibiotiska profilaksa**

Profilaktička upotreba antibiotika u medicinski kompromitiranih pacijenata koji će biti podvrgnuti endodontskoj terapiji može biti korištena samo ako postoji konsezus i kada su dokazane njezine prednosti. U svim situacijama, a posebno u endodontskoj kirurgiji, odluka mora biti donesena nakon proučavanja svakog slučaja individualno, uzimajući u obzir stanje i kontrolu osnovne bolesti, rizik za komplikacije povezane s infekcijom i mogućnost razvoja nuspojava lijeka (20).

Antibiotiska profilaksa treba se razmotriti kod pacijenata koji su pod rizikom razvoja infektivnog endokarditisa zbog invazivnog dentalnog zahvata, kao što su pacijenti s kompleksnim kongenitalnim srčanim defektima, umjetnim srčanim zalistcima ili pacijenti koji su već preboljeli infektivni endokarditis (20).



Pod definicijom invazivnog dentalnog zahvata obuhvaćeni su svi zahvati koji zahtijevaju manipulaciju u području gingivne ili periapikalne regije zuba ili perforacije oralne mukoze te tretmani korijenskog kanala zuba (15).

Profilaksa nije potrebna kod zahvata kao što su uzimanje otisaka, stavljanje ortodontskog aparata, davanje anestezije u područje zdrave sluznice, rentgensko snimanje zuba, stavljanje mobilnih radova (15).

Profilaksa se koristi kod pacijenata najvećeg rizika za razvoj infektivnog endokarditisa, a to su (15):

1. Osobe s umjetnim srčanim zaliscima.
2. Osobe koje su već preboljele infektivni endokarditis.
3. Osobe s transplaciranim srcem koje su razvile kardiovopatiju.
4. Osobe koje imaju kongenitalne bolesti srca kod kojih:
  - a) postoji netretirana cijanotična srčana bolest
  - b) je defekt popravljen kirurškim zahvatom u posljednjih 6 mjeseci (nakon toga profilaksa nije potrebna)
  - c) je defekt i dalje djelomično prisutan nakon zahvata.

U drugu skupinu pacijenata spadaju oni kod kojih je profilaksa potrebna radi sprječavanja upale zgloba ukoliko je pacijent ugradio umjetni zglob unutar 2 godine (15).

Treću skupinu čine pacijenti kod kojih je smanjen imunološki odgovor (15):

1. pacijenti kod kojih postoji imunosupresija koju uzrokuju bolest, lijekovi ili radijacija
2. pacijenti koji imaju nekontrolirani *diabetes mellitus*
3. pacijenti s neoplazmom
4. bolesnici s HIV-om
5. pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima

6. pacijenti koji su bili na transplantaciji
7. splenektomirani pacijenti.

### 2.4.3. Preporučeni antibiotici, doze i način primjene

Standardna profilaksa uključuje primjenu beta laktamskih antibiotika, odnosno penicilina (amoksicilin), 1 sat prije zahvata u dozi od 2 grama. U slučajevima kad je pacijent alergičan na penicilin ili ne može uzeti antibiotik peroralnim putem, koriste se, prema smjernicama, alternativni antibiotici te načini primjene koji su zamjena za penicilin (20).

Preporučena shema davanja antibiotske profilakse u endodonciji prema smjernicama Europskog endodontskog društva (ESE) nalazi se u tablici 3 (20).

Tablica 3. Preporučena shema davanja antibiotske profilakse u endodonciji

	<i>Antibiotik</i>	<i>Doze</i> <i>Odrasli/Djeca</i>	<i>Vrijeme uzimanja</i>
<i>Standardna profilaksa</i>	amoksicilin	2 g / 50 mg/kg	1 sat prije zahvata
<i>Ukoliko pacijent ne može uzeti antibiotik peroralno</i>	ampicilin	2 g / 50 mg/kg	30 minuta prije zahvata
<i>Alergični na penicilin</i>	klindamicin cefaleksin klaritromicin ili azitromicin	600 mg / 20 mg/kg 2 g / 50 mg/kg 500 mg / 15 mg/kg	1 sat prije zahvata 1 sat prije zahvata 1 sat prije zahvata

<i>Alergični na penicilin te ne mogu uzeti lijek peroralno</i>	klindamicin	600 mg / 20 mg/kg	30 minuta prije zahvata
	cefazolin	1 g / 25 mg/kg	30 minuta prije zahvata

Osnovni su cilj djelovanja profilakse oralni streptokoki. Rizik za razvoj fatalnih/ne-fatalnih nuspojava antibiotika čini se da je ekstremno nizak kod amoksicilina, a visok kod klindamicina (što se prvenstveno odnosi na gastrointestinalne nuspojave). M. H. Thornhill i sur. (23) u svom istraživanju pratili su rizik za razvoj nuspojava kod antibiotika primijenjenih u dentalnim procedurama. Tijekom sedam godina praćenja klindamicin je imao najveći ukupni broj nuspojava, 337.5 na milijun propisanih antibiotika, što je bilo 15 puta više nego što je zabilježeno kod amoksicilina (23).

Sukladno tome, prema najnovijim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2023. godine kao prvi izbor kod pacijenata koji su alergični na penicilin navodi se klaritromicin, a ne klindamicin (24). Antibiotička profilaksa prema smjernicama ESC nalazi se u tablici 4.

Tablica 4. Antibiotička profilaksa prema smjernicama ESC

	<i>Antibiotik</i>	<i>Odrasli</i>	<i>Djeca</i>
<i>Bez alergije na penicilin</i>	Amoksicilin	2 g per os	50 mg/kg per os
	Ampicilin	2g i.v./i.m	50 mg/kg i.v./i.m.
	Cefaleksin/cefazolin	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.
<i>Alergični na penicilin</i>	Azitromicin/klaritromicin	500 mg per os	15 mg/kg per os
	Cefaleksin	2 g per os	50 mg/kg per os
	Doksiciklin	100 mg per os	<45kg, 2.2 mg/kg <45kg, 100 mg/kg per os
	Cefazolin/ceftriakson	1 g i.v./i.m.	50 mg/kg i.v./i.m.

## **2.5. TOPIKALNI ANTIBIOTICI**

Lokalna primjena antibiotika smatra se efektivnijom od sistemske. Lokalnom primjenom omogućuje se antibiotiku da dospije do svih dijelova sustava korijenskih kanala, što je nemoguće samo instrumentacijom ili ostalim konvencionalnim načinima terapije. Stoga su lokalni antibiotici važan dio standardne endodontske terapije (25).

Prednosti lokalnog korištenja antibiotika (25):

1. Efikasna i predvidljiva dezinfekcija
2. Visoka doza lijeka na mjestu infekcije
3. Smanjuju se sistemske komplikacije antibiotske medikacije.

Nedostatci lokalnog korištenja antibiotika (25):

1. Mogući razvoj antimikrobne rezistencije
2. Alergijske reakcije
3. Inhibicija angiogeneze
4. Obojenje zuba.

### **2.5.1. Povijest**

Razne mješavine s antibakterijskim svojstvima koje su korištene za liječenje infekcija opisane su još prije 2000 godina. Prvu lokalnu upotrebu antibiotika napravio je Grossman, poznat kao otac endodoncije. On je 1951. godine predstavio poliantibiotsku pastu (PBSC) – kombinaciju penicilina, bacitracina, streptomocina i natrijeva kaprilata u silikonskom vehikulumu. Kasnije je PBSC zabranjen za korištenje u endodonciji zbog mogućeg nastanka alergijskih reakcija (26).

### **2.5.2. Triantibiotska pasta (TAP)**

Triantibiotska pasta je kombinacija tri antibiotika: minociklina, ciprofloksacina i metronidazola. Budući da su infekcije korijenskog kanala polimikrobne prirode, zbog njihove kompleksnosti potrebna je kombinacija antibiotika da bi se ciljalo različita mikrobna flora (25).

Metronidazol je sintetički nitroimidazol koji je selektivno toksičan i efikasan protiv anaeroba. Dolazi do redukcije nitro skupina i do stvaranja slobodnih radikala koji uzrokuju lizu bakterijske stanice (25).

Miniciklin je primarno bakteriostatik koji inhibira sintezu proteina vežući se na 30S podjedinicu ribosoma. Ciprofloksacin je sintetički antibiotik iz skupine fluorokinolona. Inhibira bakterijski enzim DNA girazu (25).

Iako je TAP efikasan medikament, ima svojih nedostataka. TAP se smatra sredstvom koje je najviše toksično za ljudske fibroblaste parodontnog ligamenta. Uzrokuje egzacerbaciju upalne reakcije u supkutanom vezivnom tkivu, a minociklinska komponenta uzrokuje diskoloraciju. TAP je radiolucentna, vehikulum propilenglikol se teško uklanja s dentinske površine, što može zahtijevati dodatne posjete pacijenta uz povećani rizik za kontaminaciju (25).

### **2.5.3. MTAD**

MTAD je kombinacija 3 %-tnog doksiciklina, citrične kiseline i deterdženta. MTAD može ukloniti zaostatni sloj tako da ne interferira ili alterira strukturu dentinskih tubulusa. Bakteriostatska su svojstva doksiciklina prednost zato što u odsutnosti lize bakterijskih stanica neće biti niti oslobađanja endotoksina, a postojanost doksiciklina osigurava prolongirani antibakterijski učinak (25).

### **2.5.4. Odontopasta**

Odontopasta je pasta bazirana na cink-oksidu s klindamicin hidrokloridom u 5 %-tnoj koncentraciji i sa 1 %-tnim triamkinolon acetomidom. Ima bakteriostatska svojstva i sprječava repopulaciju bakterija u korijenskom kanalu. Triamkinolon acetomid je kortikosteroid te on reducira postoperativnu bol i upalu. Iako postoje preporuke za miješanje ove paste s kalcijevim hidroksidom, dokazano je da to može dovesti do destrukcije steroidne komponente te da neće biti poboljšanja antibakterijske aktivnosti (26).

### **2.5.5. Ostali preparati u upotrebi**

Streptomixin forte i Ledermix pasta ostali su komercijalni preparati za intrakanalnu upotrebu. Sadrže doksiciklin, neomicin te polimiksin B sulfat, ali je učinak koji se postiže jednak onom koji dobivamo s kalcij hidroksidom (27).

### **2.5.6. Reimplantacija zuba**

Avulzirani zubi kod kojih nije završen rast i razvoj korijena podložni su resorpciji korijena, ali također posjeduju potencijal revaskularizacije pulpe. Bakterijska kontaminacija površine korijena može se dogoditi tijekom vremena koje je zub proveo izvan usne šupljine, a ona može spriječiti uspjeh reimplantacije. Stoga, postoje protokoli za topikalni tretman ekspaniranih korjenova doksiciklinom prije nego što budu reimplantirani. Avulzirani zubi s otvorenim apeksom trebali bi se natapati kroz 5 minuta u doksiciklinskoj otopini 1 mg / 20 ml te se onda reimplantirati. Ovaj postupak rezultira čak u 40 – 60 % više uspješnosti pulpne revaskularizacije zajedno sa smanjenjem učestalosti nadomjesne resorpcije korijena, ankiloze te upalne resorpcije. Uz ovo poželjno je propisati i oralnu antibiotsku terapiju da bi se izbjegla infekcija i eksterna resorpcija korijena. Antibiotik izbora je amoksicilin (26).



Antibiotici se u endodonciji koriste isključivo kao suportivna terapija mehaničkom čišćenju i širenju korijenskih kanala te ih je pogrešno propisivati bez prvotno provedenog endodontskog zahvata. Otkriće antibiotika svakako se smatra jednom od prekretnica u povijesti medicine te su oni danas postali važan instrument u liječenju infektivnih bolesti i životno ugrožavajućih postoperativnih infekcija. Procjenjuje se da je oko 10 % svih propisanih antibiotika povezano s dentalnom praksom te da njihovo korištenje nije uvijek povezano s pravom indikacijom. Naravno, antibiotici se propisuju u svrhu poboljšanja vjerojatnosti uspjeha kod operativnih zahvata, za smanjenje simptoma i sprječavanje komplikacija te za liječenje oralnih infekcija. Međutim, ponekad su procjene doktora dentalne medicine povezane s osobnim iskustvom, a ne s pravim indikacijama. Uz to, smjernice za pravilnu upotrebu antibiotika u nekim slučajevima nisu adekvatno podijeljene ili ih se doktori dentalne medicine u praksi ne pridržavaju (28).

Važnost racionalne upotrebe antibiotika ključna je kako bi se pokušao umanjiti problem bakterijske rezistencije. Dodatno, sami antibiotici mogu biti uzrok raznih nuspojava kao što su alergijske reakcije, toksičnost, gastrointestinalne smetnje te interakcije s drugim lijekovima koje pacijent uzima.

Kada se govori o nuspojavama, najznačajniji problem predstavlja upotreba klindamicina kao profilakse u dentalnoj praksi oko koje se već neko vrijeme vode rasprave. Klindamicin se povezuje sa značajnim nuspojavama, najčešće u obliku infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* (29). Upravo zbog takvih čestih i teških oblika nuspojava Europsko kardiološko društvo u svojim smjernicama iz 2023. godine izbacilo je klindamicin kao lijek prvog izbora za profilaksu u slučaju alergije na penicilin (24).

Primarne nuspojave klindamicina kod sistemske primjene su pseudomembranozni enterokolitis, mučnina, povraćanje i dijareja, a posljedica su uništenja normalne flore gastrointestinalnog trakta djelovanjem samog antibiotika čime se dopušta pretjerani rast *C. difficile*. Toksini A i B, koje proizvodi ova bakterija, rezultiraju *C. difficile*-povezanim dijarejom. Osim gastrointestinalnih smetnji, u ostale česte nuspojave spadaju i poremećaji živčanog sustava i reakcije na koži i potkožnom tkivu (29).

Prema europskoj bazi podataka Europske agencije za lijekove (EMA) do petog mjeseca 2024. godine ukupni broj prijavljenih nuspojava na klindamicin iznosio je 14 747. Nuspojave su bile češće kod žena, u postotku 59,7 %, dok je na muškarce otpadalo 37,7 %. Najveći je broj



nuspojava u dobnoj skupini od 18 do 64 godine. U zadnjih 12 mjeseci trend nuspojava u blagom je porastu. U skupini europskih zemalja Hrvatska zauzima deseto mjesto s prijavljenih 217 slučajeva (30).

Zbog svega navedenog, klindamicin se polako počinje izbacivati kao prvi izbor u profilaksi, a zamjenjuje ga klaritromicin. Prema istraživanjima klaritromicin se pokazao superiornijim od jednokratne doze klindamicina u profilaksi, pogotovo kada se radilo o manjim količinama inokuliranih bakterija (31). Klaritromicin je semisintetski makrolidni antibiotik koji od eritromicina razlikuju više koncentracije lijeka u plazmi i dulje poluvrijeme eliminacije, što mu omogućuje primjenu dva puta dnevno. Osim toga, klaritromicin u visokim koncentracijama nalazimo i u slini, sputumu, plućnom tkivu, alveolarnim makrofagima, tonzilama i neutrofilima. Poboljšana farmakokinetika također osigurava manje interakcija s ostalim lijekovima u odnosu na starije makrolide (32).

No, prema postojećim smjernicama Europskog endodontskog društva klindamicin je i dalje prvi izbor u liječenju odontogenih infekcija u pacijenata alergičnih na penicilin. Njegova je upotreba sigurna kod zdravih pacijenata, a oprez se preporuča kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja ulceronekrotičnog kolitisa povezanog s *C. difficile*. Tu ubrajamo pacijente na parenteralnoj prehrani, starije pacijente te često hospitalizirane (20). Azitromicin nije dobar izbor u terapiji odontogenih infekcija jer ne prodire dobro u kost te nema dobar učinak na gram-negativne bakterije.

Odontogene su infekcije, posebno endodontske etiologije, polimikrobne infekcije, uključuju gram-pozitivne i gram-negativne fakultativne anaerobe i striktne anaerobe. Sukladno tome, sistemni antibiotici koriste se kao adjuvantna terapija primarnom kliničkom tretmanu u slučaju da imunološki sustav domaćina ne može kontrolirati infekciju, kao na primjer kod peristentnih ili sistemnih infekcija te kod imunokompromitiranih pacijenata. U svim drugim slučajevima, propisivanje antibiotika nema adekvatnu osnovu (33). Nove smjernice za upotrebu antibiotika u endodonciji dotiču se trajanja antibiotske terapije i zamjene klindamicina u profilaksi.



Antibiotska terapija obavezna je i nezaobilazna u medicini i stomatologiji. Lijek izbora za liječenje infekcija u endodonciji je penicilin. Pacijenti visokog rizika uključuju one s mogućnošću razvoja infektivnog endokarditisa, imunokompromitirane pacijente te dentalne zahvate koji mogu uzrokovati bakterijemiju. Invazivni zahvati u ovakvih pacijenata trebali bi biti popraćeni antibiotskom profilaksom. Terapijski se antibiotici u endodonciji primjenjuju u slučaju akutnog apikalnog apscesa sa sistemskim simptomima te u rizičnih pacijenata, kod progresivnog tijeka infekcije, kod avulzije zuba te trauma mekih tkiva koje zahtijevaju terapiju. Osim sistemno, u endodonciji se antibiotici mogu primjenjivati i lokalno, a smatra se da je lokalna upotreba efikasnija od sistemne.

U tu svrhu najčešće se koristi kombinacija metronidazola, minociklina i ciprofloksacina, pod nazivom triantibiotska pasta. Osim invazivnih zahvata koji se provode kod rizičnih pacijenata i terapijski kod navedenih stanja, ne zahtijevaju svi dentalni zahvati antibiotik ili profilaksu. Preporuke i smjernice od esencijalne su važnosti da bi se spriječilo pretjerano propisivanje antibiotika. Antibiotici bi se trebali smatrati adjuvantnom terapijom u endodonciji.

## **5. LITERATURA**

1. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MDC, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J*. 2017 Aug;67(4):197-205. English. doi: 10.1111/idj.12287. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28417452; PMCID: PMC9378895.
2. European Society of Endodontology. Antibiotics in Endodontics [Internet]. YouTube; 2017 Apr 6 [citirano 2024 Jul 29]. Dostupno na: <https://www.youtube.com/watch?v=Bzu67SQc-TY>
3. Linčir I, Farmakologija za stomatologe. 3. obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. XXI, 91-127p. (Biblioteka sveučilišni udžbenici / Medicinska naklada; Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu = Manualia Universitatis studiorum Zagrabiensis).
4. Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol* 2000. 1996 Feb;10:12-28. doi: 10.1111/j.1600-0757.1996.tb00066.x. PMID: 9567935.
5. Patel P, Wermuth HR, Calhoun C, et al. Antibiotics. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>
6. Đanić P, Macan D. Antimikrobna terapija u stomatologiji. In: Peršec J, urednik. Anesteziologija u dentalnoj medicini. Zagreb: Medicinska knjiga; 2019. p. 210-234.
7. Kalenić S, Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. XIV, 680 p.
8. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*. 2015 Jul;56(7):366-7. doi: 10.11622/smedj.2015105. PMID: 26243971; PMCID: PMC4520913.
9. Microbiology Society. The history of antibiotics [Internet]. Dostupno na: <https://microbiologysociety.org/membership/membership-resources/outreach-resources/antibiotics-unearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html>
10. Bhattacharjee MK. Chemistry of Antibiotics and Related Drugs. [Internet]. Basel,; Springer. 2016 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-40746-3>
11. Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med*. 2016 Dec;14(2):56-57. PMID: 28337088; PMCID: PMC5354621.
12. Torabinejad M, Walton RE, Endodonticija: načela i praksa. 4. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009. 38-46p.

13. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019 Jan-Apr;23(1):122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_304\_18. PMID: 31110428; PMCID: PMC6503789.
14. Alghamdi F, Shakir M. The influence of *Enterococcus faecalis* as a dental root canal pathogen on endodontic treatment: A systematic review. *Cureus.* 2020 Mar 13;12(3) doi: 10.7759/cureus.7257. PMID: 32292671; PMCID: PMC7152576.
15. Šutej I, Klarić Sever E, Savić Pavičin I. Antibiotici u endodonciji – kad i zašto?. Sonda [Internet]. 2019 [pristupljeno 29.07.2024.];37.(2.):32-37. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/303296>
16. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J.* 2017 Dec;50(12):1169-84. doi: 10.1111/iej.12741. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28005295.
17. Dakić V. Makrolidni antibiotici – strukturne značajke [Završni rad]. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2018. Dostupno na: <https://repozitorij.pmf.unizg.hr/islandora/object/pmf%3A5005/datastream/PDF/view>
18. Tambić Andrašević A, Žmak L, Obrovac M, Payerl Pal M, Debelec D, Bukovski S, et al. *Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2021.g.* Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2021. 24p. (Antibiotic resistance in Croatia, 2021).
19. Clarithromycin [Internet]. CAS 81103-11-9. Dostupno na: <https://www.scbt.com/p/clarithromycin-81103-11-9>
20. European Society of Endodontology developed by: 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. *Int Endod J.* 2017 Apr 24;50(12):1162-1171. doi: 10.1111/iej.12781. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/iej.12781>
21. Levin L, Day PF, Hicks L, O'Connell A, Fouad AF, Bourguignon C, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: General introduction. *Dent Traumatol.* 2020 May 30. doi: 10.1111/edt.12574. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/edt.12574>
22. Yallowitz AW, Decker LC. Infectious Endocarditis. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557641/>
23. Thornhill MH, Dayer MJ, Durkin MJ, Lockhart PB, Baddour LM. Risk of adverse reactions to oral antibiotics prescribed by dentists. *J Dent Res.* 2019 Sep;98(10):1081-1087. doi: 10.1177/0022034519863645. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31314998; PMCID: PMC8256247.

24. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):3948–4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
25. Balasubramaniam R, Jayakumar S. Antibiotics in endodontics - A concise review, *International Journal of Applied Dental Sciences* 2017; 3(4): 323-329
26. Bansal R, Jain A. Overview on the current antibiotic containing agents used in endodontics. *N Am J Med Sci*. 2014 Aug;6(8):351-8. doi: 10.4103/1947-2714.139277. PMID: 25210667; PMCID: PMC4158642.
27. Mazumdar P. Use of antibiotics in endodontics. *J West Bengal Univ Health Sci*. 2021 Apr;1(4):[54-61]. Dostupno na: [https://jwbuhs.in/overwrite-pdf?fileName=1655469449\\_8.-Paromita-Majumder-Dentistry-Review-article.pdf&path=%2Fpdf-files%2F1655469449\\_8.-Paromita-Majumder-Dentistry-Review-article.pdf](https://jwbuhs.in/overwrite-pdf?fileName=1655469449_8.-Paromita-Majumder-Dentistry-Review-article.pdf&path=%2Fpdf-files%2F1655469449_8.-Paromita-Majumder-Dentistry-Review-article.pdf)
28. Buonavoglia A, Leone P, Solimando AG, Fasano R, Malerba E, Prete M, et al. Antibiotics or no antibiotics, that is the question: An update on efficient and effective use of antibiotics in dental practice. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 9;10(5):550. doi: 10.3390/antibiotics10050550. PMID: 34065113; PMCID: PMC8151289.
29. Murphy PB, Bistas KG, Patel P, et al. Clindamycin. [Updated 2024 Feb 28]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519574/>
30. European Medicines Agency. Search for substances [Internet]. Dostupno na: [https://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html)
31. Vermot D, Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of clarithromycin versus that of clindamycin for single-dose prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Mar;40(3):809-11. doi: 10.1128/AAC.40.3.809. PMID: 8851620; PMCID: PMC163207.
32. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):385-398. doi: 10.2165/00003088-199937050-00003. Dostupno na: <https://doi.org/10.2165/00003088-199937050-00003>
33. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MDC, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J*. 2017 Aug;67(4):197-205. doi: 10.1111/idj.12287. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28417452; PMCID: PMC9378895.





Iva Bunoza rođena je 4. 6. 1999. godine u Ljubuškom, gdje je pohađala i završila osnovnu i srednju školu. Godine 2018. upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji je završila 2024. godine. Tijekom studija bila je članica Studentske sekcije za oralnu kirurgiju. Na višim godinama studija praktično znanje i iskustvo stjecala je u više zagrebačkih poliklinika dentalne medicine. Aktivno se služi engleskim jezikom.