



Smjernice za primjenu antibiotika u endodonciji

Guidelines for the Use of Antibiotics in Endodontics

Ivana Medvedec Mikić^{1,5,6} , Silvana Jukić Krmek^{2,5,7}, Ivana Miletić^{2,5,7}, Arjana Tambić Andrašević^{3,8}, Ivana Šutej⁴,
Danijela Marović^{2,5}, Valentina Rajić^{2,5,7}, Ana Ivanišević^{2,5,7}, Ivan Šalinović^{2,5}

¹ Katedra za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

² Zavod za endodonciju i restaurativnu dentalnu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

³ Katedra za kliničku mikrobiologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁴ Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

⁵ Hrvatsko društvo za endodonciju, Hrvatski liječnički zbor

⁶ Odjel za dentalnu medicinu, Klinički bolnički centar Split

⁷ Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Klinika za stomatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁸ Zavod za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Deskriptori

ANTIBIOTICI – terapijska uporaba;
OTPORNOST NA ANTIBIOTIKE;
ANTIBIOTSKA PROFILAKSA;
INFEKCIJE – farmakoterapija; ENDODONCIJA;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

ANTI-BACTERIAL AGENTS – adverse effects,
therapeutic use; DRUG RESISTANCE, BACTERIAL;
ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS;
INFECTIONS – drug therapy;
ENDODONTICS – standards;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Antibiotici se rutinski rabe za liječenje niza odontogenih infekcija. Nekritična upotreba antibiotika dovela je do sve veće otpornosti bakterija na te lijekove koju ne prati razvoj novih antibiotskih kemoterapeutika. Iako su nužni za liječenje akutnih i ozbiljnih infekcija, njihova uporaba u situacijama gdje su stomatološki zahvati dovoljni doprinosi razvoju bakterija otpornih na antibiotike. Upravljanje antibioticima u dentalnoj medicini značajan je korak prema očuvanju njihove djelotvornosti na globalnoj razini, zbog čega su članovi Hrvatskog društva za endodonciju HLZ-a, Hrvatskog društva za restaurativnu dentalnu medicinu HLZ-a te Hrvatskog društva za minimalno intervencijsku dentalnu medicinu HLZ-a razvili smjernice za upotrebu antibiotika kod infekcija endodontskog porijekla, prateći generalne upute Europskoga endodontskog društva. Smjernice definiraju indikacije, odabir te doziranje za primjenu antibiotika u endodonciji i jasno navode kliničke situacije u kojima se antibiotici ne bi trebali propisivati, iako se to često događa u praksi.

SUMMARY. Antibiotics are routinely used to treat a range of odontogenic infections. The uncritical use of antibiotics has led to increasing bacterial resistance to these drugs, which is not matched by the development of new antibiotic chemotherapeutics. Although necessary for treating acute and severe infections, their use in situations where dental procedures are sufficient contributes to developing antibiotic-resistant bacteria. Managing antibiotics in dental medicine is a significant step towards preserving their effectiveness globally. Therefore, members of the Croatian Society for Endodontics, CMA, the Croatian Society for Restorative Dental Medicine, CMA, and the Croatian Society for Minimally Invasive Dental Medicine, CMA, have developed guidelines for the use of antibiotics in infections of endodontic origin, following the general guidelines of the European Endodontic Society. These guidelines define the indications, selection, and dosing for antibiotics in endodontics and clearly outline the clinical situations in which antibiotics should not be prescribed, although this often occurs in practice.

Povećanje očekivanoga životnog vijeka u 20. stoljeću uvelike se pripisuje otkriću antibiotika koje je dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta od klasičnih zaraznih bolesti, ali i omogućilo napredak mnogih grana medicine u kojima invazivni dijagnostički i terapijski postupci predstavljaju osnovu uspješnog liječenja. Invazivni postupci, imunosupresivna terapija te visoka životna dob ili prijevremeno rođenje nužno dovode do povećanog rizika od razvoja infekcija, pri čemu postotak preživljavanja ovisi o učinkovitosti antibiotika. Visoka, često neopravdana uporaba antibiotika dovela je do sve većeg razvoja otpornosti bakterija na antibiotike, koju nažalost ne prati odgovarajuće brz razvoj novih antimikrobnih lijekova ili alternativnih pristupa terapiji bakterijskih infekcija. Racionalizacija uporabe i provođenje Programa upravljanja antibioti-

cima (engl. *antimicrobial stewardship*, AMS) postali su neizostavni dio pružanja zdravstvene skrbi, a među ostalim podrazumijevaju razvijanje smjernica o primjeni antibiotika u posebnim kliničkim indikacijama.

Od početka ovog stoljeća antibiotici su široko primjenjivani u terapiji odontogenih infekcija. Iako su potrebni u liječenju akutnih i ozbiljnih infekcija, uporaba antibiotika u kliničkim situacijama u kojima su stomatološki postupci dovoljni doprinosi razvoju bakterijskih sojeva otpornih na antibiotike. Stomatološka

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Ivana Medvedec Mikić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-0202-3399>
Katedra za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju, Medicinski fakultet,
Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2A, 21000 Split, e-pošta: ivana.medvedec@mefst.hr
Primljeno 6. kolovoza 2024., prihvaćeno 10. prosinca 2024.

struka ima odgovornost prema sadašnjim i budućim pacijentima te je očuvanje djelotvornosti antibiotika postalo jednim od prioriteta današnje medicine. Upravljanje antibioticima u dentalnoj medicini značajan je doprinos globalnom očuvanju djelotvornosti antibiotika.

Razvoj smjernica

Zbog globalne zabrinutosti oko pretjerane upotrebe antibiotika i razvoja otpornih bakterijskih vrsta, ali ujedno i neophodnosti primjene antibiotika kod određenih stanja, na godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za endodonciju Hrvatskoga liječničkog zbora (HDE/HLZ) održanoj 13. prosinca 2023. predloženo je osnivanje radne skupine za izradu smjernica o primjeni antibiotika kod bolesti koje su posljedica infekcije endodontskog prostora. Za predsjednicu radne skupine izabrana je izv. prof. dr. sc. Ivana Medvedec Mikić, a članovi radne skupine su prof. dr. sc. Silvana Jukić Krmek, prof. dr. sc. Ivana Miletić, izv. prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej, izv. prof. dr. sc. Danijela Marović, doc. dr. sc. Valentina Rajić, doc. dr. sc. Ana Ivanišević i dr. sc. Ivan Šalinović.

Cilj je smjernica osigurati optimalno liječenje pacijenata oboljelih od odontogenih infekcija, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te time smanjiti razvoj otpornosti bakterija na antibiotike. Svrha je smjernica navesti indikacije za primjenu antibiotika u endodonciji kao i jasno istaknuti kliničke situacije u kojima se antibiotik ne treba propisivati, a u praksi se često propisuje. Smjernice navode optimalni odabir i doziranje antibiotika.

Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC) i Svjetske zdravstvene organizacije.¹

Radna skupina izradila je smjernice koristeći dokaze iz sistematskog pregleda literature te se u najvećoj mjeri oslonila na Izjavu o stajalištu o uporabi antibiotika u endodonciji Europskoga endodontskog udruženja (engl. *European Society of Endodontics* – ESE)². Odabir i doziranje antibiotika preporučenih u međunarodnim smjernicama prilagođeni su uvjetima u Hrvatskoj, posebice rezultatima praćenja otpornosti bakterija na antibiotike u hrvatskoj populaciji te dostupnim dozama antibiotika na tržištu u Hrvatskoj.³ Izrada smjernica nije bila financijski potpomognuta.

Trenutna situacija

Prema podatcima iz literature doktori dentalne medicine propisuju oko 10% antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.⁴ U hrvatskoj populaciji doktori dentalne medicine propisuju 9,4% od ukupne izvanbolničke primjene antibiotika.⁵

Antibiotici se u dentalnoj medicini propisuju daleko više od svih ostalih lijekova, te oni u Hrvatskoj prema zadnjim podatcima čine prosječno 80% ukupno propisanih recepata.⁵ Među propisanim antibioticima većinu čini antibiotik širokog spektra koamoksiklav (56%) te ga slijede u znatno manjem udjelu amoksicilin (13,9%), klindamicin (12,6%) i metronidazol (10%).

Prekomjerno propisivanje koamoksiklava

Antibiotici u dentalnoj medicini i endodonciji često se propisuju nekritički, bez provođenja odgovarajućeg zahvata⁶, a često i na inzistiranje samog pacijenta (nemogućnost praćenja pacijenta tijekom vikenda ili godišnjih odmora, itd.).^{7,8} Dominantna uporaba koamoksiklava u Hrvatskoj potvrđena je u više istraživanja, neovisno o promatranoj skupini ili vrsti istraživanja.^{7,9–11} U zemljama s racionalnom potrošnjom antibiotika amoksicilin se koristi znatno češće nego koamoksiklav, dok u nekim zemljama, uključujući Hrvatsku, potrošnja koamoksiklava daleko nadmašuje uporabu amoksicilina užeg spektra.¹²

Više je razloga zašto je neopravdana primjena koamoksiklava kao prvog izbora. Najvažniji problem i nedostatak primjene koamoksiklava umjesto samog amoksicilina jest činjenica da je prekomjerna uporaba širokospektralnih antibiotika glavni akcelerator pojave rezistencije. Iako se njegova primjena u praksi čini u datom trenutku kao dobra odluka jer se njime pokrivaju gotovo sve kliničke mogućnosti te ishodi, ovaj kratkoročni, nekolektivni pristup je kroz svega nekoliko desetljeća potencijalno ugrozio djelotvornost antibiotika u liječenju novih infekcija.¹³

Osjetljivost mikroorganizama potencijalno uključenih u nastanak odontogenih infekcija na amoksicilin je >90% te amoksicilin predstavlja odličan prvi izbor za liječenje ovih infekcija. Primjena koamoksiklava može minimalno povećati djelotvornost uz znatno širi učinak na humanu mikrobiotu i znatno veću kolateralnu štetu u razvoju otpornih bakterija te ovaj antibiotik treba primjenjivati u drugoj liniji. Osim toga, primjena koamoksiklava povezana je s više nuspojava nego primjena samog amoksicilina, posebice s pojavom proljeva uzrokovanog bakterijom *Clostridioides difficile*, koji se često neopravdano povezuje samo s klindamicinom. Ova nuspojava je zajednička za sve antibiotike šireg spektra djelovanja.

Primjena antibiotika u endodonciji

U endodonciji se antibiotici mogu primijeniti lokalno, sustavno ili preventivno.

Lokalna primjena antibiotika u endodonciji

Mješavina tri antibiotika: ciprofloksacina, metronidazola i minociklina (100 µg/mL svakog antibiotika za 300 µg/mL mješavine) odnosno trostruka antibiotska

TABLICA 1. VRSTA, DOZA I TRAJANJE ANTIBIOTSKE TERAPIJE U ENDODONCIJI PREMA ESE I AAE^{2,15}TABLE 1. TYPE, DOSAGE, AND DURATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN ENDODONTICS ACCORDING TO THE ESE AND AAE^{2,15}

antibiotik / antibiotic	odabir / choice	doza / dose	preporučeno trajanje / recommended therapy duration
penicilin VK / penicillin VK	prvi izbor / first choice	500 mg / 6 h	3 – 7 dana/days
amoksisilin / amoxicillin	prvi izbor / first choice	500 mg / 8 h (s udarnom dozom od 1000 mg ili bez nje) / (with or without loading dose of 1000 mg) ili / or 1000 mg / 12 h	3 – 7 dana/days
amoksisilin s klavulanskom kiselinom / amoxicillin and clavulanate	uvodi se ako je terapija nakon 48 – 72 sati amoksisilinom neučinkovita za imunokompromitirane pacijente / introduced if amoxicillin therapy is not efficient for immunocompromised patients	875 mg + 125 mg / 12 h	3 – 7 dana/days
klindamicin / clindamycin	za alergične na penicilin / allergy to penicillin	300 mg / 6 h uz udarnu dozu od / with loading dose of 600 mg	3 – 7 dana/days
azitromicin / azithromycin	za alergične na penicilin / allergy to penicillin	500 mg / 24 h*	3 dana/days
metronidazol / metronidazole	dodaje se penicilinu nakon 48 – 72 h ako je terapija samim penicilinom neučinkovita / added to penicillin after 48 – 72 hours, if therapy with penicillin alone is not efficient	400 mg / 8 h uz udarnu dozu / with loading dose of od 800 mg	3 – 7 dana/days

* Adaptirano prema: HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023.

pasta (tris pasta, 3mix) rabi se kao intrakanalna terapija za dezinfekciju korijenskog kanala u regenerativnim endodontskim zahvatima. ESE ne preporučuje trostruku antibiotsku pastu zbog diskoloracije zuba, čak i kad se minociklin zamijeni s cefaklorom. Umjesto toga, preporučuje se kalcijev hidroksid.¹⁴

Sustavna primjena antibiotika u endodonciji

Dijagnoze u endodonciji koje ne zahtijevaju uporabu antibiotika uz endodontsko liječenje⁵:

1. simptomatski ireverzibilni pulpitis (serozni, gnojni);
2. nekroza zubne pulpe;
3. akutni apikalni parodontitis;
4. kronični apikalni apsces;
5. lokalizirani akutni apikalni apsces.

Dijagnoze u endodonciji kod kojih je uz endodontsko liječenje indicirana uporaba antibiotika⁵:

1. akutni apikalni apsces kod medicinski kompromitiranih pacijenata;
2. akutni apikalni apsces sa sistemskim simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura >38 °C, oticanje limfnih čvorova, limfadenopatija, trizmus;
3. progresivne infekcije (celulitis, osteomijelitis);
4. perzistentne infekcije.

Vrste preporučenih antibiotika, preporučena doza i trajanje

1. Antibiotik je potporna terapija koja se primjenjuje nakon trepanacije zuba i incizije akutnoga api-

kalnog apscesa sa sustavnim simptomima i/ili kod medicinski kompromitiranih pacijenata, ali u tom slučaju postoje jasno definirane indikacije ovisno o statusu bolesti.

2. Međunarodne smjernice kao prvi lijek izbora preporučuju penicilin V ili amoksisilin.^{2,15} S obzirom na povoljniju farmakokinetiku i farmakodinamiku amoksisilina te širi spektar djelovanja, radna grupa kao prvi antibiotik izbora za odontogene infekcije predlaže amoksisilin u dozi od 500 mg svakih osam sati uz primjenu udarne doze od 1000 mg kod težih infekcija (tablica 1).
3. Primjena amoksisilina s klavulanskom kiselinom ima velik utjecaj na razvoj rezistencije bakterija na antibiotike te treba biti ograničena na rijetke situacije kada se terapija amoksisilinom pokaže neučinkovitom te u slučaju infekcije u imunokompromitiranih bolesnika.
4. Trajanje terapije ovisi o kliničkoj slici i dostupnosti stomatološke/medicinske skrbi te iznosi tri do sedam dana, ovisno o brzini povlačenja simptoma. Potrebu za nastavkom terapije treba procijeniti na kontrolnom pregledu nakon tri dana od početka liječenja. Antibiotsku terapiju treba obustaviti čim nestanu klinički simptomi.

Trudnoća i dojenje

Posebnost i osjetljivost razdoblja trudnoće i laktacije zahtijeva posebnu pažnju prilikom primjene bilo kakvih lijekova, tako i antibiotika. Prema radovima iz 2020.¹⁶ i 2022. godine¹⁷ sugerira se upotreba amoksici-

lina, ampicilina i penicilina V. Ograničeni podatci o primjeni amoksicilina tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povećan rizik od prirođenih malformacija. Amoksicilin se može primjenjivati u trudnoći kada moguće koristi nadmašuju moguće rizike povezane s liječenjem. Što se tiče amoksicilina u kombinaciji s klavulanskom kiselinom nisu prijavljeni dokazi o povezanosti između povećanih opasnosti od fetalnih ili kongenitalnih oštećenja i izloženosti terapijskim dozama ovoga kombiniranog lijeka tijekom trudnoće. Potrebno je istaknuti da je opasnost od teške bolesti zvane nekrotizirajući enterokolitis u novorođenčadi povećana primjenom ovog lijeka u trećem tromjesečju. Iako potpuna opasnost od infekcije nije velika, ovaj kombinirani lijek treba izbjegavati u trećem tromjesečju trudnoće.

Nema dokaza koji potvrđuju povećanu opasnost od spontanog pobačaja u trudnica koje su koristile cefalosporine. U trudnica i tijekom dojenja cefiksime se smije primjenjivati samo u slučaju ako je neophodan, pod izravnom kontrolom liječnika. Iako nije dokazano embriotoksično djelovanje, radi opreza primjenu cefiksima treba izbjegavati u prva tri mjeseca trudnoće.

Klindamicin se često primjenjuje kod bolesnika s prethodnom preosjetljivošću na beta-laktame. Nema dovoljno kliničkih podataka o sigurnosti ove kategorije lijeka. Klindamicin prolazi placentalnu barijeru. Nakon primjene višestrukih doza, koncentracije u amniotskoj tekućini bile su približno 30% od izmjerene koncentracije u majčinoj krvi. U kliničkim ispitivanjima s trudnicama, sistematska primjena klindamicina tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije bila povezana s povećanom učestalošću kongenitalnih malformacija. Nema prikladnih niti dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Klindamicin-MIP smije se primijeniti tijekom trudnoće samo ako je neophodno.

Metronidazol. Zabrinutost oko mutagenosti i karcinogenosti metronidazola zabilježena je u studijama na životinjama; dok u studijama na ljudima nije potvrđeno postojanje ovih slučajeva. Premda nema dovoljno dokaza o neškodljivosti primjene u trudnoći, metronidazol se godinama primjenjuje u praksi bez očiglednih posljedica. Kao i kod drugih lijekova, primjena metronidazola ne preporučuje se za vrijeme trudnoće i dojenja, osim ako to liječnik smatra neophodnim. U tim slučajevima ne preporučuje se kratkotrajna primjena visokih doza metronidazola.

Tetraciklini. Primjena doksiciklina nije ispitana u trudnica. Doksiciklin se ne smije primijeniti u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazuju da tetraciklini prelaze placentalnu barijeru i da se nalaze u fetalnom tkivu te mogu imati toksične učinke na fetus u razvoju (najčešći je utjecaj na razvoj kostura). Embriotoksičnost je također zabilježena u životinja u kojih je primijenjen doksiciklin u ranoj fazi trudnoće. Primjena lije-

kova iz skupine tetraciklina tijekom razvoja zubi (druga polovica trudnoće, dojenačka dob i djetinjstvo do osam godina starosti) može uzrokovati trajnu diskoloraciju zubi (žuta – siva – smeđa). Ova nuspojava češća je tijekom dugotrajne primjene lijekova, ali je primijećena i nakon ponovljenih kratkotrajnih primjena. Također je zabilježena hipoplazija cakline.

Makrolidi su po antibakterijskom djelovanju slični penicilinu i obično se koriste za bolesnike alergične na penicilin. U dentalnoj medicini iz ove se skupine najčešće koriste azitromicin i klaritromicin. Na temelju različitih rezultata dobivenih iz ispitivanja na životinjama i iskustva primjene lijeka u ljudi, ne može se isključiti mogućnost štetnih učinaka klaritromicina na embriofetalni razvoj. U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate.

Stoga se primjena tijekom trudnoće ne preporučuje bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika. Za azitromicin u ispitivanjima na životinjama nisu pronađeni dokazi štetnog djelovanja na fetus. S obzirom na to da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je neophodno. Do dodatnih studija koje bi potvrdile sigurnost makrolida, razumno je preferirati druge dostupne klase antibiotika za liječenje endodontskih infekcija.

Preventivna uporaba antibiotika u endodonciji i rizični pacijenti

Tijekom provedbe endodontskih terapijskih postupaka, osobito invazivnih (endodonska kirurgija) cjelokupna medicinska procjena i indiciranje antibiotske profilakse treba se temeljiti na općem stanju pacijenta i mogućnosti kontrole tijeka bolesti te potencijalnim rizicima od komplikacija i neželjenih reakcija uz obveznu konzultaciju s liječnikom osnovne bolesti. Definicija invazivnih stomatoloških zahvata uključuje, pored oralnokirurških i parodontoloških zahvata, i one terapijske postupke koji zahtijevaju manipulaciju u gingivnom ili periapikalnom području, što se događa prilikom endodontskih zahvata (postavljanje koferdama i instrumentacija preko apeksa)¹⁸ (tablica 2).

Profilaksa u pacijenata s rizikom za nastanak infektivnog endokarditisa (IE)

Europsko kardiološko društvo ažuriralo je smjernice za antibiotsku profilaksu kod pacijenata s rizikom

TABLICA 2. INDIKACIJE ZA ANTIBIOTSKU PROFILAKSU PRI ENDODONTSKIM ZAHVATIMA²TABLE 2. INDICATIONS FOR ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN ENDODONTICS²

Skupina pacijenata / Patient group	Indikacije za antibiotsku profilaksu / Indications for antibiotic prophylaxis
Poremećena imunološka funkcija (leukemija, HIV/AIDS, završni stadij bubrežne bolesti, dijaliza, nekontrolirani dijabetes, kemoterapija, steroidi ili imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije, nasljedne genetske bolesti) / Impaired immune function (leukemia, HIV/AIDS, end-stage renal disease, dialysis, uncontrolled diabetes, chemotherapy, steroids or immunosuppressive drugs after transplantation, hereditary genetic diseases)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i, posebice, endodonska kirurgija, uzimajući u obzir: • stanje i kontroliranost bolesti, • rizik od komplikacija povezanih s infekcijom, • rizik od nuspojava lijeka. U slučaju sumnje, o liječenju pacijenta treba razgovarati s liječnikom. / Non-surgical treatment of root canals and, in particular, endodontic surgery, taking into account: • disease condition and controllability, • risk of infection-related complications, • risk of drug side effects. In case of doubt, the patient's treatment should be discussed with the physician.
Rizik od razvoja infektivnog endokarditisa (pacijenti sa složenim urođenim srčanim manama, umjetnim srčanim zaliskom ili poviješću infektivnog endokarditisa) / Risk of developing infective endocarditis (patients with complex congenital heart defects, artificial heart valve or history of infective endocarditis)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i endodonska kirurgija / Non-surgical treatment of root canals and endodontic surgery
Zračenje u području glave i vrata / Head and neck radiation	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i endodonska kirurgija / Non-surgical treatment of root canals and endodontic surgery
Pacijenti koji primaju intravensku terapiju bisfosfonatima / Patients receiving intravenous bisphosphonate therapy	Endodonska kirurgija / Endodontic surgery

od razvoja infektivnog endokarditisa 2023. godine.¹⁸ Isto je učinilo i Američko kardiološko društvo 2021.^{19,20} Restriktivne smjernice obuhvaćaju isključivo pacijente s najvišim rizikom. Navedeno proizlazi iz nedostatka randomiziranih kliničkih istraživanja, potencijalnog rizika od anafilaksije, rezistencije na antibiotike te činjenice da bakterijemiju mogu potaknuti i svakodnevne mjere provedbe oralne higijene te komplikacije tijekom terapijskih postupaka.

Sukladno smjernicama Europskoga kardiološkog društva 2023.¹⁸ antibiotska profilaksa prilikom provedbe terapijskih postupaka koji podrazumijevaju manipulaciju gingivnim tkivima, periapikalnom regijom, perforiranom oralnom mukozom nužna je kod pacijenata s visokim te srednjim rizikom, posebno ako imaju nesanirano zubalo za nastanak bakterijskog endokarditisa. To uključuje pacijente:

- s ranije preboljelim infektivnim endokarditisom (IE),
- s kirurški ugrađenim protetskim zaliscima od bilo kojeg materijala koji se koristi za kirurški popravak srčanih zalistaka,
- s transkateterski ugrađenim aortalnim i plućnim valvularnim protezama,
- s neliječenim cijanotičnim kongenitalnim bolestima srca i onima liječenim kirurškim zahvatom ili transkateterskim postupcima s postoperativnim palijativnim šantovima, vodovima ili drugim

protezama; nakon kirurškog zahvata, u nedostatku rezidualnih defekata ili valvularnih proteza, preporučuje se antibiotska profilaksa samo prvih šest mjeseci nakon zahvata,

- s ventrikularnim pomoćnim uređajima.

Antibiotsku profilaksu treba razmotriti kod pacijenata:

- s transkateterskim popravkom mitralnog i trikuspidalnog zaliska,
- kod primatelja presađenog srca.

Antibiotska profilaksa se ne preporučuje u drugih pacijenata s niskim rizikom za IE.

Europsko i američko kardiološko društvo u svrhu prevencije IE upućuje na važnost temeljite oralne higijene i periodičke kontrolne preglede doktora dentalne medicine svakih šest mjeseci (tablica 3).

Sukladno istim smjernicama antibiotska profilaksa nije potrebna:

- prilikom provedbe terapijskih postupaka koji ne involviraju marginalnu gingivu i pulpu.

Antibiotska profilaksa trebala bi biti ordinirana 30 do 60 minuta prije zahvata kao jedna doza.

U visokorizičnih pacijenata kojima je potrebna antibiotska profilaksa, gdje se nehotice nije primijenila, može biti ordinirana do dva sata nakon zahvata.

Kod pacijenata kojima je potrebna profilaksa, ali već uzimaju antibiotike za neko drugo stanje, preporučuje

TABLICA 3. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA PRILIKOM STOMATOLOŠKIH ZAHVATA²¹TABLE 3. ANTIBIOTIC PREVENTION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS DURING DENTAL PROCEDURES²¹

Lijek / Drug	Odrasli / Adults	Djeca / Children	Napomena / Remarks
<i>Prvi izbor – oralna primjena / First choice – orally</i>			
Amoksisicilin / Amoxicillin	2 g pojedinačna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 2 g) pojedinačna doza / single-dose	Nije indicirano u slučajevima alergije na penicilin. / Not indicated in cases of penicillin allergy.
<i>Alergija na penicilin – oralna primjena / Penicillin allergy – orally</i>			
Cefaleksin / Cephalexin *	2 g pojedinačna doza / single dose	50 mg/kg (max. 2 g) pojedinačna doza / single-dose	Cefalosporini se ne bi trebali primjenjivati kod teških alergija na penicilin. / Cephalosporins should not be used in severe penicillin allergies.
Azitromicin ili klaritromicin / Azithromycin or clarithromycin	500 mg jedna doza / single-dose	15 mg/kg (max. 500 mg) jedna doza / single-dose	Makrolide treba koristiti s oprezom u trudnoći. Klaritromicin je prikladan samo u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. / Macrolides should be used with caution during pregnancy. Clarithromycin is suitable only in the second and third trimester of pregnancy.
Doksiciklin / Doxycycline	100 mg jedna doza / single-dose	<45 kg, 2,2 mg/kg jedna doza / single-dose >45 kg, 100 mg jedna doza / single-dose	Ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina. Izbjegavati u trudnoći. Savjetuje se uzimanje s čašom vode i sjediti uspravno 30 minuta nakon uzimanja. Apsorpcija doksiciklina značajno je smanjena istovremenim korištenjem antacida i preparata koji sadrže željezo, kalcij, magnezij ili cink. / Not recommended for children under the age of 12. To be avoided in pregnancy. It is recommended to be taken with a glass of water and to sit upright for 30 minutes afterward. Absorption of doxycycline is significantly reduced by the simultaneous use of antacids and preparations containing iron, calcium, magnesium, or zinc.
<i>Prvi izbor kod nemogućnosti oralne primjene lijeka / First choice when it is impossible to administer the drug orally</i>			
Amoksisicilin / Amoxicillin	2 g i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 2 g) i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	Nije indicirano u slučajevima alergije na penicilin. / Not indicated in cases of penicillin allergy.
<i>Alergija na penicilin; nemogućnost oralne primjene lijeka / Penicillin allergy; not possible to orally administer the drug</i>			
Ceftriakson* / Ceftriaxone*	1 g i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 1 g) i.m. ili/or i.v. jedna doza / single dose	Cefalosporini se ne smiju koristiti kod teške alergije na penicilin. / Cephalosporins should not be used in severe penicillin allergy.

* Cefalosporini se ne smiju koristiti kod osoba u kojih se javljala anafilaksija, angioedem ili urtikarija povezana s primjenom penicilina. / Cephalosporins should not be administered to patients who have experienced anaphylaxis, angioedema, or urticaria associated with the use of penicillin.

se odabir antibiotika različite klase od one koju pacijent već uzima. Na primjer, ako pacijent uzima amoksisicilin, doktor dentalne medicine trebao bi odabrati azitromicin ili klaritromicin za profilaksu. Postoji i mogućnost odgode postupka za deset dana od zadnje doze antibiotika.

Ako je pacijent na i.v. terapiji, neovisno o tome ordinira se antibiotik parenteralno tijekom provedbe postupka. Kada postupak traje dulje od šest sati potrebno je ponoviti profilaksu u istoj dozi.

Profilaksa u pacijenata sa šećernom bolešću

Recentna literatura ne navodi povećani rizik postoperativnih infekcija kod invazivnih stomatoloških terapijskih zahvata, osobito kod pacijenata s kontroliranom hiperglikemijom.²² Kod nekontrolirane šećerne

bolesti (razina glukoze u plazmi >200 mg/dl) uputno je ordinirati čitavu antibiotsku terapiju u postoperativnom razdoblju.

Profilaksa u imunokompromitiranih pacijenata

S obzirom na smanjeni imunološki odgovor organizma na infekcije kod nekih stečenih stanja (leukemija ili HIV/AIDS), kroničnih bolesti (završni stadij bubrežne bolesti, pacijenti na dijalizi ili nekontrolirani dijabetes), terapije lijekovima (kemoterapija, zračenje, steroidi ili imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije) ili naslijeđenih genetskih defekata potrebno je liječenje planirati u konzultaciji s liječnicima primarne bolesti.

Za većinu takvih medicinskih stanja prije provedbe terapijskih postupaka nužna je laboratorijska analiza broja neutrofila iz uzorka krvi. Ozbiljnost neutrope-

nije povezana je s relativnim rizikom od infekcije i kategorizirana je kao blaga (1000 – 1500 μL^{-1}), umjerena (500 – 1000 μL^{-1}) i teška (< 500 μL^{-1}). Kada je broj neutrofila <500 μL^{-1} , endogena mikrobna flora (npr. u ustima ili crijevima) može uzrokovati infekciju.²³ Kod imunokompromitiranih pacijenata često je potrebna čitava antibiotska terapija u postoperativnom razdoblju.

Profilaksa u pacijenata na dijalizi

Ako se radi o pacijentima koji u podlozi imaju i srčanu bolest antibiotska profilaksa je indicirana. U protivnom, uz rizik razvoja infekcije u pacijenata s intravaskularnim pristupom, ali i onih na peritonealnoj dijalizi, nije indicirana antibiotska profilaksa osim ako je potrebna incizija i drenaža apscesa. U pacijenata na hemodijalizi s implantiranim centralnim venskim kateterom, unutar šest mjeseci nakon kirurški formiranog ulaza u krvotok opravdana je antibiotska profilaksa. Tetraciklini i aminoglikozidi kontraindicirani su zbog nefrotoksičnosti.²⁴

Profilaksa u pacijenata s transplantiranim organima

Lokalna intraoralna žarišta infekcije trebaju biti sanirana prije transplantacije organa. Nekontrolirana sistemska stanja mogu biti razlog ordiniranja antibiotske profilakse u predtransplantacijskoj pripremi pacijenta. Laboratorijski nalaz, koagulacijski test i drugi nalazi vezani za osnovnu bolest mogu biti čimbenik koji zahtijeva antibiotsku profilaksu. U posttransplantacijskom razdoblju, primarno zbog terapije imunosupresivima i sklonosti infekcijama, nužno je ordinirati antibiotsku profilaksu. Apsolutni broj neutrofila indikator je za planiranje antibiotske profilakse. Neutropenija (<1000 stanica/mm³) zahtijeva antibiotsku profilaksu uz konzultaciju s nadležnim liječnikom primarne bolesti uz procjenu kvalitete oralne higijene i nalaz oralne mikroflore.

Profilaksa u pacijenata s rizikom pojave osteonekroze čeljusti

U pacijenata zračenih u području glave i vrata kompromitirana je angiogeneza te avaskularna nekroza čeljusti s hipoksičnim, hipocelularnim i hipovaskularnim lezijama rezultira odumiranjem koštanog tkiva. Narušeni integritet oralne mukoze rizičan je čimbenik za migraciju mikroorganizama i razaranje koštane strukture čeljusti. Kod ovih pacijenata terapijski postupci moraju biti atraumatski. Od iznimne je važnosti održavanje dobre oralne higijene uz pomoć antibakterijskih otopina. Znanstvena istraživanja ne daju jednoznačne zaključke o primjeni antibiotske terapije. Penicilin i dalje ostaje lijek izbora u antibiotskoj profilaksi, no konačna terapija propisuje se sukladno pacijentovoj toleranciji i vrsti patogena.

S obzirom na to da ne postoji univerzalno prihvaćena shema propisivanja antibiotske profilakse, one variraju ovisno o kliničaru/klinici i prilično su individualizirane s obzirom na opće stanje pacijenta.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

KRITIČKA REVIZIJA: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

LITERATURA

1. Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, Moja L, Getahun H, Pessoa-Silva C i sur. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. *Bull World Health Org.* 2023;101(4):290–6.
2. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A i sur. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J.* 2018;51(1):20–25.
3. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2022. g. [Internet]. Dostupno na: <https://iskra.bfm.hr/otpornost-bakterija-na-antibiotike-u-hrvatskoj/> [Pristupljeno 21. travnja 2024.]
4. Cope AL, Lewis MAO. Antibiotic Guardians: the Role of the Dental Profession. *Dental Update.* 2017;44(4):275–83.
5. Šutej I, Lepur D, Božić D, Pernarić K. Medication Prescribing Practices in Croatian Dental Offices and Their Contribution to National Consumption. *Int Dent J.* 2021;71(6):484–90.
6. Sović J, Šegović S, Tomasić I, Pavelić B, Šutej I, Anić I. Antibiotic Administration Along with Endodontic Therapy in the Republic of Croatia: a Pilot Study. *Acta Stomatol Croat.* 2020; 54(3):314–21.
7. Perić M, Perković I, Romić M, Simeon P, Matijević J, Mehičić GP i sur. The Pattern of Antibiotic Prescribing by Dental Practitioners in Zagreb, Croatia. *Cent Eur J Public Health.* 2015;23(2):107–13.
8. Farkaš M. Uporaba antibiotika i rezistencija na antibiotike u djece školske dobi [Disertacija]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2023. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:385531>. [Pristupljeno 20. travnja 2024.]
9. Bjelovucic R, Par M, Rubcic D, Marovic D, Prskalo K, Tarle Z. Antibiotic prescription in emergency dental service in Zagreb, Croatia – a retrospective cohort study. *Int Dent J.* 2019; 69(4):273–80.

10. Petrac L, Gvozdanovic K, Perkovic V, Petek Zugaj N, Ljubicic N. Antibiotics Prescribing Pattern and Quality of Prescribing in Croatian Dental Practices—5-Year National Study. *Antibiotics*. 2024;13(4):345.
11. Farkaš M, Ivančić Jokić N, Mavrinac M, Tambić Andrašević A. Antibiotic Prescribing Habits and Antimicrobial Resistance Awareness of Dental Practitioners in Primorsko-Goranska County, Croatia. *Microb Drug Resist*. 2021;27(11):1482–8.
12. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP i sur. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):871–9.
13. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J*. 2022;55 (Suppl 3):512–30.
14. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B i sur. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J*. 2016;49(8): 717–23.
15. AAE Position Statement. AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. *J Endod*. 2017;43:1409.
16. Ather A, Zhong S, Rosenbaum AJ, Quinonez RB, Khan AA. Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. *J Endod*. 2020;46(9):1185–94.
17. Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, Tahmasebi E. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(4):10813.
18. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H i sur; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948–4042.
19. American Heart Association. Infective Endocarditis. [Internet]. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/infective-endocarditis>. [Pristupljeno 20. travnja 2024.].
20. Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B. Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:1–17.
21. Antibiotic prescribing. Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis for Dental Procedures. [Internet]. Dostupno na: <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/conditions-and-treatments/dental/endocarditis-prophylaxis/>. [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].
22. Fernandes KS, Glisk M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(8):592–9.
23. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clinical Cornerstone*. 2006;8(5):5–11.
24. Kerr AR, Miller CS, Rhodus NL, Stoopler ET, Treister NS. Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient: Genitourinary disease. 10th ad. Riverport Lane: Elsevier; 2023, str. 21, Chronic Kidney Disease and Dialysis, 192–8.

