

Farmakologia kliniczna antybiotyków i chemioterapeutyków. Antybiotykooporność.

Dr n. med. Marcin Kosmański

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej. UM w Łodzi.

Plan wykładu

1. Klasyfikacja środków przeciwbakteryjnych
2. Patogeny w praktyce stomatologiczne
3. Wytyczne NPOA
4. Charakterystyka poszczególnych grup terapeutycznych
5. Infekcyjne zapalenie wsierdza
6. Antybiotykooporność
7. Wybrane jednostki chorobowe
8. Antybiotyki w ciąży

Środki przeciwinfekcyjne (antybiotyki i chemioterapeutyki)

- **B-laktamy** (penicyliny, cefalosporyny i cefamycyny, karbapenemy, monobaktamy i inhibitory beta-laktamaz)
- **Glikopeptydy** (wankomycyna, teikoplanina, dalbawacyna i telawancyna)
- **Inne leki działające na ścianę lub błonę komórkową** (daptomycyna, fosfomycyna, bacytracyna, cykloseryna)
- **Aminoglikozydy** (amikacyna, gentamycyna, netilmycyna, streptomycyna, tobramycyna, neomycyna, kanamycyna i paromomycyna)
- **Spektinomycyna**
- **Tetracykliny** (chlortetracyklina, oksytetracyklina, doksycyklina, tetracyklina, minocyklina, demeklocyklina, metacyklina i tygecyklina)
- **Makrolidy** (erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, spiramycyna, josamycyna, roksytromycyna, **ketolidy** – telitromycyna, **ansamycyny** – rimfamycyna B)
- **Linkozamidy** (linkomycyna, klindamcyna)
- **Oksazolidynony** (linezolid, eprezolid)

Środki przeciwinfekcyjne (antybiotyki i chemioterapeutyki)

- **Streptograminy** (chinuprystyna, dalfoprystyna, pristinamycyna i wirginamycyna)
- **Chinolony** (kwas pipemidowy, kwas nalidyksowy, cinoksacyna, kwas oksolinowy, ciprofloksacyna, pefloksacyna, gatyfloksacyna, gemifloksacyna, lewofloksacyna, lomeloksacyna, moksyfloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna, enoksacyna)
- **Sulfonamidy** (sulfacytyna, sulfizoksazol, sulfametizol, sulfadiazyna, sulfametoksazol, sulfapirydyna, sulfadoksyna,)
- **Pirymidyny** (trimetoprim, pirymetamina)
- **Nitroimidazole** (ornidazol, metronidazol, tynidazol)
- **Pochodne nitrofuranu** (furazolidon, nitrofural, furagina, nifuroksazyd, nitrofurantoina)
- **Polimyksyny A, B, C, D i E** (polimyksyna B i E -kolistyna)
- **Kwas fusydowy, mupirocyna, chloramfenikol**

Jakie bakterie są najczęściej odpowiedzialne za infekcje w praktyce stomatologicznej?

Ze zmian próchnicznych najczęściej izolowane są bakterie tlenowe:

streptokoki (alfa-hemolizujące), w tym:

- ✓ *Streptococcus mutans*
- ✓ *Streptococcus sobrinus*
- ✓ *Streptococcus milleri*

Jakie bakterie są najczęściej odpowiedzialne za infekcje w praktyce stomatologicznej?

Infekcja miazgi i następowa martwica prowadzą do zmniejszenie potencjału redukcji-utleniania

W tym okresie za infekcję częściej odpowiedzialne są drobnoustroje beztlenowe niż tlenowe w tym najczęściej;

- beztlenowe Gram (+) cocci (*Peptostreptococcus*)
- beztlenowe pałeczki Gram (-) (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium*)

Jakie bakterie są najczęściej odpowiedzialne za infekcje w praktyce stomatologicznej?

Dodatkowo bakterie beztlenowe znajdujące się w tkance około zębowej mogą być dodatkowym źródłem infekcji.

Najczęściej są to:

- *Actinobacillus actinomycescomitans*,
- *Prevotella intermedia*,
- *Porphyromonas gingivalis*,
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Eikenella corrodens*.

Drobnoustroje beztlenowe vs tlenowe

**Uważa się, że większość infekcji w stomatologii
wywołuje flora mieszana tlenowo-beztlenowa - 70%
!!!**

Infekcje wyłącznie wywołane przez drobnoustroje
tlenowe < 5%

Infekcje wyłącznie wywołane przez drobnoustroje
tlenowe około 25 %

Jak dobrać antybiotyki ?

Wczesny okres infekcji najczęściej flora tlenowa
– z przewagą bakterii Gram (+) w tym głównie
alfa-hemolizujące streptococci (*S. viridens*)

Jak dobrać antybiotyki ?

Wraz z wydłużeniem czasu trwania i ciężkości infekcji dominuje flora mieszana tlenowo-beztlenowa

Jak dobrać antybiotyk ?

Jeśli pacjent trafia do nas w okresie, gdy siły obronne organizmu zaczynają kontrolować infekcję, najbardziej prawdopodobną jej przyczyną są bakterie beztlenowe

Wybór nie jest trudny ale

Wybór antybiotyku jest uzależniony od:

Zaawansowania infekcji

Wiek chorego

Uczulenia na antybiotyki

Lokalnego profilu oporności – **w Polsce często
nieznany !!!**

itd.

CZYNNIKI ZALEŻNE OD PACJENTA WPŁYWAJĄCE NA WYBÓR ANTYBIOTYKU

1. Czynniki genetyczne –

niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może spowodować hemolizę u osób leczonych sulfonamidami i nitrofurantoiną

2. Cięża i okres karmienia

CZYNNIKI ZALEŻNE OD PACJENTA WPŁYWAJACE NA WYBÓR ANTYBIOTYKU

- 3. Stopień wydolności nerek**
- 4. Stopień wydolności wątroby**
- 5. Stan układu odpornościowego pacjenta**
lek bakteriobójczy, czy bakteriostatyczny ?

Uczulenie na penicyliny

Około 10 % chorych uczulonych na penicyliny jest krzyżowo uczulonych na cefalosporyny

Wybór antybiotyku

**Bakteriobójcze vs. bakteriostatyczne
czyli które ?**

W większości przypadków należy wybrać antybiotyki bakteriobójcze

Bakteriostatyki nie powinny być stosowane u osób z upośledzoną odpornością

Pomocne wskazówki

Infekcja	Antybiotyk
Wczesny okres tj. Pierwsze 3 dni	Panicylina V, Amoksycylina Klindamycyna Cefaleksyna (lub inna cefalosporna 1 generacji)
Brak poprawy po 24-36 godzinach	Antybiotyk oporny na beta-laktamazy Amoksycylina+ kwas kalawulanowy Klindamycyna
Uczulenie na penicyliny	Klindamycyna Cefaleksyna – jeśli uczulenie nie jest typu anafilaktycznego Klarytromycyna
Infekcja trwająca dłużej niż 3 dni	Klindamycyna Penicylina V+ metronidazol amoksycylina+metronidazol
Uczulenie na penicyliny	Klindamycyna
Wg Drug Information Handbook for Dentistry; Wynn i wsp	

Pomocne wskazówki

Antybiotyk	Dawka	
	dzieci	dorośli
Penicylina V	<12 rż 25-50 mg/kg/d co 6-8 godzin przez co najmniej 7 dni Maksymalna dawka 3g/dobę	>12 lat 500 mg co 6 godzin co najmniej 7 dni
Klindamycyna	8-25 mg/kg/d co 6-8 godzin	150-450 mg co 6 godzin przez minimalnie 67 dni Maksymalna dawka 1800 mg/d
Cefaleksyna	25-50 mg/kg/d co 6 godzin Ciężkie infekcje 50-100 mg/kg/d co 6 godzin	250-1000 mg co 6 godzin Maksymalna dawka 4000 mg/d
Amkosycylina	<40 kg 20-40 mg/kg/d co 8 godzin >40 kg 250-500 mg co 8 godzin przez co najmniej 7 dni	250-500 mg co 8 godzin przez co najmniej 7 dni Maksymalna dawka 2000mg/d
Amkosycylina/kwas klawulanowy	<40 kg 20-40 mg/kg/d co 8 godzin >40 kg 250-500 mg co 8 godzin przez co najmniej 7 dni	250-500 mg co 8 godzin przez co najmniej 7 dni Maksymalna dawka 2000mg/d

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich – Zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej)

Zasady stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń miejsca operowanego, obejmujących tkanki miękkie oraz skórę, były dotąd przedmiotem bardzo niewielu opracowań.

Zalecenia IDSA (Infectious Diseases Society of America) z 2005 roku jako jedne z nielicznych określają wskazania do podania antybiotyku i czas terapii zakażenia rany pooperacyjnej

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

antybiotyk **nie jest konieczny**, gdy:

występuje minimalny, nieprzekraczający
5 cm naciek zapalny dookoła rany i brak
objawów ogólnych zakażenia, określonych jako
gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oraz tętno > 100 uderzeń/min

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

antybiotyk **jest zalecany**, gdy:

występuje naciek zapalny > 5 cm lub są obecne objawy ogólne zakażenia, tj. gorączka $> 38,5^{\circ}\text{C}$, lub tętno $> 100/\text{min}$;

w tej sytuacji czas antybiotykoterapii powinien wynosić 24-48 godz. od otwarcia rany

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

W wyborze antybiotyku pierwszego rzutu należy brać pod uwagę lokalną sytuację epidemiologiczną oraz opierać się na wynikach barwienia metodą Grama wymazu z rany

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

w przypadku zakażenia miejsca operowanego, do którego dochodzi w **ciągu 48 godz.** od zabiegu, należy podejrzewać etiologię *Streptococcus pyogenes* lub *Clostridium* spp. i w takiej sytuacji można zastosować penicylinę z klindamycyną;

w tym przypadku wybór antybiotyku powinien być również wsparty wynikiem barwienia metodą Grama

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

w przypadku zakażeń związanych z raną, która nie jest następstwem zabiegu w obrębie przewodu pokarmowego, dróg moczowych oraz narządów rodnych, antybiotyk powinien pokrywać swym zakresem działania **gronkowce złociste**

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

w przypadku zakażeń związanych z zabiegiem
na błonach śluzowych jamy ustnej, antybiotyk
lub skojarzenie antybiotyków powinno być
skuteczne wobec:

paciorkowców

gronkowców

beztlenowców

Wytyczne Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków

Podanie antybiotyku nie jest konieczne w przypadku nacięcia ropnia u pacjenta, u którego zakażenie przebiega **bez gorączki i innych objawów ogólnych** zakażenia

ANTYBIOTYKOTERAPIA

W przypadku uzasadnionego podania antybiotyku często stosowany jest nieprawidłowy **schemat terapeutyczny** lub **niewłaściwy lek**

Jakie nieprawidłowości antybiotykoterapii w stomatologii obserwuje się najczęściej ?

Ciprofloksacyna u dzieci

Ciprofloksacyna (do 5 rż) 1.3%

Ciprofloksacyna (5-10 lat): 2.7%

Ciprofloksacyna (> 10 rż): 3%

Czy to znaczy, że u żadnego dziecka nie wolno podać chinolonów ?

Zły schemat stosowania

Amoksycylina: 250 mg 2x/dobę: 16.7%

Ampicylina: 250 mg 2x/dobę: 15%

Jakie nieprawidłowości antybiotykoterapii w stomatologii obserwuje się najczęściej ?

Nieprawidłowa długość terapii

Ciprofloksacyna w pojedynczej dawce,
Amoksycylina lub Ampicillin przez 2 dni

Rozpoczęcie antybiotykoterapii po wykonaniu procedury

ANTYBIOTYKOTERAPIA

Nieuzasadnione i nieprawidłowe stosowanie antybiotyków sprzyja pojawieniu się narastającej, często **wielolekowej oporności** drobnoustrojów na stosowane leczenie

PENICYLINY PÓŁSYNTETYCZNE – IZOKSAZOŁOWE (kloksacylina, metycylina)

Mechanizm działania

Hamowanie syntezy ściany komórki bakteryjnej

Właściwości

Antybiotyki bakteriobójcze

Stabilne w środowisku kwaśnym

Oporne na penicylinazę

Brak efektu poantybiotykowego

PENICYLINY PÓŁSYNTETYCZNE – IZOKSAZOLOWE

Spektrum przeciwbakteryjne:

Gram (+) *S. aureus* !

S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae

**Oporność *S. aureus* na metycylinę jest
wyznacznikiem oporności na wszystkie
antybiotyki beta-laktamowe**

MRSA

MRSA – Methicillin Resistant S. Aureus

**W przypadku infekcji MRSA
nieskuteczne są antybiotyki
 β -laktamowe**

PENICYLINY O SZEROKIM ZAKRESIE DZIAŁANIA PRZECIWBAKTERYJNEGO

AMINOPENICYLINY

ampicylina, amoksycylina

KARBOKSYPENICYLINY

karbenicylina, tikarcylina

PENICYLINY „ANTYPSEUDOMONADOWE”

azlocylina, mezlocylina, piperacylina

AMINOPENICYLINY

(ampicylina, amoksycylina)

Mechanizm działania

Hamowanie syntezy ściany komórki bakteryjnej

Właściwości

Antybiotyki bakteriobójcze

Stabilne w środowisku kwaśnym

Wrażliwe na penicylinazę

Brak efektu poantybiotykowego

AMINOPENICYLINY

Spektrum przeciwbakteryjne:

Gram (+) tlenowe – podobne jak Penicylina G

a ponadto:

- Enterokoki (= Streptokoki grupy D)
- H. influenzae, E.coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella (amoksycylina działa słabiej na bakterie z rodzaju Shigella niż ampicylina), Bordetella pertusis, Proteus mirabilis
- H. pylori

AMINOPENICYLINY

Bakterie odporne na działanie aminopenicylin:

1. *S. aureus* odporny na metycylinę
2. *P. aeruginosa*
3. *Klebsiella*
4. *Serratia*
5. *Enterobacter aerogenes*
6. Indolo-dodatnie gatunki *Proteus*

AMINOPENICYLINY

Wybrane parametry farmakokinetyczne:

1. Wchłanianie z przewodu pokarmowego
ampicylina około 50 %
amoksycylina około 95%
2. Słabo przenika do kości, stawów, tkanki mięśniowej,
płynu mózgowo-rdzeniowego, płodu

AMINOPENICYLINY

Połączenie z inhibitorami beta-laktamaz

Ampicylina + sulbaktam

Amoksyacylina + kwas klawulanowy

Połączenie to pozwala na przywrócenie „pierwotnego” spektrum działania przeciwbakteryjnego

CEFALOSPORyny

Mechanizm działania

Hamowanie syntezy ściany komórki bakteryjnej

Właściwości

Antybiotyki bakteriobójcze

Wrażliwość na penicylinazę zależna od generacji

Brak efektu poantybiotykowego

CEFALOSPORYNY (1-sza generacja)

Preparaty:

1. Cefazolina
2. Cefradyna
3. Cefaleksyna
4. Cefalotyna
5. Cefacetril
6. Cefadroksyl

CEFALOSPORINY (1-sza generacja)

Cechy charakterystyczne cefalosporyn 1-szej generacji:

1. Wrażliwe na betalaktamazy
2. Niekuteczne w infekcjach:
 - H. influenzae
 - P. aeruginosa
 - Wywołanych przez drobnoustroje beztlenowe
3. Nie przenikają do OUN

CEFALOSPORYNY (1-sza generacja)

Spektrum przeciwbakteryjne:

1. Gram (+) tlenowe - *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*
2. Enterobacteriaceae – *E.coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp.

CEFALOSPORINY (1-sza generacja)

Bakterie odporne na działanie cefalosporyn 1-szej generacji:

1. *S. aureus* odporny na metycynę
2. *H. influenzae*
3. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp.
4. *Proteus* spp
5. *Serratia* spp.
6. *Enterobacter* spp.
7. *B. fragilis*

CEFALOSPORYNY

Bakterie odporne na działanie wszystkich generacji cefalosporyn:

penicylinooporny *S. pneumoniae*

metycylinooporny *S. aureus* i *S. epidermidis*

koagulazoujemne gronkowce

***Enterococcus* (streptokoki grupy D)**

Legionella

LINKOSAMIDY

Linkomycyna, Klindamycyna

Antybiotyki bakteriostatyczne

Skuteczne w zakażeniach wywołanych przez bakterie Gram (+) i zakażeniach beztlenowcami, np. *Bacteroides fragilis*

Leki z wyboru w zakażeniach beztlenowcami Gram (-) ujemnymi – *Bacteroides fragilis*

LINKOSAMIDY

Działania niepożądane:

1. u 10-15% chorych
 - a. nudności, wymioty, biegunka
 - b. zapalenie języka i błony śluzowej jamy ustnej
2. rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

RZEKOMOBŁONIASTE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Objawy:

1. silne bóle brzucha
2. uporczywa biegunka z obecności śluzu i krwi w stolcu
3. gorączka

Przyczyną jest toksyna wytwarzana przez beztlenowiec *Clostridium difficile*

Jak możemy wykryć infekcję *Clostridium difficile* ?

RZEKOMOBŁONIASTE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Rozpoznanie rzekomobłonistego zapalenia jelita grubego jest wskazaniem do **natychmiastowego przerwania** terapii linkosamidami

MAKROLIDY

Mechanizm działania

Hamowanie syntezy białek komórki bakteryjnej na poziomie rybosomalnym – wiązanie z podjednostką 50S rybosomu

Właściwości

Antybiotyki bakteriostatyczne

Wykazują efekt poantybiotykowy

MAKROLIDY

Preparaty:

1. Erytromycyna i jej pochodne
2. Spiramycyna
3. Roksitromycyna
4. Josamycyna
5. Klaritromycyna
6. Azitromycyna

MAKROLIDY

Spektrum przeciwbakteryjne:

1. *Mycoplasma pneumoniae*
2. *Legionella pneumophila*
3. *Chlamydia trachomatis*
4. *Bordetella pertussis*
5. *Corynebacterium diphtheriae*

MAKROLIDY

Spektrum przeciwbakteryjne:

6. Streptokoki grupy A

7. S. aureus

8. N. gonorrhoeae

9. H. influenzae – azitromycyna, klaritromycyna

CHEMIOTERAPEUTYKI

1. Pochodne nitromidazolu

metronidazol – głównie bakterie beztlenowe (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Veillonella*), działa bakteriobójczo, rzadka oporność, niekiedy daje metaliczny smak i suchość w jamie ustnej, stany zapalne, obozony język. Zakaz picia alkoholu

tynidazol – działa dłużej niż metronidazol

2. Pochodne nitrofuranu

nitrofurantoina, furagina, furazolidon, nitrofurantol

3. Chinolony

FLUOROCHINOLONY

Mechanizm działania

Hamowanie topizomerazy II i IV
komórki bakteryjnej - enzym
odpowiedzialny za replikację DNA

Właściwości

Chemioterapeutyki bakteriobójcze
Wykazują efekt poantybiotykowy

CHINOLONY

- **I generacja** –
kwas nalidyksowy i oksolinowy
- **II generacja** – kwas pipemidowy
- **III generacja** – fluorochinolony
ofloksacyna, ciprofloksacyna,
pefloksacyna, norfloksacyna,
fleroksacyna, lomefloksacyna,
sparfloksacyna, trowafloksacyna,
grepafloksacyna

FLUOROCHINOLONY

Spektrum przeciwbakteryjne:

1. Gram (-)

N. gonorrhoeae, H. influenzae, Entrobacteriaceae (E.coli, K. pneumoniae, Entrobacter spp, Salmonella, Shigella, P. aeruginosa

2. Gram (+)

S. aureus, S.epidermidis, S. pneumoniae (słabo)

3. Mycoplasma pneumoniae

4. Legionella pneumophila

5. Chlamydia trachomatis

POCHODNE NITROIMIDAZOLU

Metronidazol, Tynidazol

Spektrum działania

1. bakterie beztlenowe – Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium – oporność rzadko
2. rzęśistek, ameba, lamblia

POCHODNE NITROIMIDAZOLU

**Alkohol znacznie nasila działania
niepożądane metronidazolu i tynidazolu**

Pochodne nitroimidazolu wywołują
nietolerancję alkoholu

MUPIROCYN

Antybiotyk do stosowania zewnętrznego na skórę i błony śluzowe

Spektrum przeciwbakteryjne: gronkowce (w tym MRSA), paciorkowce, niektóre beztlenowce (np. Clostridium), oraz drobnoustroje z rodzaju Haemophilus, Klebsiella, Neisseria, E.coli, Proteus

ANTYBIOTYKOTERAPIA

RODZAJE

- **Terapia empiryczna** – spektrum działania antybiotyku musi obejmować wszystkie potencjalne patogeny. Powinno się stosować terapię skojarzoną lub terapię jednym antybiotykiem o szerokim spektrum działania
- **Terapia celowana** – lek o wąskim spektrum działania i niskiej toksyczności, kontynuacja aż do wyleczenia
- **Profilaktyka**

Terapeutyczne stosowanie antybiotyków

W zależności od populacji drobnoustroje **produkujące beta-laktamazy** występują w około **30%** ropni okołozbębnowych i ropni miazgi

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków w stomatologii jest stosunkowo częstą procedurą, niestety często **nadużywaną** co prowadzi do nie tylko do pojawienia się **działań niepożądanych**, ale również zwiększania **antybiotykooporności**.

Infekcyjne zapalenie wsierdza

Infekcyjne zapalenie wsierdza (**IZW**) jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą. Wywołane jest bakteriami należącymi najczęściej do grupy Paciorkowców (***Streptococci***) stanowiących fizjologiczną florę bakteryjną skóry, jamy ustnej, przewodu pokarmowego.

Infekcyjne zapalenie wsierdza

Brak jest jednoznacznych **badan** oceniających prawdopodobieństwo wystąpienia IZW po zabiegach stomatologicznych.

Być może wynika to między innymi z długiego (średnio 10–14 dni) okresu pomiędzy wystąpieniem bakteriemii a objawami IZW.

Nieliczne opracowania podają, że **10 do 20% przypadków** wystąpienia tej jednostki chorobowej pojawia się u pacjentów poddanych wcześniej **zabiegom stomatologicznym**

**Czy istnieje związek pomiędzy bakteremią, a
procedurami powodującymi krwawienie?**

**Istotna bakteremia może pojawić się niezależnie
od tego czy w czasie procedury pojawia się
widoczne krwawienie, czy też nie**

Bakteriemia po zabiegach stomatologicznych

Przejściowa bakteriemia spowodowana zabiegami stomatologicznymi

- ekstrakcja zęba 10 – 100%**
- chirurgia periodontologiczna 36 – 88%**
- scaling (usunięcie kamienia nazębnego) 8 – 80%**
- profesjonalne usunięcie płytki nazębnej do 40%**
- stosowanie koferdamu 9 – 32%**
- leczenie endodontyczne do 20%**

Bakteriemia po zabiegach stomatologicznych

Przejęciowa bakteriemia spowodowana codziennymi czynnościami higienizacyjnymi

- szczotkowanie zębów/ nitkowanie przestrzeni międzyzębowych 20 – 68%**
- stosowanie wykałaczek 20 – 40%**
- irygacje domowe 7 – 50%**
- żucie (pokarmów) 7 – 51%**

Bakteriemia po zabiegach stomatologicznych

Wiele badań wskazuje na krótki, do 10 minut, czas przejściowej bakteriemii po zabiegach stomatologicznych (usunięcie zęba)

Jednak są przypadki, w których może trwać od 30 do 60 minut

Bakteriemia po zabiegach stomatologicznych

Nie ma istotnych różnic w częstości, rodzaju i czasie trwania bakteriemii, spowodowanej zabiegami stomatologicznymi i codziennymi czynnościami higienizacyjnymi.

Bakteriemia po zabiegach stomatologicznych

Dobra higiena i systematyczne leczenie schorzeń jamy ustnej mają wpływ na **zmniejszenie** częstości **bakteriemii** po codziennych czynnościach higienizacyjnych.

Natomiast u pacjentów ze **złą higieną**, ilość bakterii w krwioobiegu przed usunięciem zęba może być **porównywana z ilością bakterii** po zabiegu.

Profilaktyka IZW

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia bakteriemii, zaleca się:

- **poprawne stosowanie metod i środków służących utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej**
- **przeprowadzanie regularnych, okresowych kontroli stomatologicznych, usuwanie złogów nazębnych**
- **kontrolę adaptacji użytkowanych uzupełnień protetycznych**
- **wczesną eliminację wszystkich istniejących zębopochodnych ognisk zakażenia**

Profilaktyka IZW

Obecne wytyczne skupiają się na znalezieniu odpowiedzi na następujące pytania:

- **które choroby serca szczególnie predysponują do rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza**
- **które schorzenia wiążą się z największym ryzykiem niekorzystnego przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza**
- **na którym z powyższych czynników powinna opierać się decyzja co do profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza**

Prawdopodobieństwo rozwoju IZW

USA (brak polskich danych)

1 / 14 mln zabiegów stomatologicznych

Stany kardiologiczne zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju IZW

Pacjenci z chorobami serca

- wypadanie płatków zastawki mitralnej 1 / 1,1 mln zabiegów stomatologicznych
- wrodzona choroba serca 1 / 475 000 zabiegów
- choroby serca pochodzenia reumatycznego
1 / 142 000 zabiegów
- obecność sztucznej zastawki serca 1 / 114 000 zabiegów
- przebyty IZW 1 / 95 000 zabiegów

Choroby serca oraz inne czynniki, które wpływają na podwyższenie ryzyka rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza u pacjentów, u których z tych powodów profilaktyka przeciw bakteryjna IZW jest wskazana

- **protezy zastawkowe**
- **materiał sztuczny użyty w operacjach serca**
- **przebyte zapalenie wsierdza**
- **wrodzone wady serca**
 - **nieoperowane siniczne wady serca**
 - **operowane wrodzone wady serca z użyciem materiału sztucznego do 6 miesięcy po zabiegu**
- **operowane wrodzone wady serca, bez pełnej korekcji**
- **pacjenci po przeszczepie serca z wadą zastawkową**

Profilaktyka IZW

Autorzy wytycznych zalecają, aby **profilaktyka IZW** w zabiegach stomatologicznych była stosowana u wyżej wymienionych pacjentów podczas pierwszych **sześciu miesięcy** po zabiegu.

U tych chorych rozwój nabłonka na powierzchni wszczepionego materiału powinien dokonać się do 6 miesięcy po operacji.

Profilaktyka IZW

Autorzy wytycznych nie zalecają profilaktyki antybiotykowej podczas zabiegów stomatologicznych powyżej 6 miesięcy od zabiegu, jeżeli zabieg zakończył się 100% wyleczeniem schorzenia.

Profilaktyka IZW

Antybiotyk powinien być podany w pojedynczej dawce, 30 do 60 minut przed planowanym zabiegiem stomatologicznym.

Alternatywą w szczególnych sytuacjach, jest podanie antybiotyku do 2 godzin po zabiegu.

Profilaktyka IZW

Terapia antybiotykowa powinna być wdrożona u **wszystkich pacjentów** wysokiego ryzyka IZW

podczas zabiegów stomatologicznych, obejmujących przyzębie brzeżne, przyzębie wierzchołkowe oraz w przypadku zabiegów

obejmujących przerwanie ciągłości błony śluzowej jamy ustnej.

Odnosi się to również do biopsji, usunięcia szwów czy pierścieni ortodontycznych.

Profilaktyka IZW

- ekstrakcja zęba
- chirurgia periodontologiczna
- usunięcie kamienia nazębnego
- profesjonalne usunięcie płytki nazębnej do
- stosowanie koferdamu

Profilaktyka IZW

Profilaktyki antybiotykowej **nie zaleca** się podczas:

- rutynowego znieczulenia miejscowego, podawanego w obszarze błony śluzowej nie objętym zapaleniem
- wykonywaniu zdjęć rtg
- osadzaniu stałych uzupełnień protetycznych
- pozycjonowaniu zamków ortodontycznych aparatów stałych
- przy usuwaniu zębów mlecznych ze znaczną resorpcją korzeni
- urazów czerwieni wargowej i śluzówki jamy ustnej.

Profilaktyka IZW

W porównaniu z poprzednimi wytycznymi AHA zdecydowanie mniej pacjentów powinno być objętych profilaktyką, gdyż stosowanie antybiotyków jest obarczone ryzykiem działań niepożądanych oraz wytworzeniem się szczepów bakterii opornych.

Profilaktyka IZW

W szczególnych przypadkach, gdy zachodzi podejrzenie czynnego procesu IZW podczas zabiegu stomatologicznego (podwyższona temperatura lub inne objawy ogólnoustrojowe)

lub gdy IZW zostało już wcześniej potwierdzone należy zastosować **antybiotykoterapię celowaną**, opartą na wykonanym posiewie z krwi.

Profilaktyka IZW

Amoksycylina jest antybiotykiem z wyboru w terapii doustnej, ponieważ jest ona dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i zapewnia wysoką i stale utrzymującą się koncentrację w osoczu krwi

Doustnie Amoksycylina

dorośli **2g**

dzieci **50mg/kg**

Profilaktyka IZW

U pacjentów **uczulonych** na ampicylinę i amoksycylinę zaleca się stosowanie **cefaleksyny** lub innych doustnych **cefalosporyn I generacji, klindamycyny, azytromycyny lub klarytromycyny.**

Żadne badania nie wykazały większej skuteczności jednej generacji cefalosporyny nad inną w zapobieganiu IZW

Profilaktyka IZW

Inne drogi podania leku

Amoksycylina

dorośli 2 g im lub iv

dzieci 50 mg/kg im lub iv

Ceftazolin

dorośli 1 g im lub iv

dzieci 50 mg/kg im lub iv

Ceftriakson

dorośli 1 g im lub iv

dzieci 50 mg/kg im lub iv

Profilaktyka IZW

Uczulenia na penicylinę lub aminopenicylinę doustną

Cefaleksyna

dorośli 2 g, dzieci 50 mg/kg

Klindamycyna

dorośli 600 mg, dzieci 20 mg/kg

Azytromycyna

dorośli 500 mg, dzieci 15 mg/kg

Klarytromycyna

dorośli 500 mg, dzieci 15 mg/kg

Profilaktyka IZW

Uczulenia na penicylinę lub aminopenicylinę i brak możliwości podania doustnego

Cefazolina

dorośli 1 g im lub iv, dzieci 50 mg/kg im lub iv

Ceftriakson

dorośli 1 g im lub iv, dzieci 50 mg/kg im lub iv

Klindamycyna

dorośli 600 mg im lub iv, dzieci 20mg/kg im lub iv

Profilaktyka IZW

Sytuacje szczególne

Jeżeli pacjent otrzymuje w danym momencie antybiotyk, który również jest rekomendowany w wytycznych profilaktyki IZW, lepiej (przed zabiegiem stomatologicznym) jest **wybrać antybiotyk z innej grupy**, niż zwiększać dawkę aktualnie stosowanego.

Jeżeli jest to możliwe, **zaleca się opóźnienie zabiegu** stomatologicznego przynajmniej **o 10 dni** po ukończeniu antybiotykoterapii, co pozwoli na odtworzenie fizjologicznej flory jamy ustnej i przewodu pokarmowego.

Profilaktyka IZW

Leczenie stomatologiczne powinno zostać zakończone przed planowanym leczeniem chirurgicznym wad zastawkowych lub wrodzonych wad serca.

Rekomendacje American Academy of Orthopaedic Surgeons

Profilaktyka jeśli

Implantowano protezę stawu w ciągu ostatnich dwóch lat i u chorego stwierdza się:

- Upośledzenie czynności układu odpornościowego **LUB**
- Cukrzycę typu 1 **LUB**
- W przeszłości doszło do infekcji protezy **LUB**
- Występuje niedożywienie **LUB**
- Hemofilia

Antybiotykooporność

Antybiotyki jedynymi lekami, które niewłaściwie zastosowane u jednego pacjenta mogą wpłynąć na skuteczność terapii u innych pacjentów

**Wg WHO antybiotykooporność jest jednym z trzech podstawowych zagrożeń dla zdrowia ludzi, ponieważ
“All microorganisms are resistant to some antibiotics and some microorganisms are resistant to all antibiotics”**

Antybiotykooporność

Oporność mikrobiologiczna

Posiadanie jakiegokolwiek mechanizmu przeciwstawiającego się działaniu leku, który pozwala mikroorganizmowi przeżyć w wyższych stężeniach leku niż w przypadku tych samych lub pokrewnych mikroorganizmów pozbawionych tego mechanizmu.

Antybiotykooporność

Oporność farmakologiczna

Zdolność mikroorganizmu do przeżycia w stężeniach leku wyższych niż osiągalne w organizmie pacjenta podczas leczenia.

Czasem wyróżnia się kategorię *średniej wrażliwości*, czyli zdolności mikroorganizmu do przeżycia w takich stężeniach leku, które są wyższe niż osiągalne typowo, ale mogą być przekroczone w niektórych przypadkach (np. po podaniu zwiększonej dawki lub w niektórych miejscach w organizmie, jak np. w układzie moczowym).

Antybiotykooporność

Oporność kliniczna

Brak skuteczności leczniczej danego leku pomimo braku oporności farmakologicznej (a nawet mikrobiologicznej) u danego mikroorganizmu. Może ona wynikać np. z osobniczej zdolności pacjenta do rozkładu leku w większym stopniu niż przeciętna w populacji, braku penetracji do miejsca zakażenia, stosowania innych leków, które niekorzystnie wpływają na działanie antybiotyku itd

Antybiotykooporność

Oporność naturalna

Oporność determinowana przez zaprogramowaną genetycznie strukturę bakterii. Może być ona związana z brakiem receptora dla antybiotyku, ze zbyt niskiego powinowactwa, ze względu na nieprzepuszczalną ścianę komórkową czy z powodu wytwarzaniu enzymów.

Wiele szczepów gronkowca wytwarza penicylinazy i jest to niezależne od stosowanych antybiotyków; oporność istniała przed wprowadzeniem penicyliny

Antybiotykooporność

Przyczyny selekcji szczepów opornych

Zbyt częste stosowanie antybiotyków.

Zbyt mała dawki antybiotyku

Zbyt krótki okres terapii

Częste stosowanie środków dezynfekcyjnych

Masowe stosowanie w weterynarii –

Antybiotykooporność

Trzy główne typy

- **chromosomalna**
 - spontaniczne mutacje
 - nie są podstawowym typem oporności
 - rzadko prowadzą do całkowitej oporności
- **plazmidowa (conjugation)**
 - bardzo ważna z klinicznego punktu widzenia
 - dotyczy głównie drobnoustrojów Gram (-)
 - odpowiada za oporność na wiele antybiotyków
 - Łatwo przenoszona z komórki na komórkę
- **transpozonowa (transdukcja i transformacja)**
 - ważna klinicznie dla bakterii Gram (+)

Antybiotykooporność

Plazmid

Cząsteczka DNA występująca w komórce poza chromosomem i zdolna do autonomicznej replikacji.

Antybiotykooporność

Transpozon

Sekwencja DNA, która może przemieszczać się na inną pozycję w genomie tej samej komórki w wyniku procesu zwanego transpozycją.

DROBNOUSTROJE „ALARMOWE”

**Gronkowiec złocisty (Staphylococcus aureus)
oporny na metycylinę (MRSA)**

**Z definicji niewrażliwy na wszystkie
antybiotyki beta-laktamowe, a więc
penicyliny, cefalosporyny, preparaty
skojarzone z inhibitorami, monobaktamy i
karbapenemy**

Wykaz drobnoustrojów alarmowych objętych systemem rejestracji:

- 1) gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) niewrażliwy na metycylinę (**MRSA**) lub glikopeptydy (**VRSA**);
- 2) paciorkowiec ropotwórczy (*Streptococcus pyogenes*);
- 3) enterokoki (*Enterococcus spp.*) niewrażliwe na glikopeptydy (**VRE**);
- 4) pałeczki Gram-ujemne (*Enterobacteriaceae*) wytwarzające beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (**ESBL**) lub karbapenemazy (**MBL**);
- 5) pałeczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*);
- 6) pałeczki niefermentujące z gatunku *Acinetobacter spp.*;
- 7) laseczka beztlenowa z gatunku *Clostridium difficile*;
- 8) pałeczki jelitowe z gatunków *Salmonella spp.* i *Shigella spp.*;
- 9) maczugowiec błonicy (*Corynebacterium diphtheriae*);
- 10) pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis*);
- 11) dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*);
- 12) prątki chorobotwórcze (*Mycobacterium spp.*)
- 13) wirusy: ospy wietrznej (VZV), odry, grypy, rotawirusy, RSV, zapalenia wątroby typu B (HBV), zapalenia wątroby typu C (HCV), nabytego niedoboru odporności u ludzi (HIV);
- 14) inne biologiczne czynniki chorobotwórcze wytypowane przez kierownika zakładu lub przez ośrodki referencyjne w kraju lub zagranicą w zależności od bieżącej sytuacji epidemiologicznej.

Skuteczność antybiotykoterapii

Skuteczność terapii przeciwbakteryjnej zależy od stężenia antybiotyku w miejscu podania.

Kiedy możliwości układu immunologicznego gospodarza są nienaruszone, można podać antybiotyk bakteriostatyczny / bakteriobójczy, natomiast jeśli są osłabione konieczna jest terapia antybiotykiem bakteriobójczym

Zapalenie dziąseł

LECZENIE:

- ✓ właściwa higiena jamy ustnej
- ✓ płukanki przeciwbakteryjne
- ✓ *scaling* (profesjonalne usuwanie złogów nazębny)
- ✓ odstawienie leków powodujących przerost dziąseł
- ✓ płukanie solą fizjologiczną, 1,5% wodą utlenioną lub 0,12% chlorheksydyną
- ✓ w ciężkim zakażeniu koniecznie antybiotyki

**penicylina VK 500mg doustnie co 6 godzin przez 10 dni
(lub do 3 dni od ustąpienia wszystkich objawów zapalenia)**

W Polsce amoksycylina lub doksycyklina

- ✓ ropnie wymagają nacięcia i drenaży

Zapalenie przyzębia

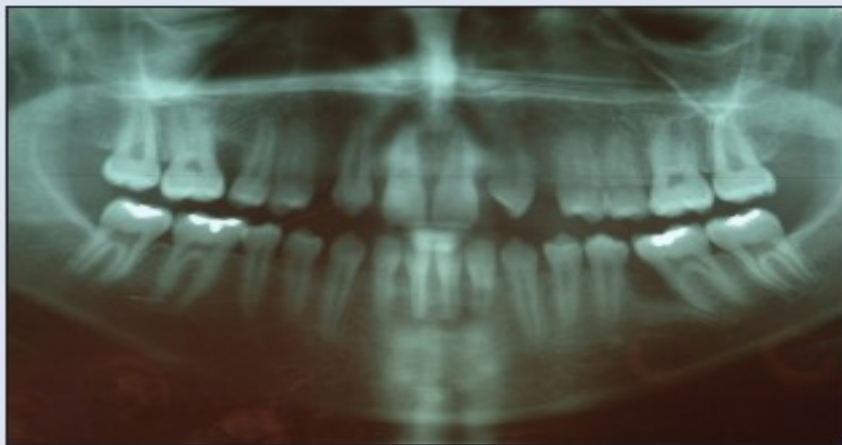


Figure 2a: Panoramic radiograph showing localized aggressive periodontitis in a 13-year-old patient.



Figure 2b: Localized deep probing on the same patient reveals little plaque or calculus.

Etiologia: infekcja wielobakteryjna,
Aggregatibacter

actinomycetemcomitans,

Porphyromonas gingivalis, Tannerella

forsythia, Treponema denticola,

Fusobacterium nucleatum, Prevotella

intermedia, Prevotella nigrescens,

Campylobacter rectus, Eikenella

corrodens, Peptostreptococcus

micros, Bacteroides Forsythu,

Treponema denticola,

Table 1 Frequently prescribed antibiotic therapies for the treatment of aggressive and refractory periodontitis

Antibiotic	Dosage (adult) ^a
Metronidazole	500 mg t.i.d. for 8 days
Doxycycline or minocycline	100–200 mg q.d. for 21 days
Clindamycine	300 mg t.i.d. for 8 days
Ciprofloxacin	500 mg b.i.d. for 8 days
Metronidazole + amoxicillin	250 mg t.i.d. for 8 days (each)
Metronidazole + ciprofloxacin	500 mg b.i.d. for 8 days (each)

Zapalenie przyzębia

Specyficzna terapia zalecana jest w przypadku:

- ✓ ciężkie i przetrwałe zapalenie przyzębia u dorosłych, o wczesnym początku, głębokość kieszonek powyżej od około 4mm
- ✓ ostre lub szybko postępujące parodontopatie
- ✓ ciężkie zapalenie przyzębia w przebiegu chorób układowych (cukrzyca, HIV), wykrycie wczesnych oznak choroby u pacjentów z grupy ryzyka
- ✓ zapalenie przyzębia przebiegające z gorączką i/lub powiększeniem węzłów chłonnych
- ✓ martwiczo-wrzodziejące zapalenie dziąseł
- ✓ zabezpieczenie zębów i implantów (wzmocnienia protetyczne)
- ✓ w celu wzmocnienia motywacji pacjentów

Zakażenia zębopochodne

Ropień okołowierzchołkowy

Zapalenie tkanki łącznej

Zakrzepowe zapalenie zatoki jamistej

Angina Ludwiga

Zapalenie okołokoronowe

Ropień przyzębny

Zakażone torbiele

Zapalenie zatok

Alergia

Niedrożność przewodów ślinianek

Zapalenie gruczołów ślinowych

Zakażenie okołomigdałkowe

Ostre martwiczowo-wrzodziejące zapalenie dziąseł

Syn. Angina Vincenta, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej

LECZENIE:

- ✓ usunięcie złogów za pomocą ręcznego skalera
- ✓ miękka szczoteczka
- ✓ pierwsze dni płukanie ciepłą solą fizjologiczną w odstępach godzinnych lub 2 razy dziennie
- ✓ chirurgiczne opracowanie

penicylina VK 500mg

erytromycyna 250mg

tetracyklina 250mg doustnie co 6 godzin

do 72 godzin po ustąpieniu objawów

Zapalenie miazgi

LECZENIE:

- ✓ dokładny skaling i wygładzenie powierzchni korzeni (usunięcie zainfekowanego cementu)
- ✓ skrupulatna higiena jamy ustnej

tetracyklina 250mg doustnie przez 10 dni

Do kieszonek przyzębia można wprowadzić:

- włókna tetracyklinowe
- żel z doksycyliną
- listki chlorheksydynowe (*Perio chips*)

Angina Ludwiga

Syn. zakażenie przestrzeni podżuchwowej

Gwałtownie rozprzestrzeniający się, obustronny, twardy stan zapalny tkanek miękkich okolicy nadgnykowej, dna jamy ustnej oraz przestrzeni podjęzykowej i podżuchwowej bez ropnia

Źródło: zmiany zapalne odzębowe, szczególnie 2 i 3 zęba trzonowego

LECZENIE:

- ✓ utrzymanie drożności dróg oddechowych
- ✓ nacięcie i drenaż między mięśniami brodawkowo-gnykowymi
- ✓ antybiotyk wobec bakterii tlenowych i beztlenowych (np. klindamycyna, ampicylina z sulbaktamem, wysokie dawki penicylin)

Zakrzepowe zapalenie zatoki jamistej

Syn. septyczny zakrzep zatoki jamistej:

Źródło: czyraki nosa (50%), zapalenia zatoki klinowej lub komórek sitowych (30%), infekcji zębów (10%)

Patogeny: *Staphylococcus aureus* (10%) i *Streptococcus sp.*, bakterie beztlenowe,

Powikłania: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ropień mózgu, udar, ślepota i niedoczynność przysadki

Śmiertelność 30%

LECZENIE:

- ✓ duże dawki antybiotyków
 - naftacylina lub oksalicylina (1-2g co 4-6 godzin)
 - + cefalosporyna III generacji (ceftriakson 1g co 12 godzin)
 - + metronidazol (500mg co 8 godzin)
- ✓ drugi rzut - deksametazon, antykoagulanty (?)

Pooperacyjne zakażenia głowy i szyi

Etiologia: (w 90% zakażenia mieszane)

Peptostreptococcus sp., *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus aureus*,
Streptococcus gr A, *Moraxella catarrhalis*, pałeczki Gram (-) z rodziny
Enterobacteriaceae

Leczenie:

- ✓ penicylina/inhibitor + aminoglikozyd
- ✓ lub ceftriakson/ cefotaksym + metronidazol
- ✓ lub klindamycyna + aminoglikozyd
- ✓ lub metronidazol + aminoglikozyd
- ✓ lub karbepenem

Kandydoza jamy ustnej

Czynniki predysponujące:

HIV, kortykosteroidy (ogólnoustrojowe, wziewne), białaczka (neutropenia), cukrzyca, doustne antybiotyki przeciwbakteryjne, leki psychotropowe

Uwaga: U zdrowych osób należy oznaczyć glikemie oraz w kierunku HIV

Leczenie:

- ✓ Nystatyna (tabletki do ssania – 5 razy na dobę)
- ✓ Nystatyna w postaci zawiesiny do jamy ustnej (100000j.m./ml, 4-5 razy/dobę)
- ✓ Kotrimoksazol – 10mg saszetki, powoli rozpuszczać w jamie ustnej, 4-5 razy/dobę
- ✓ Ketokonazol – 0,2g (1-2 tabletki/dobę)
- ✓ Flukonazol – 0,1g (1 tabletka/dobę) Czas leczenia 7-14 dni

Antybiotyki w chirurgii ran

Lokalizacja rany	Profilaktyka	Leczenie
Tkanki miękkie, stawy, kości, ręce	kloksacylina	kloksacylina, penicylina + metronidazol
Głowa, szyja, klatka piersiowa	amoksycylina+metronidazol amoksycylina/klawulanian	amoksycylina/klawulanian piperacylina/tazobaktam cefalosporyna /metronidazol, karbapenem
Rany kątane (przez człowieka)	kloksacylina+metronidazol	identycznie
Rany kątane (przez zwierzę)	Cefalosporyna+metronidazol	identycznie

Wybór właściwego antybiotyku w momencie interwencji chirurgicznej wpływa na zmniejszenie powikłań septycznych, gdyż antybiotyk jest bardziej aktywny wobec mnożących się bakterii, natomiast względnie nieskuteczny w okresie, gdy powstają ropnie

Antybiotyki w ciąży

- ☉ **Kategoria B:** wszystkie penicyliny, penicyliny z inhibitorem, wszystkie cefalosporyny, meropenem, makrolidy, daptomycyna, klindamycyna, nitrofurantoina, metronidazol, amfoterycyna B, nystatyna, terbinafina, fosfomycyna
- ☉ **Kategoria C:** fluorochinolony, imipenem, kolistyna, klarytromycyna, kwas fusydowy, linezolid, chloramfenikol, tynidazol, kotrimoksazol (przeciwwskazany przed 12 i po 28 tygodniu ciąży)
- ☉ **Kategoria D:** tetracykliny, aminoglikozydy, tygecyklina, worykonazol

Kotrimoksazol, nitrofurantoina, tetracykliny, leki przeciwgrzybicze (worykonazol), ryfampicyna, chloramfenikol – leki przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży

Antybiotyki w ciąży

- ⦿ **doksycyklina** – żółte zabarwienie zębów, niekorzystny wpływ na tworzenie zawiązków zębów i kości, działanie hepatotoksyczne
- ⦿ **aminoglikozydy** – uszkodzenie ucha wewnętrznego płodu. W przypadku wskazań podać gentamycynę.
- ⦿ **sulfonamidy** – przeciwwskazane bezwzględnie w 2 ostatnich tygodniach ciąży → wyparcie bilirubiny z połączeń z albuminami → nasilają żółtaczkę fizjologiczną i zwiększają ryzyko encefalopatii u noworodka
- ⦿ **nitrofurantoina** – anemię hemolityczną noworodka ze względu na niedojrzałość układu enzymatycznego