שימוש מושכל באנטיביוטיקה בזיהומים דנטליים

ד"ר מ. אשכנזי*,
פרופ' ש. אשכנזי**

* המחלקה לרפואת־שיניים לילדים, בית־הספר לרפואת־שיניים ע"ש מוריס וגבריאלה גולדשלגר, אוניברסיטת תל־אביב.
** מחלקת ילדים א, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח־תקווה ובית־הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל־אביב.

תכשירים אנטיביוטיים מהווים את קבוצת התרופות הניתנת בשכיחות הגבוהה ביותר ברפואת־שיניים לאחר תכשירים לאלחוש מקומי. השימוש הקליני באנטיביוטיקה החל בשנת 1941, כאשר הווארד פלורי הצליח לנקות את הפניצילין ולטפל בו לראשונה בחולה. מאז צעדה הרפואה כברת דרך ארוכה. פותחו תכשירים רבים מאוד של אנטיביוטיקה שעיכבו את התפתחות החיידקים בדרכים רבות ושונות; אלה נתנו בידי הרופאים את היכולת לטפל ביעילות רבה בזיהומים חיידקיים, תוך הקטנה משמעותית בתמותה ובתחלואה הכרוכים בהם (1). עם השנים והשימוש המוגבר באנטיביוטיקה, החיידקים פיתחו עמידות מתגברת לתכשירים האנטיביוטיים עם מיגוון מנגנוני עמידות. לאחרונה אף בודדו זנים קליניים של חיידקים העמידים כמעט לכל התכשירים האנטיביוטיים וזה העלה חשש שהגענו לסוף עידן האנטיביוטיקה (2, 3). אי לכך, שימוש מושכל באנטיביוטיקה חשוב הן על מנת להשיג תוצאה מירבית בעת הטיפול והן על מנת למנוע התפתחות עמידות של החיידקים לסוגים שונים של תכשירים אנטיביוטיים הנמצאים כיום בשימוש (1).

העיקרון של פעילות תכשירי האנטיביוטיקה השונים

הסוגים השונים של התכשירים האנטיביוטיים נועדו לתקוף אתרים שונים של החיידק וכך לגרום למותו, או למנוע את התרבותו. ניתן לחלק את סוגי האנטיביוטיקה לפי אתרי הפעולה שלהם (טבלה 1). להלן יפורטו תכונות של תכשירים אנטיביוטיים שהם בעלי חשיבות בטיפול בזיהומים דנטליים (4). המינונים ואופן השימוש בתכשירים הללו מפורטים בטבלה 2.

הפרעה בבניית דופן החיידק

1. פניצילינים

תכשירים מקבוצת הפניצילינים הם החשובים ביותר ברפואת־שיניים והשכיחים בשימוש הואיל ורוב המחוללים הגורמים לזיהומים דנטליים רגישים להם. קיימים עשרות תכשירים אנטיביוטיים מקבוצת הפניצילינים; למען הנוחות נחלק אותם לחמש קבוצות, כאשר כל קבוצה דומה מבחינת ספקטרום אנטימיקרוביאלי, אך מכילה מספר תכשירים, לרוב בעלי תכונות פרמקוקינטיות שונות.

1א. פניצילין G, רפאפן ובנזטין פניצילין

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריצידית.

<u>טווח פעולה:</u> פניצילין G, אב־טיפוס של קבוצת הפניצילינים, פעיל נגד:

קוקים גרם חיוביים (לדוגמה: סטרפטוקוקים, פניאומוקוקים), **מתגים גרם חיוביים** (לדוגמה: ליסטריה, corynebacteria), **קוקים גרם שליליים** (מניננוקוקים), **חיידקים אנאירוביים**, בעיקר קוקים, כגון פפטוסטרפטוקוקים וכן מרבית זני הבקטרואידס והפוזובקטריה (אלה שאינם מייצרים בטא לקטאמז) וספירוכטות, כגון לפטוספירה וטרפונמה.

<u>תופעות לוואי:</u> בריכוזים גבוהים ניתן לקבל שלשול, אנמיה המוליטית, אנצפליטיס ונפריטיס.

<u>חסרונות הפניצילין G:</u>

תכשיר זה, אב־הטיפוס לקבוצת הפניצילינים, רגיש לחומציות הקיבה ולכן ניתן פראנטרלית בלבד. לכן פותח פניצילין VK (רפאפן) שהוא בעל אותו טווח אנטימיקרוביאלי, אולם ניתן פומית. זמן מחצית החיים הוא קצר, כשעה אחת. התכשיר בנזטין פניצילין הוכן כך שבמתן תוך־שרירי שלו תהיה הפעילות למשך

4-3 שבועות! הוא נועד בעיקר להגברת ההיענות בחולים הזקוקים לטיפול קבוע בפניצילין, כגון טיפול מונע לדלקת מיפרקים שיגרונית.
חיסרון נוסף הוא אלרגיה לקבוצת הפניצילים - לרוב משותפת לכלל הקבוצה - היכולה להיות חמורה עד כדי אנפילקסיס.
מבחינת ספקטרום אנטימיקרוביאלי, פניצילין G, וכמוהו רפאפן ובנזטין פניצילין, אינם פעילים כיום נגד מרבית (95%) זני סטפילוקוקוס אאורוס המייצרים את האנזים β לקטמאז, אשר מפרק את טבעת הפניצילין. כמו כן אין הם פועלים על מתגים גרם שליליים הואיל והפניצילין אינו מסוגל לחדור את הממברנה של חיידקים אלה.
קבוצות הפניצילין שלהלן באות להתגבר על "בעיה" מסוימת בעמידות חיידקים שונים לפניצילין G, כלומר להגדיל את הספקטרום האנטימיקרוביאלי לקבוצות חיידקים מוגדרות.

ב1. אמינופניצילינים (אמוקסיצילין, אמפיצילין)

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריצידית.

<u>טווח פעולה:</u> קבוצה זו פעילה גם על מתגים גרם שליליים, כגון: Haemophilus influenzae, Escherichia coli וחלק מזני הפרוטיאוס, סלמונלה ושיגלה. אולם יש לזכור כי חיידקים אלו אינם מעורבים בדרך-כלל בזיהומים דנטליים.

<u>יתרונות:</u> לאמינופניצילינים מספר יתרונות על פני הפניצילין G והרפאפן. הם חודרים טוב יותר דרך הממברנה של התא ונספגים טוב יותר, מופרשים לאט ולכן נמצאים זמן ממושך בריכוז גבוה בפלסמה. בנוסף, סירופים שלהם, ובפרט של אמוקסיצילין, טעימים יותר מתרחיף הרפאפן, שהוא בעל טעם מר. לכן, יש המעדיפים אותו על פני הרפאפן, במיוחד בילדים, על מנת להגדיל את ההיענות ללקיחת התרופה, למרות שהכיסוי הטוב יותר של האמוקסיצילין לחיידקים גרם שליליים אינו בעל חשיבות רבה בזיהומים בחלל הפה. בנוסף לכך, אמוקסיצילין נספג היטב גם עם המזון, בניגוד לרפאפן.

<u>חסרונות:</u> אינם יעילים כנגד חיידקים גרם שליליים או גרם חיוביים (סטפילוקוקוס) המפרישים את האנזים β לקטמאז. זמן מחצית חיים של האמינופניצילינים דומה לפניצילין.

ב1. פניצילין סמי-סינתטי העמיד ל-β לקטמאז (אורבנין)

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריצידית.

<u>טווח פעולה:</u> תכשירים אלה נועדו לפעול גם נגד סטפילוקוקוס אאורוס, המפרישים לרוב את האנזים β לקטמאז. אינם פעילים נגד חיידקים גרם שליליים, עקב אי יכולת לעבור את ממברנת התא.
בקבוצה זו נכללים מספר תכשירים שהם, כמובן, בעלי ספקטרום אנטימיקרוביאלי זהה. הנפוץ בשימוש הוא אורבנין, קלוקסצילין בשמו הגנרי, הניתן פומית ולווריד. התכשיר הראשון בקבוצה זו, מתיצילין, אינו בשימוש עוד עקב תופעות לוואי (בעיקר נפריטיס אינטרסטיציאלית), אך לעיתים קרובות הוא משמש עדיין כנציג הקבוצה והרגישות במעבדה מדווחת על שמו. חיידק הרגיש למתיצילין יהיה רגיש לכל התכשירים בקבוצה זו.

ד1. שילובים של פניצילין

החשוב בקבוצה זו הוא האוגמנטין, בו קיים שילוב של אמינופניצילין (אמוקסיצילין) וחומצה קלוולנית, המעכבת את פעילות האנזים β לקטמאז. באופן זה התכשיר פעיל יותר נגד מתגים גרם שליליים וכן נגד סטפילוקוקוס אאוריאוס ואחרים המפרישים β לקטמאז. קיימים שילובים נוספים הניתנים פראנטרלית בלבד, כגון tazocin, unasyn.

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריצידית.

ישנם מספר הרכבים של אוגמנטין, שבהם היחס מוקסיפן וחומצה קלוולנית שונה.
I. יחס של 4:1 ניתן שלוש פעמים ביום במינון יומי של 40 מ"ג לק"ג ליום. זהו תכשיר האוגמנטין המקורי.
II. אוגמנטין BID - יחס של 7:1, שפותח בשל העמידות החלקית של הפניאומוקוק לפניצילין ולמוקסיפן, הואיל והיה צורך להעלות את מינון המוקסיפן ללא יכולת להעלות את מרכיב החומצה הקלוולינית מעבר לכמות של 10 מ"ג/ק"ג/יום. תכשיר זה ניתן פעמיים ביום במינון של 45 מ"ג/ק"ג/יום.
III. אוגמנטין ES - אושר על-ידי מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA), אך עדיין (מאי 2004) לא אושר בישראל. היחס בתכשיר זה הוא 17:1 והוא ניתן

במינון של 90 מ"ג/ק"ג/יום, בשתי מנות ליום.
תופעות הלוואי השכיחות במתן אוגמנטין כוללות בעיקר תופעות בלתי רצויות במערכת העיכול. ב-5% מהחולים עלול להתפתח שלשול וב-3% מהחולים עלולה להתפתח בחילה.

1ה. פניצילינים הפעילים נגד פסיאודומונס

זוהי קבוצת הפניצילינים שטווח פעילותם נגד חיידקים גרם שליליים הורחב, עד כדי פעילות נגד חיידק הפסיאודומונס. היא הקבוצה היחידה הפעילה נגד חיידק זה וניתנת רק בהזרקה לווריד; לכן אין היא רלוונטית לרוב לטיפול בקהילה. נציגה הראשון של הקבוצה היה קרבניצילין (פיופן), אך כיום קיימים תכשירים מספר, כגון פיפרצילין, טיקרצילין ועוד.

2. צפלוספורינים

קבוצת תכשירים אנטיביוטיים בעלי מבנה הדומה לפניצילין, עם הרחבת הפעילות האנטיבקטריאלית.
אופי הפעילות: בקטריצידית.
טווח פעולה: טווח רחב יותר מפניצילין, הכולל גם מתגים גרם שליליים (כגון: E coli, Proteus, Klebsiella), ועמידות אינטרינזית נגד האנזים β לקטמאז ולכן פעילות נגד סטפילוקוקים. מכיוון שחיידקים אלה, מתגים גרם שליליים וסטפילוקוקים, אינם מהווים שחקנים חשובים בזיהומים דנטליים, השימוש בצפלוספורינים לזיהומים דנטליים אינו מומלץ והוא קרוב לוודאי בשימוש יתר ניכר.
גם בקבוצת הצפלוספורינים קיימים עשרות תכשירים אנטיביוטיים. מקובל לחלקם לקבוצות על-פי דורות, דהיינו: דור ראשון (לדוגמה צפלותין, צפלקסין), דור שני (צפורוקסים), דור שלישי (צפטריאקסון, צפוטקסים, צפיקסים) ודור רביעי (צפיפים). ככלל, עם ההתקדמות בדורות יורדת במעט הפעילות נגד חיידקים גרם חיוביים ומתרחבת הפעילות נגד חיידקים גרם שליליים.
חסרונות: ב-5%-15% מהמתרפאים האלרגים לפניצילין יש אלרגיה גם לצפלוספורינים.
תופעות הלוואי כוללות המוליזה, פגיעה בכליה, גרד, חום, הפרעות גסטרואינטסטינליות, דיכוי מוח העצם ובעיקר נאוטרופניה. מחירם יקר יחסית לפניצילין.

3. גליקופפטידים (וונקומיצין)

אופי הפעילות: בקטריצידית.
טווח פעולה: יעיל כנגד החיידקים הגרם חיוביים, כולל אלה העמידים לפניצילינים ולצפלוספורינים. ניתן בעיקר לחולים עם זיהום של חיידקים גרם חיוביים עמידים, אשר לא מגיבים לפניצילינים, או בחולים אלרגים אליהם.
יתרונות: עמידות אינה שכיחה.
חסרונות: לא חודר ממברנה של חיידקים גרם שליליים, ניתן דרך הווריד בלבד וכרוך בתופעות לוואי משמעותיות.

הפרעה ביצירת החלבון של החיידק

1. מקרולידים

אריתרומיצין הינו אב-טיפוס של הקבוצה. לאחרונה פותחו מקרולידים חדשים בעלי תכונות פרמקוקינטיות נוחות יותר וספקטרום אנטימיקרוביאלי רחב יותר. אלה יפורטו להלן.
אופי הפעילות: בקטריוסטטית.
טווח פעולה: יעיל בעיקר כנגד חיידקים גרם חיוביים.
חסרונות: אינו יעיל כנגד חיידקים אנאירובים כגון פוזובקטריה ובקטריואידס מלנינוגניקוס המעורבים בדרך-כלל בזיהומים ממקור דנטלי. לאחרונה קוקים גרם חיוביים פקולטטיביים פיתחו אף הם עמידות לאריתרומיצין. הואיל ואלו מחוללים שכיחים בזיהומים דנטליים וחיידקים מרכזיים רבים עמידים אליו, אריתרומיצין אינו מומלץ כתכשיר אנטיביוטי יחיד לטיפול בזיהומים ממקור אודונטוגני.
תופעות לוואי: הקאה, בחילה, שלשולים, כאבי בטן בילדים, פריחה, חום, צהבת, פלביטיס במתן תוך-ורידי והשפעה על המטבוליזם של תכשירים אחרים, כגון תיאופילין, טגרטול ועוד.
המקרולידים החדשים כוללים מספר תכשירים:
רוקסיטרומיצין (רוליד) הוא הראשון מהמקרולידים החדשים. טווח הפעילות זהה למעשה לזה של אריתרומיצין ויתרונו הוא בהפחתת שיעור תופעות הלוואי האבדומינליות ובמתן של שתי מנות ביום בלבד.
קלריתרומיצין (קלסיד) ניתן אף הוא פעמיים ביום בלבד, אולם תכשיר זה מרחיב גם את הפעילות נגד

חיידקים גרם שליליים ומיקרובקטריות לא טיפוסיות. הוא חודר לרקמות טוב יותר.

אזיטרומיצין (אזניל), שייך למעשה לקבוצת האזלידים, הדומה במבניה למקרולידים. לו יתרונות פרמקוקינטיים ומיקרוביאליים. תכשיר זה ניתן פעם ביום בלבד. יתירה מזו, עקב זמן מחצית החיים ברקמות הארוך במיוחד - 43 שעות - הוא מצטבר בהן ולכן בזיהומים מסוימים מספיק קורס טיפולי קצר של שלושה ימים, או אף מנה אחת בלבד. הוא חודר מצוין לרקמות ולתאים, כולל למקרופגים. מבחינת פעילות אנטימיקרוביאלית, הוא מרחיב מעט את הספקטרום בהשוואה לפניצילין לחיידקים גרם חיוביים וגרם שליליים.

2. קלינדמיצין

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריוסטטית.

<u>טווח פעולה:</u> בעל פעילות טובה מאוד נגד חיידקים גרם חיוביים, הן פקולטטיביים והן אנאירוביים כולל בקטריואידס מלנינוגניקוס וזני ה־Fusobacterium, Peptostreptococus, Actinobacillus actinomycetemc-omitance (Aa). פעיל גם נגד חיידקים המפרישים β לקטמאז ולכן עמידים לפניצילין ומשום כך הינו תכשיר יעיל לזיהומים דנטליים. קלינדמיצין פחות פעיל נגד אנאירוביים הגרם שליליים, אך אלה פחות חשובים בזיהומים דנטליים.

<u>יתרונות:</u> חודר היטב לתאים ולרקמות, כולל לעצם.

<u>תופעות לוואי:</u> 5%-20% שלשולים. במקרה של שלשולים יש חשש להחמרה עד להופעת pseudomembranous colitis, על התחלואה והתמותה הכרוכים בה. לכן יש להפסיק את התרופה עם הופעת שלשול. חשוב ליידע את המתרפא או את הוריו בקשר לכך. כמו כן חלק מהחולים מפתחים פריחה וצהבת.

3. טטראציקלינים

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריוסטטית.

<u>טווח פעולה:</u> פעילים נגד חיידקים גרם חיוביים וגרם שליליים, כולל סטרפטוקוקים, סטפילוקוקים, אנאירוביים פקולטטיבים ומתגים אירוביים גרם שליליים, אם כי לאחרונה מדווחת עמידות מתגברת לקבוצה זו.

<u>תופעות לוואי:</u> שלשול, מוניליאזיס ופגיעה בצבע ובמבנה שיניים המצויות בהתפתחות.

<u>הפרעה בשכפול ה־DNA של החיידק</u>

1. מטרונידזול

<u>אופי הפעילות:</u> בקטריצידית.

<u>טווח פעולה:</u> פעילות טובה מאוד נגד אנאירוביים גרם שליליים כגון זני בקטרואידס ופוזובקטריום, כנגד ספירוכטות וכן נגד פרזיטים כגון טריכומונס, גיארדיה ואמביאזיס.

<u>חסרונות:</u> פעילות מוגבלת ביותר נגד קוקים אנאירוביים (אקטינומיצס) וחיידקים גרם חיוביים פקולטטיביים, אשר חשובים ביותר בזיהומים דנטליים.

<u>תופעות לוואי:</u> 5%-10% מהחולים מפתחים בחילה, הקאה, או טעם מתכתי בפה לאחר לקיחת התרופה, לעתים רחוקות מתפתחים התכווצויות, חוסר שיווי משקל (אטקסיה) והפרעות נוירולוגיות אחרות.

<u>יתרונות:</u> ספיגה טובה וחדירה טובה לרקמות, נדירה אלרגיה.

עקרונות בקביעת תכיפות מתן האנטיביוטיקה

המגמה בשנים האחרונות היא להקטין את מספר המנות היומיות של תכשירים אנטיביוטיים פומיים, הניתנים לרוב מחוץ לבית־החולים, לכדי אחת או שתי מנות ליום. המטרה היא להגביר את היענות החולים לטיפול. מגמה זו בולטת בתכשירים אנטיביוטיים חדשים, אולם היא קיימת גם בהמלצות הטיפוליות לתכשירים אנטיביוטיים ותיקים (טבלה 2).

תכשירים כמו רפאפן, אוגמנטין ומוקסיפן, שבעבר ניתנו שלוש, או אף ארבע פעמים ביום, מומלצים היום בשתי מנות יומיות (5). גנטמיצין, הניתן פראנטרלית, ניתן בעבר בשלוש מנות יומיות וכיום העדויות מצביעות על הצורך במתן מנה יומית אחת בלבד (6). מה הסיבה להמלצות אלה? התשובה נעוצה בהבנה טובה יותר של פעילות האנטיביוטיקה (7).

בעבר, התבססו ההמלצות על הפרמקוקינטיקה, כלומר: ריכוז התכשיר האנטיביוטי בנוזלי הגוף ובפרט בסרום. ומכיוון שזמן מחצית החיים של הפניצילין הוא 60-90 דקות, הומלץ לתת אותו ארבע פעמים ביום. כיום אנו מתבססים יותר על הפרמקודינמיקה,

כלומר: הפעילות הביולוגית של האנטיביוטיקה - שהיא ביעור הזיהום החיידקי (7).

התברר שקיימים שני מודלים. האחד, המתייחס למשל לפניצילינים וצפלוספורינים, בו הפעילות מותנית בזמן שבו ריכוז התכשיר האנטיביוטי באתר הזיהום הוא מעל הריכוז המיקטי המעכב (MIC) לחיידק. כאשר הזמן הוא 40%-50% מהיממה - קיימת הצלחה אנטימיקרוביאלית. המודל האחר, המתייחס למשל לאמינוגלוקוזידים, בו הפעילות האנטיביוטית מותנית **בריכוז** המושג של התכשיר האנטיביוטי ועד כמה הוא גבוה מעל הריכוז המיקטי המעכב (השטח). לאור עקרונות פעילות אלה הובר שזמן מחצית החיים כשלעצמו אינו הגורם העיקרי וניתן לרווח את מספר המנות היומיות.

אפיון החיידקים המחוללים זיהומים ברפואת־שיניים

המקור של רוב החיידקים המחוללים זיהומים דנטליים הוא בפלורה הנורמלית של חלל הפה ומרבית הזיהומים הנם פולימיקרוביאלים. הפלורה הנורמלית בנויה משלוש קבוצות עיקריות של חיידקים:

- חיידקים אנאירוביים פקולטטיביים גרם חיוביים (Strep. mitis, Strep. Salivarious, corynebacterium, lactobacillus, Strep. sanguis, Strep. mutans).
- חיידקים אנאירוביים גרם חיוביים (peptostreptococcus, peptococcus, actinomyces, eubacterium, leptotrichia). חיידקים גרם שליליים פחות שכיחים בחלל הפה, אך ייתכנו אירוביים (כגון מורקסלה קטרליס) ואנארוביים כגון: veillonella, fusobacterium, prevotella, bacteroides.

מספר גורמים משפיעים על הרכב הפלורה הבקטריאלית בפה:

- מקום: כיס חניכיים, רובד חיידקים, רוק.
- גיל: עם הלידה התינוק נולד עם חלל פה סטרילי, אולם כבר בשעות הראשונות לאחר הלידה ניתן לבודד Strep. salivarious. לאחר־מכן מופיעים חיידקים נוספים, אך רק החל מגיל ההתבגרות ניתן לבודד בשכיחות גבוהה יותר חיידקים אנאירוביים כגון ה־Bacteroides melalinogenicus.

חלק מזני ה־Bacteroides melalinogenicus עמידים לפניצילין עקב הפרשת β לקטמאז.

- בקיעת שיניים.
- שימוש קודם באנטיביוטיקה.
- דיאטה.
- עישון.
- היגיינה אורלית.
- נוכחות של דלקת חניכיים או מחלה פריודונטלית.

כאשר מסכמים את החיידקים המעורבים בזיהומים דנטליים, מתברר כי 30% מזיהומים אלה נגרמים על־ידי חיידקים אנאירוביים, 10% מחיידקים אירוביים ו־60% מזיהומים מעורבים. החיידקים המעורבים בזיהומים דנטליים בשכיחות גבוהה כוללים: Streptococcus, Peptostreptococcus, Actinomyces, Fusobacterium, Pigmented Bacteroides. לעיתים רחוקות ניתן למצוא גם - Staph aureus, G Bacilli, B. Fragilis.

טיפול בזיהומים ממקור דנטלי

הטיפול החשוב ביותר והראשוני שיש לבצע בזיהום ממקור דנטלי הוא פתיחת השן, ניקוז המוגלה דרך השן, שטיפת השן בנוזלים אנטיספטיים כגון דקינס, כלורהקסידין וסליין. ניתן למלא את תעלות השן במימת הסידן שהוא חומר בקטריצידי והגרוסקופי. בזיהום ממקור פריודונטלי יש לבצע גירוד (קורטאז) של הרקמות העל־חניכית והתת־חניכית, הסרת אבנית והחלקת השורש המעורב בזיהום הפריודונטלי. טיפול זה יוריד את רמת הזיהום.

יש לשלב לטיפול גם מתן סיסטמי של אנטיביוטיקה במקרים בהם הזיהום הדנטלי מלווה באחד או ביותר מהסימנים הבאים: חום, הרגשה רעה המלווה בחולשה, טריזמוס, צלוליטיס וקשריות לימפה רגישות. כמו־כן, זיהום מקומי בחולה עם היסטוריה רפואית של rheumatic fever, אנדוקרדיטיס, מסתמי לב מלאכותיים, מערכת חיסונית מדוכאת וחולים עם סוכרת על סוגיה. בחלק מהמקרים יש להתחיל את הטיפול האנטיביוטי לאחר התייעצות עם הרופא המטפל.

בחירה אמפירית של התכשיר האנטיביוטי לזיהומים ממקור דנטלי

רוב המחוללים של אבצס דנטלי חריף הם אירוביים

ואנאירוביים גרם חיוביים ולכן פניצילין, רפאמן או מוקסיפן הם חלופות טובות לטיפול ראשוני.
כאשר אין הטבה בסימפטומים לאחר 48-72 שעות של מתן פניצילין, ניתן לשקול מתן של תרופות בעלות ספקטרום רחב יותר או לשלב מספר תכשירים, כגון: אוגמנטין, צפורוקסים או פניצילין בשילוב עם מטרונידזול. אין לתת מטרונידזול בלבד אלא בתוספת עם פניצילין או מוקסיפן, שכן חלק מהחיידקים הגרם חיוביים, אירוביים ואנאירוביים, עמידים נגדו. קלינדמיצין יעיל נגד זיהומים אנאירוביים קשים, אשר אינם מגיבים לפניצילין. סטפילוקוקוס מייצר β לקטמאז ולכן עמיד לפניצילין ולפיכך בזיהומים בהם מעורבים סטפילוקוקים ניתן לתת אורבינין, אוגמנטין, צפלוספורינים או קלינדמיצין.
בחולים אלרגים לפניצילין רצוי לתת קלינדמיצין, 20-30 מ"ג/ק"ג/יום מנה ראשונה, 600 מ"ג ואחר-כך 300 מ"ג שלוש פעמים ביום וניתן גם לתת קלריתרומיצין או אזיטרומיצין.
אנטיביוטיקה סיסטמית ניתנת בדרך-כלל למשך 5-7 ימים. הסימנים הקליניים אמורים להשתפר באופן משמעותי תוך 2-4 ימים מהתחלת מתן האנטיביוטיקה. יש להורות למתרפאים להמשיך ולקבל אנטיביוטיקה למשך 2-3 ימים לאחר שהסימנים הקליניים פחתו.

בחירת האנטיביוטיקה האמפירית לטיפול בזיהומים ממקור פריודונטלי

המחוללים החשובים בזיהומים ממקור פריודונטלי הם מתגים אנאירוביים גרם שליליים, כגון:
Prophuromonas gingivalis, Bacteroides forsyhus, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum
וכן אנאירוביים גרם חיוביים וספירוכטות.
בזיהומים משניים ניתן למצוא גם Staphylococci, Enteric rods, Enterococcus, β-hemolytic streptococci.
לעתים נדירות יש צורך בטיפול אנטיביוטי בגינגיביטיס או במחלה פריודונטלית כרונית. במקרים בהם ניתן טיפול אנטיביוטי סיסטמי, הוא חייב להיות מלווה בסילוק גורמים מקומיים כגון אבנית השן העל-חניכית והתת-חניכית וקוראטאז של החניכיים.
מצבים קליניים בהם יש לשקול מתן אנטיביוטיקה סיסטמית כוללים:
- פריודונטיטיס אשר אינה מגיבה לטיפול מקומי קפדני או לניתוח כירורגי.
- זיהום שהתפתח לאחר ניתוח פריודונטלי.
- Aggressive periodontitis שאינה מגיבה לטיפול מקומי או כאשר ההרס הפריודונטלי מהיר, או כאשר יש זיהום מפושט עם סימנים סיסטמיים.
- מחלה סיסטמית המגבירה את הסיכון למחלה פריודונטלית.
- זיהום פריודונטלי חריף (אבצס, NUG - Necrotizing Ulcerative Gingivitis).
- הכנסת שתל - בזמן הטיפול ולאחר ניתוח הנחת שתל.

בפריודונטיטיס אשר אינה מגיבה לטיפול מכני, או בזיהום שהתפתח לאחר ניתוח פריודונטלי המחוללים העיקריים הם בדרך-כלל מתגים אנאירוביים גרם שליליים ולכן מטרונידזול או אוגמנטין הנן תרופות אפקטיביות, אך יש הממליצים על הוספת פניצילין או אמוקסיצילין למטרונידזול לכיסוי Aa (8).
ב-aggressive periodontitis, שבה החיידק הפתוגני העיקרי הוא Aa, ניתן לתת טטראציקלין או אוגמנטין או מטרונידזול עם מוקסיפן. שילובים של סוגים שונים של אנטיביוטיקה הראו יעילות גבוהה יותר בטיפול ב-aggressive periodontitis מאשר טיפול בסוג אחד. לדוגמה: קורס קצר של דוקסיציקלין עם אוגמנטין עדיף על טיפול בדוקסיצילין בנפרד (9) ומטרונידזול בשילוב עם אמוקסיצילין או אוגמנטין נותן יעילות גבוהה יותר (10, 11). בנוסף נמצא שגם ציפרופלוקסין יעיל כנגד Aa כאשר ניתן בשילוב עם מטרונידזול (12). הואיל והשילוב הזה אינו פוגע בחיידקים גרם חיוביים פקולטטיביים, זה עשוי לעזור באכלוס מחדש של הכיסים הפריודונטלים על-ידי חיידקים פקולטטיבים. יש הממליצים לשלב Spiramycin עם מטרונידזול לטיפול בסילוק אבנית וב-root planning (13).
ב-NUG, שבו המחוללים העיקריים הם Spirochetes ו-Fusiform bacilli, ניתן לתת אוגמנטין או מטרונידזול. מקרולידים יעילים נגד P. gingivalis ו-Aa. לכן ניתן להשתמש בהם כאשר מתרפא אלרגי לפניצילין סובל ממחלות כמו פריודונטיטיס, פריודונטל אבצס ו-NUG.

טבלה 1:

סוגי האנטיביוטיקה לפי מנגנון הפעולה שלהם

אתר הפעולה של האנטיביוטיקה	תכשירים
הפרעה בבניית דופן החיידק.	**I. Penicillins** **II. Cephalosporins** **III. Glycopeptides:** Vancomycin **VI. Carbapenems:** Imipenem, Meropenem
הפרעה ביצירת החלבון של החיידק; מעכבי בניית חלבון על־ידי קשירה ליחידה 50S הריבוזומלית.	**I. Macrolides:** Erythromycin **II. New Macrolides:** Claritromycin Roxithromycin **III. Azalide:** Azithromycin **IV. Lincomycins:** Clindamycin V. Chloamphenicol
מעכב סינתזה של חלבון על־ידי קשירה ליחידה 30S הריבוזומלית.	**I. Tetracycline** **II. Aminoglycosides:** Neomycin, Gentamycin, Streptomycin, Amikacin
הפרעה בשיכפול DNA של החיידק.	**Quinolones:** Nalidixic acid, Ciprofloxacin **Nitroimidazoles:** Metronidazole (Flayl)
הפרעה למטבוליזם של חומצה פולית.	Trimetoprim, Sulfonamide
הפרעה בפעילות האנזים RNA - polymerase.	Rifampicin

טבלה 2:

מינון של תכשירים אנטיביוטיים השכיחים בטיפול בזיהומים דנטליים בחידקאת השיניים בילדים ובמבוגרים

שם התרופה האנטיביוטית	שם מסחרי	מינון לילד (מ"ג/ק"ג/יום)	מינון למבוגר (גרם/יום)	מנות ביממה
פניצילין v	רפאפן	25-50	1-2	2-3
אמוקסיצילין	מוקסיפן	40-80	1.5	2-3
אמוקסיצילין - קלוולנט	אוגמנטין	40	1.5	2-3
	אוגמנטין BID	45	1.75	2
קלינדמיצין	דלצין C	20-30	0.6-1.8	3-4
מטרונידזול	פלגיל	15-30	0.75-1.5	3
אריתרומיצין	אריתרומיצין	30-40	1-2	3
קלריתרומיצין	קלסיד	15	0.5-1	2
אזיטרומיצין	אזניל	5-10	0.5	1
דוקסיצילין	דוקסילין	2-4	0.1-0.2	1
צפלקסין	צפורל	25-50	1-2	3-4
צפורוקסים	זינת	30	0.5-1	2

References

1. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. N Engl J Med 2000; 343: 161-163.
2. Hart CA. Antibiotic resistance: an increasing problem? BMJ 1998; 316: 1255-1256.
3. Gold HS, Moellering C. Antimicrobial-drug resistance. Drug Therapy 1966; 355: 1445-1451.
4. Newman MC, Winkelhoff Ajv. Antibiotic and antimicrobial use in dental practice. 2nd Ed, Quintessence Publishing C, Inc. III. Pp. 36-51.
5. Bisno A. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344: 205-211.
6. Miron D. Once daily dosing of aminoglycosides in infants and children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1169-1173.
7. Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 255-259
8. Beikler T, Prior K, Ehmke B, et al. Specific antibiotics in the treatment of periodontitis proposed strategy. J Periodontol 2004; 169-175.
9. Matisko MW, Bissada NF. Short-term sequential administration of amoxicillin/clavulanate potassium and doxycycline in the treatment of recurrent /progressive periodontitis. J Periodontol 1993; 64: 553-558.
10. van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, et al. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of Actinobacillus Actinomecetemcomitance associated periodontitis. J Clin Periodontol 1989; 16: 128-131.
11. van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomecetemcomitance- associated periodontitis. J Periodontol 1992; 63: 52-57.
12. Slots J, Feik D, Rams TE. In-vitro antimicrobial sensitivity of enteric rods and pseudomonads from advanced adults periodontitis. Oral Microbial Immunol 1990; 5: 298-301.
13. Quee TC, Chan EC, Clark C, et al. The role of adjunctive Rodogyl therapy in the treatment of advanced periodontal disease. A longitudinal clinical and microbiologic study. J Periodontol 1987; 58: 594-601.

○○○