

SAVREMENI PRISTUP TERAPIJI RAZLIČITIH FORMI LAJMSKE BOLESTI

Predrag Čanović¹, Olgica Gajović¹, Ljiljana Nešić¹, Željko Mijailović¹, Dragan Čanović²
¹Infektivna Klinika, KC Kragujevac
²Hirurška Klinika, KC Kragujevac

MODERN THERAPEUTIC APPROACH TO VARIOUS FORMS OF LYME DISEASE

Predrag Canovic¹, Olgica Gajovic¹, Ljiljana Nešic¹, Zeljko Mijailovic¹, Dragan Canovic²
¹Clinic of Infectious Disease, Clinical Center Kragujevac
²Surgical Clinic, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Lajmska bolest se razvija kroz stadijume pri čemu se razlikuje rana lokalizovana forma, čija je karakteristika Erythema migrans, rana diseminovana forma, u toku koje mogu biti zahvaćeni nervni sistem i srce, kao i pozna forma, u toku koje mogu biti zahvaćeni zglobovi, nervni sistem i koža. Lečenje ranih faza bolesti najčešće se sprovodi oralnom terapijom amoksicilinom ili doksiciklinom u trajanju od tri nedelje, mada postoje stavovi koji zagovaraju terapiju od četiri nedelje. Lečenje srčane afekcije i meningitisa najčešće se sprovodi ceftriaksonom ili cefotaksimom u trajanju od najmanje 14 dana. Pozne forme bolesti, posebno neurološke manifestacije, leče se višenedeljnog primenom ceftriaksona, odnosno cefotaksima, a izuzetno, kod osoba alergičnih na penicilin može se primeniti hloramfenikol. Za lečenje artritisa pored parenteralnog davanja cefalosporina može se primeniti i produžena terapija amoksicilinom ili doksiciklinom. Nakon uboda krpelja ne preporučuje se profilaktička primena antibiotika, već se prednost daje stručnom instrumentalnom odstranjenju parazita i praćenju ozleđene osobe.

Cljučne reči: Lajmska bolest, Borrelia, terapija

ABSTRACT

Lyme disease develops through stages from early localized form characterized with erythema migrans, early disseminated form in the course of which the nervous system and heart may be affected and late forms which may spread to the joints, nervous system and skin. The treatment of early phases of the disease is usually conducted with oral amoxicillin or doxycycline therapy over three weeks, although some experts advocate the treatment of four weeks. The treatment of meningitis and heart involvement is usually accomplished with ceftriaxone or cefotaxime for at least two weeks. Late forms of the disease, particularly its neurological manifestations are managed by week administration of ceftriaxone or cefotaxime, except in patients with allergy to beta-lactam antibiotics in whom chloramphenicol should be used. In addition to parenteral cephalosporin, the treatment of joint involvement requires prolonged administration of amoxicillin or doxycycline. After the sting of Ixodes, prophylactic administration of antibiotics is not advised. Instead, proper removal of the parasite and monitoring of the affected individual are advised.

Key words: Lyme disease, Borrelia, treatment

UVOD

Lajmska bolest je multisistemska infektivna bolest izazvana Borreliom burgdorferi. Mogu biti zahvaćeni svi organi a najčešće koža, nervni sistem, zglobovi i srce. Bolest se najčešće razvija kroz tri stadijuma (tabela 1) (1).

Prvi stadijum bolesti odgovara ranoj lokalizovanoj infekciji čija je karakteristika Erythema migrans, drugi stadijum odgovara ranoj diseminovanoj formi bolesti u toku koje mogu biti zahvaćeni nervni sistem i srce, a treći stadijum označava poznu formu infekcije u toku koje mogu biti zahvaćeni zglobovi, nervni sistem i koža (1, 2). Većina bolesnika ne prolazi kroz sve stadijume bolesti koji se mogu preklapati, a do serokonverzije može doći i kod asimptomatskih osoba (1).

Uprkos višedecenijskom iskustvu sa lajmskom bolešću i sve boljem poznavanju patogenetskih zbivanja i dalje ostaju otvorena mnoga pitanja vezana za dijagnostiku i lečenje ove bolesti. Veliki doprinos poznavanju i rasvetljavanju ovih problema omogućila je Infektološka asocijacija SAD (Infectious Diseases Society of America), koja je svoje stavove bazirane na multicentričnim studijama iznela 2000. godine, a koji su vrlo slični sa terapijskim opredeljenjima i drugih autora (3-5).

CILJ RADA

Cilj ovog pregleda je da prikaže savremene aspekte lečenja različitih formi ove bolesti. Pri tome, poseban značaj je dat izboru antibiotika u pojedinim oblicima

bolesti i dužini njihove primene. Takođe, cilj rada je i da se na osnovu najsavremenijih literaturnih podataka iznesu stavovi i preporuke za lečenje asimptomatskih, seropozitivnih osoba, kao i bolesnika sa hroničnom formom lajmske bolesti.

LEKOVI KOJI SE KORISTE ZA TERAPIJU RAZLIČITIH FORMI (STADIJUMA) LAJMSKE BOLESTI

I pored toga što je *Borrelia burgdorferi*, kao i većina spiroheta, u laboratorijskim uslovima osetljiva na veliki broj antibiotika, samo pojedini antibiotici su pokazali punu delotvornost u lečenju ove spirohetoze.

To su, od lekova za oralnu primenu, tetraciklini (od kojih je najčešće korišćen doksiciklin), penicilin V i amoksicilin. Od cefalosporina za oralnu primenu lek izbora je cefuroksim aksetil, dok se kao alternativni lekovi za oralnu primenu najčešće koriste eritromicin i azitromicin. Među lekovima za parenteralnu primenu nalaze se penicilin G ("kristalni penicilin"), ceftriakson i cefotaksim. Hloramfenikol se takođe može primeniti u slučaju kontraindikacije za primenu beta-laktamskih antibiotika, a zahvaćen je centralni nervni sistem.

Na izbor antibiotika, način primene i dužinu lečenja, prevashodno utiče klinički stadijum bolesti.

I Stadijum	Rana infekcija (dani)	Lokalizovani eritema migrans
II Stadijum	Diseminovana infekcija (dani ili nedelje)	Diseminovani eritema migrans, meningitis, kranijalni neuritis, radikuloneuritis, karditis
III Stadijum	Pozna (perzistentna) infekcija (meseći ili godine)	Periferna neuropatija, encefalopatija, encefalomijelitis, artritis, akrodermatitis chr. atrophicans

Tabela 1. Stadijumi Lajmske bolesti

Terapija rane lokalizovane forme bolesti

Rana lokalizovana forma bolesti, koja se manifestuje na mestu uboda krpelja u vidu Erythema migrans, najčešće se leči oralnom primenom amoksicilina ili doksiciklina.

Brojnim kliničkim studijama je potvrđeno da ovi lekovi, pored uticaja na kliničku sliku, preveniraju i razvoj diseminovanih/hroničnih oblika bolesti (1, 2, 3, 6, 7). Većina autora je mišljenja da lečenje treba da traje 21-28 dana, iako postoje podaci da se slični uspeši mogu postići i dvonedeljnom primenom lekova (7).

Kod dece, lek izbora je amoksicilin (50 mg/kgtt/24h, podeljen u tri doze). Alternativu čini cefuroksim, odnosno eritromicin u slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike. Dužina lečenja je kao kod odraslih. Amoksicilin je lek izbora i kod trudnica.

Terapija rane diseminovane forme bolesti

Rana diseminovana bolest se javlja u različitim oblicima, kojima je prilagođen i oblik lečenja.

- **Multipli erythema migrans** koji nije praćen meningitisom najčešće se leči doksiciklinom, u trajanju 21-28 dana, a alternativu terapije čini ceftriakson 14-21 dan (8).

- **Paraliza VII kranijalnog nerva** je karakteristična manifestacija neuroinfekcije u toku lajmske bolesti. Preporučuje se oralna primena doksiciklina, međutim, ukoliko postoje drugi znaci neuroborrelioze (promene u likvorskoj tečnosti) lek izbora je ceftriakson.

- **Meningitis** i drugi neurološki oblici rane diseminovane forme bolesti leče se ceftriaksonom (3, 4, 6) iako postoje saopštenja o povoljnom efektu oralne primene doksiciklina (9, 10).

- **Atrioventrikularni blok** takođe predstavlja oblik bolesti koji se leči primenom ceftriaksona parenteralno, 21 dan, mada postoje i preporuke da se AV blok I stepena leči oralno doksiciklinom (3, 4). Privremena primena veštačkog "vodiča ritma" neophodna je u odmaklim blokovima, dok vrednost terapije glikokortikoidima, koji se primenjuju u najtežim oblicima bolesti (prednizon 40-60 mg/24h), nije proverena u dvostruko slepim studijama (11).

Lečenje poznih formi lajmske bolesti

- **Artritis** je česta pozna manifestacija lajmske bolesti. Lečenje se sprovodi amoksicilinom ili doksiciklinom u trajanju od 28 dana. Ukoliko, uz artritis, posto-

Rana lokalizovana bolest			
Odrasli			
Doksiciklin	100 mg	2×dnevno	3-4 nedelje
Tetraciklin	250-500 mg	4×dnevno	3-4 nedelje
Amoksicilin	250-500 mg	4×dnevno	3-4 nedelje
Deca			
Amoksicilin	50 mg/kg/24h		3-4 nedelje
Eritromicin	30 mg/kg/24h		3-4 nedelje
Penicilin V	25-50 mg/kg/24h		3-4 nedelje
Intravenska terapija ranih diseminovanih i hroničnih oblika			
Odrasli			
Ceftriakson	2 g ili 2×1 g dnevno		2-4 nedelje
Cefotaksim	3 g×2 ili 2 g×3dnevno		2-4 nedelje
Penicilin G	20 mil ij u 6 doza dnevno		2-4 nedelje
Deca			
Ceftriakson	75-100 mg/kg/dnevno		2-4 nedelje
Cefotaksim	90-180 mg/kg/dnevno		2-4 nedelje
Penicilin G	300.000 ij/kg/dnevno		2-4 nedelje

Tabela 2. Terapija najčešćih oblika Lajmske bolesti

je i druge manifestacije bolesti treba sprovesti parenteralno lečenje ceftriaksonom ili cefotaksimom.

- **Tercijarna neuroborelioza** je termin kojim su obuhvaćene različite pozne neurološke manifestacije lajmske bolesti. Preporučuje se intravenska terapija ceftriaksonom, cefotaksimom ili penicilinom G, kako je navedeno u tabeli 2. U slučajevima alergije na betalaktamske antibiotike kao lek izbora se može koristiti hloramfenikol.

Terapija asimptomatskih seropozitivnih pacijenata

Poseban terapijski problem predstavljaju seropozitivni bolesnici koji nemaju kliničke manifestacije lajmske bolesti. U slučaju da je ELISA test pozitivan, potrebno je uraditi potvrdni Western-blot test. Ako je i taj test pozitivan, odluku o eventualnom lečenju treba doneti na osnovu kliničkog nalaza, tražeći i vrlo suptilne manifestacije bolesti. Većina autora ne preporučuje terapiju u slučaju negativnog kliničkog nalaza, već se oslanja na kliničko praćenje bolesnika (3, 4). Neki autori, međutim, preporučuju terapiju pre svega zbog pozitivnog psihološkog efekta na bolesnike.

Zbog svega iznetog, pitanje lečenja ovog oblika bolesti se može smatrati nerešenim. Lečenje svakako ne treba sprovesti do negativizacije seroloških testova, koji mogu više meseci biti pozitivni. Ako su antitela prvobitno otkrivena u IgM klasi, a kasnije ne dođe do serokonverzije u IgG, test je najverovatnije bio lažno pozitivan.

Lečenje "hronične lajmske bolesti" i "post-lajm sindroma"

Ova dva nepotpuno definisana entiteta najčešće se odnose na bolesnike koji nakon sprovedenog lečenja definisanog oblika lajmske bolesti ispoljavaju nespecifične tegobe koje se manifestuju: glavoboljom, umorom, bolovima u mišićima i zglobovima, lošom koncentracijom i sl. Tegobe obično traju više meseci, pa i godinama, i najčešće se ne smiruju na ponavljanje, višemesečne kure lečenja. Zbog toga se "terapija u nedogled" nikako ne može smatrati opravdanom.

I pored činjenice da se kure lečenja kod neuroborelioze i Lyme-karditisa često u praksi ponavljaju, za sada nema kliničkih studija koje upućuju na opravdanost ovakvih postupaka.

ISHOD LEČENJA LAJMSKE BOLESTI

Lečenje navedenim, standardnim, opšte prihvaćenim shemama je po pravilu uspešno za sve stadijume bolesti. Relapsi se retko javljaju i po pravilu reaguju na drugu kuru lečenja. Reinfekcije su, takođe,

moгуće posebno i zbog postojanja različitih sojeva B. burgdorferi. Iako postoje pretpostavke da reinfekcija može imati teži tok, većina autora se slaže da treba očekivati uobičajen ili čak blaži tok bolesti (11).

S obzirom na to da nisu opisani sojevi borelije rezistentni na najčešće korišćene antibiotike, nema opravdanja za primenu skupih i u praksi za ovu indikaciju neproverenih antibiotika kao što su imipenem, cef-tazidim ili vankomicin. Profilaktička primena antibiotika nakon uboda krpelja nije doktrinarno prihvaćen stav čak ni u endemskim krajevima (12-15).

Veoma je značajno insistirati na merama prevencije i stručnom odstranjenju krpelja. Pregled krpelja koji je odstranjen najčešće nije moguć, niti negativan nalaz ovog pregleda oslobađa lekara od obaveze praćenja ozleđenog (3, 4). Lekar je u obavezi da upozna obolelog sa tokom bolesti i da obezbedi 30-to dnevno praćenje, odnosno kontrole.

ZAKLJUČAK

Lajmska bolest je multisistemska infekcija koja se može ispoljiti vrlo širokim dijapazonom kliničkih manifestacija, od kojih su neke veoma teške. Zbog toga je od izuzetnog značaja pravovremeno prepoznavanje ove bolesti i blagovremeno sprovođenje antibiotske terapije.

Osnovnu orijentaciju za izbor antibiotika, način primene i dužinu lečenja opredeljuje forma, odnosno stadijum bolesti. Do sada su se, od antibiotika za oralnu upotrebu, najdelotvornijim pokazali doksiciklin, penicilin V i amoksicilin, a od antibiotika za parenteralnu primenu ceftriakson, cefotaksim i penicilin G.

LITERATURA

1. Dulović O. Aktuelni aspekti lajmske bolesti. Acta Infectol Yugoslav 2002; 7: 7-10.
2. Bojić I. Patogeneza lajmske borelioze. Acta Infectol Yugoslav 2002; 7: 11-21.
3. Wormser PG, Nadelman BR, Raymond JR, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2000, 31 Suppl 1S.
4. Nadelman BR, Wormser GP. Lyme borreliosis. Lancet 1998; 352: 557-65.
5. Steer AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 115-25.
6. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendation for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1991; 114: 472-9.
7. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early

- Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med* 2002; 136: 421-8.
8. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 289-92.
 9. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindqvist L, et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994; 44: 1203-9.
 10. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, et al. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 1996; 335: 1270-77.
 11. Klempner MS, Hu TL, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 85-92.
 12. Pavlović M, Dulović O. Terapijski pristup različitim formama lajmske bolesti. *Acta Infectol Yugoslav* 2002; 7: 55-9.
 13. Pavlović M. Etiološka terapija Lajmske bolesti-prihvaćeni stavovi i dileme. *Medicinska istraživanja* 2002; 36: 99.
 14. Dmitrović R. Zoonoze na području Beograda. *Adj Delo, Beograd*: 2002.
 15. Centar for Disease Control and Prevention. Lyme disease: case definition for public health surveillance. *MMWR* 1990; 39: 19-21.