

О.М. Зінчук

ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИМІКРОБНОГО ЛІКУВАННЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***Ключові слова:** Лайм-бореліоз, протимікробне лікування, антибіотики, доксициклін, цефтриаксон.**Ключевые слова:** Лайм-боррелиоз, антимикробное лечение, антибиотики, доксициклин, цефтриаксон.**Key words:** Lyme-borreliosis, antimicrobial therapy, antibiotics, doxycycline, ceftriaxone.

Розглянуто різні аспекти протимікробного лікування Лайм-бореліозу. Наведено схеми терапії при різних формах захворювання й доведено, що препаратом вибору для лікування гострих еритемних форм є доксициклін. Важливим є коректне поєднання антибактеріальної терапії з патогенетичними засобами.

Рассмотрены разные аспекты антимикробного лечения Лайм-боррелиоза. Приведены схемы терапии при разных формах болезни и показано, что препаратом выбора для лечения острых эритемных форм является доксициклин. Немаловажным является корректное совмещение антибактериальной терапии с патогенетическими средствами.

This article reviewed different aspects of antimicrobial therapy of Lyme-borreliosis. The schemes of treatment of different forms of disease were presented and it was postulated that the medicine of choice for therapy of acute erythematous forms was doxycycline. Correct combination of antimicrobial therapy with supportive care is very important.

Лайм-бореліоз (ЛБ) поширений у лісовій та лісостеповій зоні північної півкулі, зокрема, в Україні, і є серйозною медико-біологічною проблемою з огляду на схильність хвороби до хронізації, несприятливих наслідків з переважним ураженням нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, очей. Хвороба тривалий час може перебігати в безсимптомній формі й у подальшому переходити в маніфестну форму з хронічним рецидивуючим або безперервно прогресуючим перебігом.

Для запобігання несприятливим наслідкам і хронізації ЛБ великого значення набуває раннє адекватне протимікробне лікування. Особливістю хіміотерапії ЛБ, як і інших спірохетозів, є відносно високі дози препаратів, що призначаються протягом тривалого курсу лікування. Це вимагає від лікаря глибоких знань фармакокінетики, фармакодинаміки препаратів, вчасного розпізнавання побічної дії. Протимікробне лікування ЛБ проводиться за допомогою антибіотиків. Залежно від клінічної форми, можуть використовуватись як пероральні, так і парентеральні препарати.

МЕТА РОБОТИ

Порівняння ефективності різних антибіотиків у комплексному лікуванні Лайм-бореліозу, пошук найбільш прийнятних схем лікування.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено ефективність антибіотикотерапії у 352 хворих на Лайм-бореліоз, серед яких у 333 осіб спостерігали ранній період хвороби й у 19 осіб – пізній (більше 6 міс.) з явищами хронізації. Хворі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні в період 2000–2008 рр. Серед хворих було 129 чоловіків і 223 жінки. Середній вік становив 45,61±15,17 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівнювали сумарну ефективність доксицикліну (юнідоксу), цефтриаксону, бензилпеніциліну й амоксициліну у хворих на Лайм-бореліоз (табл. 1). Найефективнішим

препаратом був цефтриаксон (добра сумарна ефективність у 90,8 % хворих), хоча підтвердити вірогідність отриманих відмінностей не вдалось.

Таблиця 1

Ефективність протимікробного лікування Лайм-бореліозу (n=352)

Антибіотик	Кількість хворих	Сумарна ефективність					
		добра		задовільна		погана	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Юнідокс	248	206	83,1	28	11,3	14	5,6
Цефтриаксон	76	69	90,8 ¹	5	6,5	2	2,7
Бензилпеніцилін	17	13	76,5	3	17,7	1	5,8
Амоксицилін	11	9	81,8	1	9,1	1	9,1

Примітка. “1” – p=0,06 порівняно з юнідоксом.

Відповідно до офіційних рекомендацій [18], хворим на ранній ЛБ в стадії мігруючої еритеми (МЕ), або ранньої дисемінованої хвороби, за умови відсутності проявів ураження нервової системи або серця з явищами атріовентрикулярної блокади, призначають пероральні антибіотики протягом 14 днів: доксициклін по 100 мг двічі на добу або амоксицилін по 500 мг тричі на добу, або цефуроксим по 500 мг двічі на добу.

Доксициклін має переваги перед іншими антибіотиками, оскільки активний також і проти збудників людського гранулоцитарного анаплазмозу, інфікування якими може відбуватись при присмокуванняні кліща, спричинюючи мікст-інфекцію [4,5]. Доксициклін не слід призначати для лікування ЛБ у вагітних, а також дітей віком до 8 років. Макроліди не рекомендуються для лікування ЛБ раннього періоду як препарати першого ряду. Їх застосовують у випадку індивідуальних протипоказань до застосування доксицикліну, амоксициліну й цефуроксиму. У цих випадках рекомендують азитроміцин по 500 мг на добу 7–10 днів або кларитроміцин по 500 мг двічі на добу 14 днів (у випадку відсутності вагітності), або еритроміцин по 500 мг двічі на добу 14 днів.



Перше покоління цефалоспоринів, фторхінолони, рифампін не рекомендовані для застосування при ЛБ з огляду на недостатню ефективність [18]. Коли не вдається диференціювати МЕ від набутого бактеріального панікуліту, доцільно застосувати амоксилав по 500 мг тричі на добу 14 днів [5].

При еритемних формах ЛБ цефалоспорины третього покоління для парентерального введення не мають переваг порівняно з доксицикліном і їх призначення пов'язане з більшим ризиком виникнення небажаних ускладнень терапії. З огляду на повільне зростання рівня протибореліозних антитіл на початку захворювання, рекомендовано у перші 10–20 днів після виникнення еритеми антибіотики призначати без попередніх серологічних досліджень [16].

У випадку нейробореліозу (НБ) раннього періоду, що найчастіше проявляється менінгітом або радикуло-нейропатіями, препаратом вибору є цефтриаксон, який вводять по 2 г внутрішньовенно один раз на добу 14 днів [15]. Альтернативою може бути внутрішньовенне призначення цефотаксиму (по 2 г тричі на добу) або бензилпеніциліну (у добовій дозі 18–24 млн МО через 4 год) [5,16,18]. При ідіосинкразії до бета-лактамів призначають доксициклін у добовій дозі 200–300 мг у два прийоми.

Для лікування краніальної нейропатії, що найчастіше проявляється ураженням лицьового нерва, рекомендують призначати 14-денний курс тих же антибіотиків, що використовуються для лікування МЕ за умови відсутності лімфоцитарного плеоцитозу в лікворі або коли люмбальну пункцію не проводили з огляду на відсутність менінгеального синдрому [11]. При ранньому НБ після закінчення курсу лікування симптоми захворювання зникли у 30% хворих, через 9 місяців – у 85%.

У спеціалізованій літературі наведено різні, інколи суперечливі дані про ефективність доксицикліну при ранньому НБ. Так, за деякими даними, концентрація доксицикліну в лікворі переважала мінімально пригнічуючу для *B. burgdorferi*. K. Karkkoten та співавт. наводять дані про ефективність доксицикліну у 81% хворих на НБ і вважають, що доксициклін є ефективною, зручною та недорогою альтернативою цефалоспорином для лікування НБ [8]. Цей препарат особливо ефективний при парезі *n. facialis*. Немає залежності між різними рекомендованими схемами антибіотикотерапії і частотою ускладнень. Проте більшість дослідників при лікуванні НБ надають перевагу цефалоспорином [1,10].

Хворі з легкими формами Лайм-кардиту можуть лікуватися в амбулаторних умовах із застосування 14-денного курсу пероральних антибіотиків. Препаратами вибору є доксициклін і амоксицилін [7]. Госпіталізують хворих з синкопальними станами, задишкою, болями в грудній клітці, а також за наявності атріовентрикулярних блокад 2–3 ступеня або при подовженні інтервалу P–R понад 30 мс. Лікування таких хворих проводять цефтриаксоном, як при менінгітах, протягом 2–3 тижнів.

Дослідженнями європейських учених доведено ефективність антибіотиків у хворих з дилатативною міокардіопатією, застосування яких дозволило покращити скоротливу функцію міокарда [13]. Водночас, дослідження, проведені в США, свідчать, що застосування антибіотиків не покращило стан

хворих з міокардіопатією зі значними дифузними ураженнями міокарда і критичним зниженням скоротливої здатності [4]. Очевидно, що при вирішенні питання про доцільність протимікробної терапії хворих з дилатативною міокардіопатією необхідно враховувати анамнестичні дані, зокрема факт присмоктування кліщів і наявність МЕ.

Основним методом лікування ураження очей бореліозної природи також є антибіотикотерапія. Препаратами вибору є доксициклін, амоксицилін, цефуроксим, цефтриаксон [4]. При передньому увеїті бореліозної етіології доцільно використовувати кортикостероїди місцево. Враховуючи значне поширення бореліозу, особливо його безеритемних форм, доцільно підозрювати бореліозну природу хвороби у випадку стійких до лікування кортикостероїдами увеїтів невідомої етіології і проводити відповідну специфічну лабораторну діагностику. Це важливо ще й тому, що лікування лише кортикостероїдами, як це практикується у випадку більшості увеїтів іншої природи, може призвести до погіршення стану хворого на фоні тимчасового покращення офтальмологічного статусу. Раннє виявлення, вчасна діагностика й лікування ЛБ запобігають розвитку офтальмологічних уражень [9].

Пізній ЛБ потребує триваліших курсів антибіотикотерапії. Лікування Лайм-артриту (ЛА) може проводитись як пероральними, так і парентеральними антибіотиками, проте пероральні антибіотики простіші в застосуванні, дають меншу кількість побічних ефектів [16]. Якщо антибіотикотерапія високоєфективна при гострих формах ЛА, то при хронічних формах вона менш ефективна. При ЛА лікування пероральними антибіотиками протягом 28 днів доцільно поводити у випадку відсутності проявів ураження нервової системи [4]. Якщо перебіг ЛА супроводжується об'єктивною неврологічною симптоматикою, то пропонується лікування цефтриаксоном протягом 2–4 тижнів. Прийнятною альтернативою у таких випадках може бути також внутрішньовенне введення цефотаксиму або бензилпеніциліну.

Більшість хворих на ЛА добре відповідають на стандартні курси антибіотикотерапії, проте до 10% хворих більшою чи меншою мірою є резистентними до протимікробного лікування – утримуються симптоми запалення, синовіт (особливо колінного суглоба), хвороба може набрати безперервно прогресуючого характеру [6]. Якщо після курсу антибіотикотерапії утримуються симптоми артрити, доцільно проводити другий 4-тижневий курс іншим парентеральним антибіотиком, проте повторне призначення антибіотиків доцільно повторити лише через декілька місяців, оскільки очікуваний після першого курсу позитивний ефект може бути відтермінований [4]. При утриманні симптомів ураження суглобів після другого курсу антибіотикотерапії допустиме призначення нестероїдних протизапальних препаратів [16]. Незважаючи на потужну протизапальну дію, внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів при ЛА протипоказане, а тому бореліозну природу артрити необхідно виключати до призначення цієї групи препаратів, хоча деякі автори вважають, що при виражених запальних змінах суглоба можливе одно- або дворазове введення [18]. У резистентних до лікування випадках ЛА позитивний клінічний ефект можна спостерігати від призначення мето-



трекату. При безуспішності консервативного лікування, наявності вираженого болю запропоновано оперативне лікування з використанням експлантантів хряща й культури хондроцитів, а також артроскопічна синовектомія [18].

У Європі серед хворих на ЛА спостерігаються помітно кращі результати лікування у порівнянні з даними американських дослідників, що пояснюється значно меншою питомою вагою в Європі збудників класичного генотипу *B. burgdorferi* [12]. Також спостерігаються значно кращі віддалені результати лікування ЛА як при використанні пероральних, так і парентеральних препаратів. Антибіотики не ефективні для лікування фіброміалгії. При вираженому больовому синдромі доцільне призначення трициклічних антидепресантів.

При пізньому НБ результати лікування після 4-тижневого курсу цефтриаксону, який у таких випадках є препаратом вибору, були гіршими, ніж при лікуванні НБ раннього періоду – через 12 місяців повністю одужали тільки 60% хворих на хронічний НБ [17]. Автори рекомендують оцінювати ефективність лікування з огляду на клінічну симптоматику і, меншою мірою, з лабораторних тестів, зокрема даних ІФА.

Максимальний ефект терапії хворих на НБ досягається при застосуванні не тільки антибіотиків, але й імунокоректорів, біорегуляторів нейротропної дії [2]. Кортикостероїди при НБ не повинні широко використовуватись і рекомендуються при вираженому радикальному больовому синдромі, що утримується не зважаючи на призначення антибіотиків та анальгетиків. Імуносупресивна терапія (кортикостероїди, циклофосфамід) показана також при нейроборреліозному васкуліті, підтвердженому вираженими ангіографічними змінами.

Для лікування хронічного атрофічного акродерматиту, що є проявом хронічної стадії ЛБ, ефективним є 21-денний курс пероральних антибіотиків, які застосовуються при МЕ [14].

У науковій літературі немає єдиного підходу до комбінування антибіотиків при лікуванні ЛБ. Так, за офіційними рекомендаціями IDSA (Infectious Diseases Society of America), таке комбінування не є доцільним [18], хоча відповідно до рекомендацій ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) комбінування антибіотиків можливе у випадку рефрактерних до лікування форм ЛБ [5].

Оскільки тривалі курси лікування антибіотиками спричиняють дисбіоценоз кишечника, який часто проявляється клінічною симптоматикою, всі хворі після завершення протимікробного лікування потребують 2–3 тижневого відновного лікування еубіотиками і (або) пробіотиками. Доцільно застосовувати бактерійні препарати (біфі-форм, йогурт), лактулозу. Великою небезпекою є виникнення симптоматики псевдомембранозного коліту на фоні тривалого застосування антибіотиків, особливо цефалоспоринів. Поява під час лікування антибіотиками колітичного синдрому вимагає негайної відміни препарату і призначення метронідазолу з подальшою колоноскопією.

ВИСНОВКИ

Найбільш прийнятним антибіотиком для лікування Лайм-борреліозу раннього періоду є доксициклін, з огляду на

високу протимікробну активність, рідкість несприятливих побічних проявів, ефективність при можливому поєднаному борреліозно-рикетсіозному мікст-інфікуванні.

При ідіосинкразії до доксицикліну, а також у випадку уражень центральної і периферичної нервової системи найдоцільніше використовувати цефтриаксон.

Успіх лікування Лайм-борреліозу полягає у коректному поєднанні протимікробних препаратів і засобів патогенетичної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лоджиген Э.Л.* Хронический нейроборрелиоз при Лаймской болезни / Э.Л. Лоджиген // Тер. архив. – 1996. – №5. – С. 41–44.
2. Нейроборрелиоз в Северо-западном регионе России / В.И. Головин, Ю.В. Лобзин, И.А. Поляков [и др.] // Вестн. практ. неврол. – 1999. – №5. – С. 48–54.
3. Особенности интерферонового статуса больных нейроборрелиозом и возможности его коррекции / В.И. Головин, Ю.В. Лобзин, И.А. Поляков [и др.] // Terra med. – 1998. – №3. – С. 18–20.
4. *Burrascano J.J.* Diagnostic hints and treatment Guidelines for Lyme and other tick borne illnesses / J.J. Burrascano // Fifteenth Edition. – N.Y., 2005. – 33 p.
5. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Rev / D. Cameron, A. Gaito, N. Nick Harris [et al.] // Anti-infect. Ther. – V. 2, №1 – 2004. – P. 2–13.
6. *Guerau-de-Arellano M.* Lyme arthritis / M. Guerau-de-Arellano, B. T. Huber // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – V. 14, №4. – P. 388–393.
7. *Hendricks O.* Borrelia burgdorferi myocarditis / O. Hendricks, P. Kjaeldgaard, I. Koldbaek // Ugeskr. Laeger. – 2003. – V. 165, №15. – P. 1570.
8. *Karkkonen K.* Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis / K. Karkkonen, S. H. Stiernstedt // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – №4. – P. 259–262.
9. *Lim L.L.* Borrelia hermsii causing relapsing Fever and uveitis / L. L. Lim, J. T. Rosenbaum // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – V. 142, №2. – P. 348–349.
10. Lyme borreliosis / U. R. Hengge, A. Tannapfel, S. K. Tying [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2003. – V. 3, №8. – P. 489–500.
11. Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal / G. Eldoen, I.S. Vik, E. Vik [et al.] // Tidsskr. Nor Laegeforen. – 2001. – V. 121, №17. – P. 2008–2011.
12. *Renaud I.* Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland / I. Renaud, C. Cachin, J. C. Gerster // Joint. Bone Spine. – 2004. – V. 71, №1. – P. 39–43.
13. *Scheffold N.* Acute myocarditis and cardiomyopathy in Lyme borreliosis / N. Scheffold, C. Sucker, J. Bergler-Klein // Z. Kardiol. – 2000. – V. 89, №11. – P. 1046–1052.
14. *Stanek G.* Lyme borreliosis / G. Stanek, F. Strle // Lancet – 2003. – V. 362, № 9396. – P. 1639–1647.
15. *Steere A.C.* Lyme Disease / A.C. Steere // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 115–125.
16. *Steere A.C.* The emergence of Lyme disease / A.C. Steere, J. Coburn, L. Glickstein // J. Clin. Invest. – 2004. – V. 113. – P. 1093–1101.
17. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens / C. Thorstrand, E. Belfrage, R. Bennet [et al.] // Pediatr. Inf. Dis. J. – 2002. – V. 21, № 12. – P. 1142–1145.
18. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G.P. Wormser, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – V. 43. – P. 1089–1134.

Відомості про автора:

Зінчук О.М., д. мед. н., зав.каф. інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Зінчук Олександр Миколайович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 54, каф. інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Тел.: (032) 755 40 06.