

Dontův léčebný protokol: návod, informace, podklady

Nejnovější "Dontův protokol" na boreliozu

Posted Duben 25th, 2007 by [Lymess](#)

- [Aktuality, zajímavosti a jiné protokoly](#)

Klacid 500mg ráno 500mg večer

Plaquenil 200mg ráno 200mg večer

Nystatin 200mg ráno 200mg večer

Po 3 měsíce.

Poté:

Tetracyclin: 500mg 500mg 500mg

dokud nenastane jednoznačné klinické zlepšení.

Zdroj: <http://chlamydie.info/node/768>

Pozdní a chronická borelioza

Pozor, článek je z roku 2002, ilustruje pozadí vzniku "Dontova protokolu", ale většina poznatků je stále platných (včetně toho, že spolehlivé testy dosud nejsou k dispozici).

Sam T. Donta, MD, prof. medicíny, ředitel oddělení infekční medicíny a biomolekulární medicíny univerzitní nemocnice v Bostonu, Massachusetts

Úvod

Spirochety *Borrelia burgdorferi* vniknou do kůže po přisátí nakaženého klíštěte a začnou se rychle šířit jak místně, tak i systémově do celého těla. Většinou uplyne několik dnů do vytvoření první známky nákazy, tj. erythema migrans (EM), nebo jiné, méně typické vyrážky. Ne každá nákaza se projeví vyrážkou, EM se vytvoří asi u 50% nakažených. Skutečný počet nakažených, kterým se EM nevytvoří, není známý. Vytvoření erythema migrans svědčí o systémovém šíření spirochet.

Vícečetné erytémy se obvykle nevytvoří dříve, než 2-4 týdny po počátečním přisátí klíštěte. Za tuto dobu se už borelie rozšířily k cílovým tkáním a buňkám. Vícečetné erytémy se dříve vyskytovaly téměř v 50% případů nákazy, ale v posledních dvou desetiletích jsou už vzácné, pravděpodobně díky častějšímu užívání antibiotik.

Přibližně 4-6 týdnů po přisátí klíštěte se objevují u některých pacientů první systémové příznaky, obvykle ve formě "chřipky". Tyto příznaky zahrnují bolest v hrdle, silné bolesti hlavy a krku, a těžkou únavu. K příznakům nepatří rýma, zánět dutin ani kašel, což odlišuje tuto "chřipku" od běžných viroz. Tato zdánlivá chřipka může spontánně ustoupit, ale může se opakovaně vracet. Brzy po počátku těchto chřipkovitých příznaků může přijít únava, bolesti kloubů a/nebo svalů.

Bolesti kloubů se týkají nejčastěji velkých kloubů (tj. kolena, lokty, boky, ramena), ačkoli mohou být postižené i menší klouby (např. zápěstí, prsty na ruce i nohou). Někteří pacienti mohou mít akutní zánět kloubu, často i více kloubů současně. Zánět kloubů se vyskytuje častěji u mužů než u žen. Dřívější odhady hovořily o tom, že 50-75 % pacientů s pozdní lymfskou nemocí má artritidu, ale novější analýzy zjistily, že výskyt akutní lymfské artritidy se spíše blíží 25 % z celkového počtu pacientů nakažených boreliozou.

Dalším obvyklým příznakem je tuhnutí krku.

Bolesti jsou popisovány jako hrozná, přeskakující z kloubu na kloub, a mohou být přítomny jen po krátká časová období. Obvyklá bývá také bolest zubů nebo čelistních kloubů. Pacienti mají často také silné bolesti žeber a hrudníku, které mohou vést až k podezření na srdeční příhodu. Časté jsou také parestezie - pocity pálení, znecitlivění, brnění a svědění. Někteří pacienti zažijí pocity krabacení, chvění nebo pocity elektrického šoku. Zřídka dojde ke skutečnému ochrnutí postižených oblastí, protože se jedná spíše o neurosenzitivní (*vyvolané drážděním nervů*) než motorické onemocnění.

Kromě parestezií neurologické příznaky zahrnují bolest hlavy, aseptický zánět mozkových plen, obrnu lícního nervu (Bellovu parézu), encefalitidu nebo encefalopatii (zánět mozku, zúžení mozkových cév), které se projevují poznávací dysfunkcí, obzvláště ztrátou krátkodobé paměti a psychiatrickými symptomy jako je panika, úzkost nebo deprese. Aseptická meningitis a Bellova paréza se většinou projeví prvních pár měsíců od přisátí klíštěte, ale může být také součástí reaktivace latentní nákazy.

Jiné symptomy mohou zahrnovat zvýšení teploty (obvykle subfebrilie, ale mohou být i vysoké horečky), pocení (které může být hrozná), vizuální dysfunkce (nejčastěji rozmazané vidění, ale může jít také o zánět zrakového nervu nebo uveitidu - zánět duhovky), tinnitus, přecitlivělost na zvuky, nebo ztrátu sluchu. Krácení dechu, palpitace a/nebo tachykardie, bolení břicha, průjem nebo dráždivé střevo, testikulární nebo pánevní bolest, časté močení nebo nucení na močení, nerovnováha a třas jsou také běžné příznaky. Některé tyto dysautonomní symptomy (*postižení nervů autonomního nervového systému – nediabetická autonomní neuropatie*) mohou být deprimující. Vzácné symptomy jsou zánět podkožního tuku (panikulitida) a zánět jater (hepatitida).

Zřídka se také setkáváme s vrozenou nebo nitroděložní nákazou: když k ní dojde, poškození plodu vypadá jako u toxoplazmozy nebo rubeoly (zarděnek), tj. primární infekce během prvního trimestru.

Výskyt zánětu zrakového nervu nebo uveitis přináší i jiné možnosti diagnózy, jako roztroušená skleróza, ale tyto příznaky mohou být součástí boreliózy. Průběh nemoci může být popsán jako trvalý, ale s obdobími zhoršujících se symptomů. Tato období jsou často cyklická každých pár týdnů nebo měsíců. Obzvláště znepokojující jsou trvalé symptomy, jako bolest hlavy a často vyčerpávající únava.

Někteří pacienti jsou postiženi více než jiní, což navozuje myšlenku geneticky daných rozdílů v citlivosti nebo rozsahu nákazy. Nemoc nevypadá, že je progresivní nebo destruktivní, jako např. rakovina, ani není fatální (smrtelná), ale může být velmi oslabující. Výskyt asymptomatické nákazy nebyl přiměřeně popsán.

Zdá se, že jsou značné počty pacientů, kteří zůstanou asymptomatictí (*po naze nemají žádné potíže*), ale jejich nemoc se reaktivuje o mnoho měsíců nebo roků později, po traumatu, těhotenství, infekci, pro kterou je předepsáno antibiotikum, nebo po jiném stresu, včetně psychického vypětí.

Lyme OspA vakcína (*Lymerix*) reaktivovala boreliózu u mnoha lidí, kteří věděli o tom, že boreliózu v minulosti prodělali (*a domnívali se, že byli vyléčeni*), ale i u některých, kteří o tom nevěděli (*tj. měli do té doby bezpříznakovou naku*). Mechanismy zodpovědné za reaktivaci nemoci nebyly definovány, ale mohou zahrnovat jak molekulární mimikry, tak základní infekci.

PATOGENEZE

Vznik nemoci potřebuje být definován. Podle dostupných studií se zdá, že organismy borrelií jsou přitahovány k endotelovým buňkám krevních cest, které slouží nervové soustavě, nebo k samotným gliovým a nervovým buňkám. Přibývají důkazy podporující hypotézu trvalé nákazy jako příčiny přetrvávání nebo navracení symptomů. Zda molekulární mimikry je zapojeno do patogeneze některých symptomů, to je prozatím spekulativní (*v r. 2002*). Ačkoli se může vyskytovat u lymfské nemoci artritida, v synoviální tkáni nacházíme borelie jen zřídka. Protože mnoho bolestí kloubů, které se při nemoci vyskytují, neodpovídá dobře k protizánětlivé léčbě, soudím, že nemoc je spíše povahy infekční neuropatie než přímo napadení kloubních nebo šlachových tkání.

Diagnóza

Stanovení diagnózy je obtížné na základě velké šíře klinických projevů. Při klinických projevech jako je vyrážka, aseptická meningitis, zánět zrakového nervu, artritida apod. musí být sledována vhodná diferenciální diagnóza. Na klinickém základě nemoci jako je "syndrom chronické únavy" nebo "fibromyalgie" nelze odlišit od chronické lymfské nemoci.

Na základě mnoha zkušeností si myslím, že lymfská nemoc může být častou příčinou fibromyalgie nebo chronické únavy. Je uvažováno také o jiných infekcích jako o příčině multisymptomových onemocnění, např. nedávno objevené druhy mykoplasmy (*m. fermentans, m. genitalium*), ale konečný důkaz příčiny a následku zatím nebyl stanoven.

Existují pokusy oddělit „pozdní“ lymskou nemoc od „chronické“ lymské nemoci na základě objektivních známek artritidy nebo neurologického onemocnění. Někteří popřeli existenci chronické choroby se zdůvodněním, že tito pacienti trpí duševními poruchami; někteří používali termín „chronický“ ve významu postinfekčního postižení („postboreliový syndrom“), s předpokladem, že nákaza byla odstraněna a zbývající symptomy jsou ve stejné oblasti jako u těch pacientů, kteří mají „fibromyalgii“ nebo „chronickou únavu“ (*tedy nejasných příčin*).

Tato tvrzení jsou spekulativní a zůstávají neprůkazná. Chronická borelioza existuje, a je pravděpodobně nejčastější formou nemoci, tento fakt je podporován epidemiologickými studiemi demonstrujícími, že u 30-50% léčených i neléčených pacientů se vyvíjí typické multisymptomové onemocnění nerozeznatelné od fibromyalgie a chronické únavy.

Stejně jako jiná multisymptomová onemocnění, klinické projevy chronické boreliozy sestávají z únavy, bolestí svalů a kloubů a jiných dysfunkcí nervové soustavy. Výsledky léčebných studií podporují hypotézu, že za tyto chronické symptomy je zodpovědná trvalá infekce.

Lymská nemoc pravděpodobně slouží jako užitečný model pro jiná chronická multisymptomová onemocnění. Zda se patogeneze „pozdní“ lymské nemoci liší od chronické nemoci, to je třeba ještě zkoumat. Běžné laboratorní testy jsou při lymské nemoci obvykle normální. Sedimentace je nejčastěji také normální, což odlišuje boreliozu od zánětlivých onemocnění jako je revmatoidní artritida nebo lupus. Kultivace borelií je možná zpočátku nákazy, zejména z biopsie erythema migrans; nicméně tyto bakterie většina laboratoří není schopná kultivovat.

Jediné nyní dostupné užitečné laboratorní testy jsou testy protilátek metodou ELISA a Western blot. V roce 1994 bylo doporučeno používat dvoufázový systém testování, při kterém jsou Western blot testy prováděny pouze u vzorků s pozitivním ELISA testem. Toto doporučení bylo založeno na výsledcích získaných od pacientů s artritidou, nebralo v úvahu chronickou formu nemoci, a bylo vydáno i přes nedostatek shody a reprodukovatelnosti výsledků různých laboratoří.

ELISA se ukázala být nespolehlivým testem u mnoha pacientů s boreliozou, jak v časně nákaze, tak i v pozdní nemoci. Důvodem je zčásti nedostatek citlivosti Elisy při použití celých organismů (*=Elisa je test protilátek proti boreliím obecně*), které způsobí vysoké množství zachycení falešně pozitivních výsledků (*shodné reakce na povrchový LPS dalších gramnegativních bakterií atd.*). Po korekci pak zůstává zachyceno jen malé procento skutečně pozitivních výsledků. Protože metoda Western blot posuzuje odděleně jednotlivé boreliové bílkoviny (*=WB je test protilátek proti jednotlivým částem těla borelií, jako je bílkovina bičků, různé bílkoviny buněčné stěny, atd. – některé z nich jsou přísně typické jen pro borelie a žádné jiné buňky nebo organismy, proto nelze získat falešně pozitivní výsledek*), můžeme detekovat specifické imunitní reakce a získáme přesnější výklad výsledků.

Přes 75% pacientů s chronickou lymskou nemocí má negativní Elisu, a přitom pozitivní WB. U pacientů s artritidou velkých kloubů je pravděpodobnější zachycení vysokých IgG protilátek v testu Elisa i pozitivní IgG WB.

Analýza WB ukázala, že první imunologickou reakcí při nákaze boreliemi jsou protilátky proti bílkovině bičků spirochet, tj. 41kD (*může být nalezena i u jiných bakterií s bičíky*), a proti OspC bílkovině na povrchu buněčné stěny borelií tj. 23kD. (*biochemické označení jednotlivých bílkovin se provádí pomocí čísla – jedná se o molekulární váhu v kilodaltech, každá molekula bílkoviny má svou zcela přesnou váhu a tak se dají laboratorně odlišit – tj. 23kD je váha molekuly bílkoviny, OspC je pak název téže bílkoviny*).

V době vytvoření erythema migrans typicky najdeme IgM reakci proti bílkovinám 23kD a 41kD, žádné IgG protilátky. Po několika dalších týdnech přetrvávají IgM reakce, někdy se přidávají další méně přesné protilátky proti bílkovinám 60kD a 66kD; nyní nastupují IgG reakce proti bílkovinám 23kD a 41kD. (*imunoglobuliny M jsou první imunitní reakcí organismu na cizorodé bakterie a viry, později při infekci se začínají tvořit imunoglobuliny G – daleko účinnější a déle produkované protilátky než IgM*).

Takže při přítomnosti typického klinického obrazu a současně imunitní reakce proti bílkovinám 23kD a 41kD získáme přesnou diagnózu časné boreliozy.

Zatímco bílkovina 41kD není jedinečná pouze pro B. burgdorferi, bílkovina 23kD se zdá být zcela jedinečná.

Další zřejmě jedinečné bílkoviny B.burgdorferi jsou 31kD (OspA) a 34kD (OspB) - bílkoviny vnější buněčné stěny, a dále bílkoviny 35kD, 37kD, 39kD, a 83/93kD. Reakce na 31kD obvykle nenacházíme dříve než rok nebo déle po propuknutí choroby. Nicméně opačně to neplatí - ne všichni pacienti se symptomy delšími než jeden rok mají reakce proti bílkovinám vnější buněčné stěny. Pacienti s nesilnějšími příznaky mají specifické reakce na IgM WB. S ubýváním příznaků IgM reakce zmizí nebo klesají. IgG reaktivita může být nalezena i po vymizení symptomů, ale typicky časem po úspěšné terapii také zmizí nebo poklesne.

Jsou i pacienti, kteří mají typické symptomy, ale jejich WB testy jsou negativní. Nepřítomnost delších nebo trvalých imunitních odpovědí můžeme vysvětlit přežíváním borelií uvnitř buněk. Pokud organismy borelií zůstanou intracelulární, a nedostávají se vně buněk, protilátky se netvoří. Test PCR (polymerázová řetězová reakce) je velmi citlivý při odhalení mikrobiální DNA nebo RNA, a tak jsme doufali, že tato technika by mohla sehrát důležitou roli v diagnóze boreliozy. Ale bohužel, přesnost této metody, nebyla boreliální DNA nebo RNA spolehlivě zachycena v krvi, moči nebo míšní tekutině pacientů s časnými nebo pozdějšími formami boreliozy. Tento nálezný znovu podporuje teorii o intracelulárním úkrytu borelií.

Mělo by být možné vyvinout lepší, velmi přesný Elisa test pro boreliozu s použitím rekombinantních proteinů 41kD, 23kD, 31kD a/nebo 34kD (a možná další specifické pro B.burgdorferi). Nicméně nyní je WB prozatím nejspolehlivější imunologický test.

Léčba

B. burgdorferi je in vitro citlivá na několik antibiotik. Určování minimální inhibiční koncentrace (MIC) je však velmi obtížné, kvůli dlouhé inkubaci organismů, protože borelie mají dobu dělení 20-24h (*udávány různé hodnoty od 13 po 30h, v závislosti*

na zdroji, naproti tomu např. streptokoky se dělí každých cca 10 minut). Při těchto limitacích jen několik málo studií stanovuje minimální baktericidní koncentrace (MBC) takto:

penicilin: 8ug/ml, ampicillin: 2ug/ml, tetracyklin: 1-2ug/ml, doxycyclin: 2ug/ml, ceftriaxon: 0.5ug/ml, cefotaxim: 0.5ug/ml, cefuroxim: 1-2ug/ml, cefixim: 8ug/ml, erythromycin: 0.5ug/ml, clarithromycin: 0.5ug/ml, azithromycin: 0.5ug/ml a ciprofloxacin: 4ug/ml.

V době prvních kožních projevů se zdá, že několik antibiotik může být efektivních, když jsou podávána po 2 týdny - podle několika uveřejněných výzkumů. Nicméně, u množství pacientů se poté rozvinuly následné příznaky arthralgií, únavy a parestezií, s pozitivními WB testy, a poté byli úspěšně léčeni delším podáváním antitibiotik. Proto nyní doporučuji, aby byly podávány po dobu jednoho měsíce tetracyklin, doxycyclin nebo amoxicillin, jestliže EM je jediným příznakem svědčícím pro boreliozu. Jakmile se objeví nějaké jiné příznaky, léčba boreliozy po dobu pouze 2-4 týdnů bývá často neúspěšná. Naše zkušenosti ukazují, že 3 měsíční léčba tetracyklinem byla úspěšnější. U pacientů se symptomy nemoci trvajících déle než 6 měsíců může být potřebná delší doba léčby nebo následná přeléčení různé délky.

Pacientům se symptomy nemoci trvajících více než rok může být potřeba podávat antibiotika 12-18 měsíců, aby jejich symptomy kompletně ustoupily. Odůvodnění tohoto delšího léčebného kursu je založeno na rozsáhlých pozorováních a na analogii s nemocemi vyžadujícími delší dobu léčby, jako jsou tuberkulóza, malomocenství, Q horečka, a některé plísňové choroby. Při boreliozě se zdá, že míra pomalého růstu a nízká metabolická aktivita borelií koreluje s potřebou delších léčebných období. (*generační doba mycobacterium tuberculosis je 20-30h, léčba 1/2-2 roky, mycobacterium leprae 10-20 dnů, tj. nelze ji ani kultivovat ani vyléčit – léky se podávají neustále*)

Jakmile se pacienti, krom těch s nejčasnější nákazou, začnou léčit, často se jejich symptomy během prvních několik dnů, nebo dokonce prvních několika týdnů léčby, ještě zhorší. U pacientů, kteří měli potíže více než jen několik měsíců před zahájením léčby, nemůže nastat zlepšení dříve, než po 4-6 týdnech terapie.

Typicky se při léčbě vyskytují krátká období zlepšení, následovaná relapsem nebo stěhováním symptomů; jak terapie pokračuje, období zlepšení se prodlužují. Některé bolesti kloubů mohou vyžadovat 3 měsíce nebo více, než ustoupí a únava může zmizet až na posledním místě. Preferuji tetracyklin, kvůli velkému množství případů selhání léčby u pacientů léčených ampicilinem a doxycyklinem. Pacienti obecně měli nějakou odezvu na doxycyclin, ale zlepšení nebylo dokonalé ani trvalé. Tetracyklin může být efektivnější než doxycyclin kvůli vyššímu dávkování, tj., 100mg doxycyklinu 2x denně není ekvivalentní k 500mg tetracyklinu třikrát denně; také, doxycyclin je velmi vázaný na sérové bílkoviny, více než tetracyklin, což může omezit množství volného léku k šíření do tkání a buněk. Někteří lékaři používají doxycyclin v dávkování 300-400mg denně, aby dosáhli úspěšného výsledku.

Přesné porovnání účinků doxycyklinu a tetracyklinu nebylo provedeno. Někteří lékaři také používali minocyklin, s rozdílnými úspěchy, ale se stejnou potíží v dávkování a vazbou na bílkoviny (*upozorňuji, že v r.2002 bylo ještě málo zkušeností*

s minocyklinem a obecně se používá více v Evropě – Sievers – než v USA, kde je považován za lék na akné).

Z betalaktamových atb použitých na léčbu boreliozy se zdá nejefektivnější ceftriaxon. Zčásti dle omezených zkušeností vypadá i cefotaxim, že je podobně efektivní, a vysoké dávky IV penicilinu mohou být také funkční. V časně boreliozě je orální amoxicilin stejně efektivní jako doxycyklin (*ale nepokrývá event. koinfekce*). V pozdní fázi boreliozy jsou známy časté léčebné neúspěchy i přes použití až 3g amoxicilinu spolu s probenecidem denně. Cefixime nebyl efektivním lékem. Cefuroxime axetil byl sledován jen v léčbě časně boreliozy, kde vypadá srovnatelně účinný s doxycyklinem. Omezené zprávy jeho použití v pozdnější fázi nákazy jeho účinnost však neprokázaly. Role novějších makrolidů v léčbě boreliozy potřebuje ještě další zkoumání. Erythromycin byl prokázán jako neúčinný, přes jeho dobré účinky v testech citlivosti in vitro. Azithromycin byl hlášen jako méně účinný než amoxicilin v léčbě časně boreliozy.

Někteří lékaři používají clarithromycin a azithromycin ve vyšších dávkách a po delší časová období, ale neměli takto lepší výsledky než s tetracykliny nebo betalaktamy. Podle našich zkušeností jsou účinné všechny makrolidy v kombinaci s lysozomotropními léky (*vnikají do lysozomu živočišné buňky*), obzvláště s hydroxychloroquinem (viz níže). Po zhodnocení možných faktorů se zdá, že antibiotika, která mohou dosáhnout intracelulárních koncentrací a aktivity, jsou neúčinnějšími léky. Výsledky studií v Klemplerově laboratoři (<http://www.bumc.bu.edu/microbiology/research-and-research-themes/faculty-and-their-research/mark-s-klempler-md/>), kde používali model boreliové nákazy na tkáňových kulturách, prokázaly, že ceftriaxon nebyl schopný vymýtit intracelulární organismy; podobné experimenty v Raoultově laboratoři s použitím modelu endotelových buněk demonstrovaly, že tetracyklin a erythromycin byly efektivní, ale betalaktamová antibiotika nebyla.

Tyto výsledky jsou v souladu s naší zkušeností, že tetracykliny a makrolidy dosáhnou největšího úspěchu. Na rozdíl od betalaktamů, tetracyklinová a makrolidová antibiotika jsou schopna dobrého intracelulárního proniknutí. Zážitek s makrolidovými antibiotiky byl však zklamáním, ve srovnání s jejich účinností in vitro proti boreliím, a s prokázanými účinky proti jiným intracelulárním parazitům, jako jsou chlamydie, legionely, intracelulární mycobacterium avium a toxoplasma. Důvodem je, že borelie přežívají v intracelulárních vesikulách (lysozomu), které jsou kyselé, a účinnost makrolidů je v kyselém pH ostře snížena. Toto je velký rozdíl při srovnání s tetracykliny, které jsou aktivní i v kyselém pH; zároveň bylo prokázáno, že se aktivita doxycyklinu dále zvyšuje při zvyšování pH.

Na modelech nákazy ehrlichiozou na tkáňových kulturách bylo prokázáno, že použití léků vnikajících do lysozomu, jako jsou amantadin, NH₄Cl, a chloroquin, zvýšilo zabíjení intracelulárních organismů doxycyklinem. Na základě těchto studií a hypotézy, že příznaky pozdní boreliozy jsou zapříčiněny intracelulární nákazou, jsme úspěšně léčili pacienty s použitím kombinace makrolidů a hydroxychloroquinu.

Při pozorování onemocnění „CNS“, neexistuje žádný důkaz, že by ceftriaxon byl v léčbě úspěšnější než tetracykliny nebo kombinace makrolidu a hydroxychloroquinu; jestliže je správný náš předpoklad, že patogenezé nemoci zahrnuje lokalizaci borrelií

k endotelovým buňkám krevních cest zásobujících nervovou soustavu, nebo ke gliovým či nervovým buňkám, pak není nutno užívat lék procházející přes hematolivorovou bariéru k tomu, aby byla léčba efektivní. Tetracykliny skutečně v nějakém rozsahu procházejí přes hematolivorovou bariéru, a zpočátku po zavedení do klinické léčby byly používány s jistými úspěchy pro léčbu meningitidy. *(minocyklin prochází HL bariérou asi z 50%, narozdíl od cca 10% u doxycyklinu)*

Makrolidová antibiotika neprocházejí přes hematolivorovou bariéru, ale byla shledána účinnými v léčení jiných nálezů CNS, jako např. toxoplazmózy, a podle našich zkušeností byla efektivní v léčbě neuropsychiatrických symptomů boreliózy, což bylo prokázáno i objektivním vyšetřením, např. SPECT mozku. Při srovnání baktericidních a bakteriostatických léků nebyl pozorován in vivo žádný rozdíl. Dále, nebyl zatím prokázán vznik rezistence borelií během léčby. Zhodnocení účinnosti terapie závisí vždy na klinické odezvě.

Budoucnost

Diagnóza a léčba boreliózy je bržděna neadekvátními diagnostickými testy a nedostatečným výzkumem v oblasti použití antibiotik. Nové testy Elisa založené na specifických antigenech by měly zajistit větší přesnost, ale citlivost všech testů založených na měření hostitelské imunitní odpovědi je stále omezená, pokud borelie přežívají uvnitř hostitelských buněk. Nejužitečnější by byl vývoj testů, které by určily přítomnost a množství přímo živých borelií. *(což je sice PCR, ale musel by se odebrat vzorek přímo v místě boreliemi napadené tkáně – PCR z krve nemá velkou záchytnost)*

Pro určení vhodné terapie boreliózy je potřeba provést dvojité zaslepené placebem kontrolované srovnávací studie, abychom zodpověděli otázky vztahující se k délce trvání a výběru antibiotik. Nepřekvapilo nás, že terapie sestávající z jednoho měsíce IV ceftriaxonu, následovaná dvěma měsíci IV nebo orálním doxycyklinem, nezlepšila stav pacientů s chronickou boreliózou. Toto byl očekávaný výsledek na základě předešlých informací, že žádná terapie s omezenou dobou užívání není schopna přinést pacientům úplné a trvalé zlepšení.

Je třeba dalších výzkumů, abychom zjistili, zda delší trvání terapie, použití Tetracyklinu, nebo nová kombinace makrolidů s lékem snižujícím lysozomální kyselost, mohou přinést pacientům účinnou léčbu.

zdroj: <http://www.canlyme.com/donta.html>

Terapie makrolidy při chronické borelioze

Studie z následujícího roku (2003), provedená na 235 pacientech s multisystémovým chronickým onemocněním typickým pro boreliozu, jako např únava, bolest svalů a kloubů, neuropsychiatrické symptomy, a s pozitivními serologickými testy proti *B. burgdorferi*.

Pacienti byli léčeni makrolidovým antibiotikem společně s hydroxychloroquinem.

Dávkování:

hydroxychloroquin (Plaquenil), 200 mg 2x denně plus

clarithromycin (Klacid) 500mg 2x denně nebo

azithromycin 250–500 mg denně, nebo

erythromycin 500 mg 3x denně.

Trvání léčby:

Léčba obecně trvala až do výrazného zlepšení nebo vymizení příznaků, nejméně však 3 měsíce, pokud po této době nebyl žádný výsledek, terapie byla změněna. Za vyléčené jsou považováni pacienti bez symptomů nemoci po dobu 1 rok a více. Pacienti s vymizením symptomů, jimž se později potíže vrátily, byli pro účely studie považováni za zlepšené, nikoliv vyléčené. Relaps nastal většinou během 2-6 týdnů po ukončení léčby. Nejčastější doba léčby byla 6 měsíců, nejkratší 1 měsíc a nejdelší 18 měsíců, obvykle však trvala mezi 4-8 měsíci.

Někteří pacienti měli potíže tolerovat hydroxychlorochin, a to buď z důvodu průjmů, nebo kožní reakce z přecitlivělosti. Žádný pacient neměl vinou hydroxychloroquinu oční potíže.

Výsledek:

Po 3 měsících léčby hlásilo 80% pacientů zlepšení stavu o 50% a více. Po 2 měsících léčby hlásilo 20% pacientů výrazné zlepšení (75-100% běžného stavu);

Po 3 měsících léčby 45% pacientů bylo výrazně lepší. Zlepšení často nezačalo dříve, než po několika týdnech terapie. Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi třemi používanými makrolidovými antibiotiky.

Pacienti, kteří byli léčeni samotným hydroxychlorochinem nebo samotným makrolidovým antibiotikem se zlepšili jen málo nebo vůbec.

U pacientů nemocných boreliozou déle než 3 roky před léčbou byl nástup zlepšení pomalejší a neúspěšnost častější, než u nemocných kratší dobu.

Závěr:

Tyto výsledky podporují hypotézu, že borelie přebývají v kyselém endosomu a že použití léku snižujícího lysozomální kyselost zvyšuje klinickou účinnost makrolidových antibiotik při léčbě pacientů s chronickou boreliozou.

Účinnost tetracyklinu nebyla u těchto pacientů hydroxychloroquinem nijak ovlivněna.

zdroj: <http://journals.indexcopernicus.com/fulltxt.php?ICID=13388>

Léčba chronické boreliozy tetracyklinem

6/1997 – starší studie osvětlující počátky účinné léčby boreliozy

277 pacientů s chronickou boreliozou bylo léčeno tetracyklinem 1 až 11 měsíců (průměrně 4 měsíce), přičemž výsledky těchto pacientů byly celkově dobré. 20% pacientů bylo vyléčeno, u 70% pacientů se zdravotní stav zlepšil, léčba selhala u 10% pacientů. Zlepšení nenastalo dříve než za několik týdnů, nejčastěji po dvou až třech měsících terapie. Z těchto pacientů bylo 20% seronegativních, léčba u nich probíhala stejně jako u seropozitivních. Test WB prokázal jeden nebo více pozitivních specifických proteinů u 65% pacientů s negativní Elisou.

Na výsledek léčby neměl vliv věk, pohlaví ani přítomnost erythema migrans na počátku nemoci. Delší trvání příznaků však bylo spojeno s delší dobou léčení potřebnou k dosažení zlepšení a vyléčení. Tyto výsledky podporují potřebu použití dlouhodobé léčby v péči o pacienty s chronickou boreliozou.

Důvody pro použití tetracyklin hydrochloridu pro léčbu pacientů s chronickou boreliozou byly tyto:

Pozorovali jsme, že pacienti naší kliniky, kteří byli dříve léčeni betalaktamovými antibiotiky, včetně IV ceftriaxonu, nebyli vyléčeni ani podstatně zlepšeni, a to i po několika měsících léčby. Sérologické testy u většiny z těchto pacientů byly jednoznačně pozitivní. Další zkušeností bylo, že u pacientů léčených doxycyklinem (100 mg dvakrát denně) došlo k určitému zlepšení, které ale nebylo trvalé.

Porovnáme-li farmakologické vlastnosti doxycyklinu a tetracyklin hydrochloridu, ekvivalentní dávky (2x denně 100mg doxycyklinu a 3x denně 500mg tetracyklinu) pak tetracyklin dosahuje vyšší sérové hladiny než doxycyklin. Doxycyklin se také silně váže na sérové bílkoviny, proto je pak menší množství volného léku k prostupu do tkání.

Třetím důvodem byla hypotéza, že chronická borelioza je přetrvávající intracelulární infekce. Tato hypotéza je založena na znalostech o dalších chronických infekcích, z nichž většina, ne-li všechny, jsou intracelulární (např. Chlamydia, Legionella, Leishmania, Rickettsia a Mycobacterium tuberculosis). Intracelulární úkryt borelií také vysvětluje problematické výsledky léčby boreliozy betalaktamovými antibiotiky, a

je podpořen i údaji z výzkumu modelové infekce *B. burgdorferi* na tkáňových kulturách, ve kterém byl ceftriaxon neúčinný proti intracelulárním organismům.

zdroj:

http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v25nS1/jy09_52/jy09_52.web.pdf

(pozn: blíže o tetracyklinech např. zde:

[http://www.borelioza.cz/cs/diskusni_forum/prispevek_diskuse/?fdid=1596&faid=22822,](http://www.borelioza.cz/cs/diskusni_forum/prispevek_diskuse/?fdid=1596&faid=22822)

[http://www.borelioza.cz/cs/diskusni_forum/prispevek_diskuse/?fdid=2304&faid=34807,](http://www.borelioza.cz/cs/diskusni_forum/prispevek_diskuse/?fdid=2304&faid=34807)

<http://www.emedexpert.com/facts/minocycline-facts.shtml>

a za adekvátní dávku k 1500mg tetracyklinu/den je nyní považováno 300-600mg doxycyklinu 1x(!) denně, resp. 200-300mg minocyklinu)