

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

August 1997, nr 14

Sõltumatu väljaanne

Sisujuht

Lyme'i tõbi ja selle ravi	93
Kliiniline pilt	93
Haiguse vältimine	94
Ravi põhiprintsiibid	94
Suukaudne antibiootikumravi	94
Intravenoosne antibiootikumravi	95
Põletikuvastased ravimid	95
Kõrvaltoimetest teatamine – Dekstraan 40	96

LYME'I TÕBI JA SELLE RAVI

Lyme'i tõbi ehk puukborrelioos on puukide poolt levitav, spiroheet *Borrelia burgdorferi* poolt tekitatav haigus, millele on omased nahal puugi hammustuskohas vähehaaval laienev punetus, peavalu, oksendamine ning näo- ja silmalihaste halvatused. Kroonilises staadiumis võivad tekkida nahanähud, liigesepõletikud, südame ja närvisüsteemi haigusnähud. Lõuna-Rootsis läbiviidud uuringu põhjal saadi haiguse esinemissageduseks 69 haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta aastas, neist kõige sagedamini 5...9- ja 60...74-aastastel inimestel. 77% haigusjuhtudest tekkis rändav erüteem (*erythema migrans*), neuroborrelioos tekkis 16% ja artriit 7% haigestunudest.

Riigi Tervisekaitseameti andmetel on Eestis käesoleva aasta esimese seitsme kuu jooksul diagnoositud Lyme'i tõbe 97-l korral. Sagedasemad haigestunud puukidega piirkonnad on olnud Pärnu- ja Põlvamaa, Loksa ja Alutaguse. Inimesed haigestuvad peamiselt maist septembrini.

LYME'I TÕVE KLIINILINE PILT

1. Varajast lokaliseeritud infektsiooni iseloomustavad selgepiiriline nahakahjustus – rändav erüteem, mis tekib 1...36 päeva jooksul puugi hammustuskohal keskmiselt kahel kolmandikul patsientidest. Erüteem algab punase maakuli või paapulina, mis laieneb, vahel keskelt heledamaks muutudes, diameetriga kuni 50 cm. Sellega võivad kaasnedä mitte-spetsiifilised sümptomid nagu palavik, peavalu, kaelakangus, lihas- ja liigesvalu. Rändav erüteem püsib mõne nädala.

Kraniaalnärvide paralüüs ja meningiit võivad tekkida koos rändava erüteemiga või pärast selle vaibumist. Artriit tekib tavaliselt ravimata patsientidel mitme kuu möödumisel hammustusest.

2. Varane dissemineerunud infektsioon avaldub tavaliselt 2...12 nädalat pärast puugihammustust ja kätkeb endas neuroloogilisi komplikatsioone, 10...15%-l patsientidest võib tekkida lümfotsütaarne meningiit, kraniaalnärvide paralüüs ja perifeerne

neuropaatia. Südame erutusjuhtehäired võivad tekkida 10%-l patsientidest.

3. Haiguse hiline vorm tekib umbes 50%-l eelnevalt ravimata patsientidest 6 nädalat kuni 2 aastat pärast puugihammustust ja seda iseloomustavad isoleeritud artriidid suures liigeses, eriti põlves. Tekkida võivad kroonilised neuroloogilised sündroomid.

Diagnoosimisel on olulised anamnees (puugihammustus) ja kliiniline pilt. *Borrelia burgdorferi* leidmine nahast ja kudetest on vähetõenäoline ja aeganõudev. Rändava erüteemi püsimise ajal tekivad seerumisse spetsiifilised antispéroheetsed antikehad olulises tiitris – algul IgM, seejärel IgG. Sünoviaalvedeliku muutused võivad indiviiditi erineda, kuid tavaline on leukotsüütide arv umbes 25 000, peamiselt granuloosüüdid.

LYME'I TÕVE VÄLTIMINE

Parimaks Lyme'i tõve vältimise viisiks on hoida ära puugihammustus ja nakatumine spiroheediga.

USA-s testitakse praegu rekombinantse OspA vaktsiini efektiivsust inimestel. *Borrelia burgdorferi* rekombinantsete pinnalgaudude (OspA, OspB, OspC) on tekitanud aktiivse immuunsuse Lyme'i tõve suhtes hiirtel ja teistel närilistel. Seega ei ole inimeste vaksineerimine veel lähitulevikus võimalik.

RAVI

Ravi põhimõtted

1. Infektsiooni enamuse vormide korral on efektiivne 3...4 nädala pikkune suukaudne antibiootikumravi. On teada, et *Borrelia burgdorferi* võib levida verre ja kesknärvisüsteemi varsti pärast infektsiooni algust, kuid siiski on suukaudne antibiootikumravi väga efektiivne infektsiooni leviku vältimiseks. Haiguse varases staadiumis antibiootikumidega ravitud haigete prognoos on üldjuhul hea.

2. Haiguse levikul nahaväliselt (neurooloogilised häired, südamehäired, nägemishäired või suukaudsele antibiootikumravile mittealluv artriit) tuleb antibiootikume manustada intravenoosselt.

3. Kui Lyme'i tõve korral on haaratud kesknärvisüsteem, liigesed ja süda, võib ravis kasutada ka põletikuvastaseid preparaate.

4. Kirurgiline ravi

Lyme'i tõve kroonilise või ravile allumatu artriidi korral võib vajalikuks osutuda artroskoopilise sünovektoomia teostamine.

Kuigi Lyme'i tõvega seotud südame ülejuhtehäired ei ole püsivad, võib osutuda vajalikuks ajutise kardiosimulaatori paigaldamine.

Antibiootikumravi

Lyme'i tõve varases staadiumis on valik-antibiootikumideks suukaudselt doksütsükliin, amoksitsilliin, tetratsükliin, tsefuroksiimasetiil või erütromütsiin sõltuvalt ravile allumisest. Võib kasutada fenoksümetüülpenitsilliini, kuid ei ole tõestatud selle eeliseid amoksitsilliini ees. Kasutatakse ka asitromütsiini, kuid seda peetakse amoksitsilliinist vähemefektiivseks. Tetratsükliini ega doksütsükliini ei tohi kasutada rasedatel või alla 9-aastastel lastel. Lastel on valikravimiks amoksitsilliin. Doksütsükliin suu kaudu annuses 100 mg 2 korda ööpäevas on sobiv ravi alustamiseks Lyme'i tõve varaste ilmingute korral.

Lyme'i tõve korral sobivad suukaudsed antibiootikumid eelistusjärjekorras

Antibiootikum	Ravimi firmanimetus (tootja)	Ööpäevane annus täiskasvanule	Ööpäevane annus lapsele	Kommentaari
Doksütsükliin	DOKSÜTSÜKLIIN NYCOMED (Nycomed)* DOXYCYCLIN STADA (Stada)* DOXY-M-RATIOPHARM (ratiopharm)*	100 mg 2 korda	2...4 mg/kg jagatuna kaheks annuseks	Ei ole soovitatav kuni 9-aastastele lastele, rasedatele ja rinnaga toitmise ajal
Amoksitsilliin	AMOXICILLIN 250 STADA (Stada)* AMOXICILLIN-RATIOPHARM (ratiopharm)*	250...500 mg 3...4 korda	40...50 mg/kg jagatuna kolmeks annuseks (maksimaalselt 500 mg)	
Tetratsükliin	APO-TETRA (Apotex) TETRACYKLIN (Nycomed)	250...500 mg 4 korda	25...50 mg/kg jagatuna neljaks annuseks	Ei ole soovitatav kuni 9-aastastele lastele, rasedatele ja rinnaga toitmise ajal
Fenoksümetüülpenitsilliin	VEPICOMBIN (Nycomed)* PENICILLIN V-RATIOPHARM (ratiopharm)*	500 mg 4 korda	25...50 mg/kg jagatuna kolmeks või neljaks annuseks	
Tsefuroksiimasetiil	ZINNAT (GlaxoWellcome)*	500 mg 2 korda	30 mg/kg jagatuna kaheks annuseks	Võib olla efektiivseks alternatiiviks patsientidele, kes on ülitundlikud penitsilliini, doksütsükliini või tetratsükliini suhtes
Erütromütsiin	ERYTHROMYCIN NYCOMED (Nycomed)* ERYTHROMYCIN-RATIOPHARM (ratiopharm)*	250 mg 4 korda	30...40 mg/kg jagatuna neljaks annuseks (maksimaalselt 250 mg)	Kliiniliselt vähemefektiivne, aga on sobivaks alternatiiviks patsientidele, kes on teiste ravimite suhtes ülitundlikud
Asitromütsiin	SUMAMED (Pliva)	500 mg 1 kord	Ei ole soovitatav, sest ohutus lastel ei ole piisavalt tõestatud	On kasutatud 5...10 päeva

* Täpniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

Lyme'i tõve varaselt dissemineerunud või hilise staadiumi neuroloogiliste, kardiaalsete või liigesmanifestatsioonide korral on raviks intravenoosselt tseftriaksoon, tsefotaksiim või bensüülpenitsilliin. Tseftriaksooni on peetud hilise Lyme'i tõve korral valikravimiks.

Kesknärvisüsteemi kerge haaratuse (Bell'i paralüüs) korral võib manustada suukaudselt doksütsükliini, amoksitsilliini või tetratsükliini samades annustes nagu on soovitatud varase haiguse korral nelja nädala jooksul. Lümfotsütaarse meningiidi või perifeerse neuropaatia korral on soovitatav 2...4 nädala pikkune parenteraalne ravi kolmanda põlvkonna tsefalosporiinidega.

Südame kerge haaratuse (I astme atrioventrikulaarne blokaad, kuid PR intervall on lühem kui 0,30 sekundit) korral ja teiste oluliste sümptomite

puudumisel võib manustada suukaudselt doksütsükliini, amoksitsilliini või tetratsükliini samades annustes nagu on soovitatud varase haiguse korral. Raskemate ülejuhtehäirete korral manustada patsiendile intravenoosselt bensüülpenitsilliini või tseftriaksooni.

Liigete haaratuse (artriit) korral manustada suukaudselt doksütsükliini või amoksitsilliini 4 nädala jooksul. Vajadusel võib sellist ravikuuri korrata. Püsiva artriidiga patsientidele võib ka manustada 2...4-nädala jooksul antibiootikume intravenoosselt (bensüülpenitsilliin või tseftriaksoon), sest esmane peroraalne antibiootikumikuur ei pruugi kõiki elujõulisi spiroheete hävitada.

Liigete ja närvisüsteemi samaaegse haaratuse korral on soovitatav manustada intravenoosselt tseftriaksooni 2 g ööpäevas 30 päeva jooksul.

Lyme'i tõve varase dissemineerumise ja hilise manifestatsiooni korral sobivad intravenoosselt manustatavad antibiootikumid

Antibiootikum	Ravimi firmanimetus (tootja)	Ööpäevane annus täiskasvanule	Ööpäevane annus lapsele
Tseftriaksoon	LENDACIN (Lek)* CEFAXONE (Lupin)* ROCEPHIN (Roche)*	2 g 1 kord	75...100 mg/kg 1 annusena
Tsefotaksiim	CLAFORAN (Roussell)*	2 g 3 korda	90...180 mg/kg jagatuna 2...3 annuseks
Bensüülpenitsilliin	PENICILLIN G (Biochemie)	5 milj ühikut 4 korda	250 000...400 000 ühikut/kg jagatuna 4...6 annuseks

* Tärniga märgitud ravimid on Eestis registreeritud

Põletikuvastased ravimid

Neuroloogiliste häirete korral (Lyme'i meningiit) võib ravikuuri lülitada mittesteroidseid põletikuvastaseid preparaate. Ravi võib alustada aspiriini või ibuprofeeniga, vajadusel jätkates naprokseeni või piroksikaamiga, mõnel juhul indometatsiiniga. Glükokortikosteroidide manustamise vajalikkuse üle peab otsustama spetsialist juhtudel, kui põletik on pikaajaline, äge ning ravile mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatidega ei allu.

Arvestatavaid kliinilisi uuringuid on küll vähe, kuid mõnede ekspertide arvates võib täieliku südameblokaadi või kongestiivse südamepuudulikkuse tekkimisel manustada glükokortikosteroidide, kui 24...48 tunni jooksul antimikroobne ravi ei ole aidanud.

Püsiva artriidi korral on kasutatud lisaks mittesteroidsetele põletikuvastastele preparaatidele glükokortikosteroidide ja hüdroksüklorokiini.

KOKKUVÕTE

1. Lyme'i tõvel on tavaliselt 3 staadiumi, mis vahel üksteisega kattuvad.
2. Lyme'i tõve vältimiseks on parim võimalus puukide vältimine.
3. Käesoleval ajal ei ole Lyme'i tõve vastu vaktsiini, kuid USA-s on käimas paljulubavad uuringud rekombinantse OspA vaktsiiniga.
4. Lyme'i tõve varases staadiumis on valik-antibiootikumideks suukaudselt doksütsükliin või amoksitsilliin.

5. Lyme'i tõve varaselt dissemineerunud või hilise staadiumi neurooloogiliste, kardiaalsete või liigesmanifestatsioonide korral on raviks intravenoosselt tseftriaksoon, tsefotaksiim või bensüülpenitsilliin.

6. Lyme'i tõvega rasedate ravi toimub sama skeemi järgi, kuid vältida tuleb doksütsükliini või tetratsükliini manustamist.

Kasutatud kirjandus:

1. Gerber AM, Shapiro ED et al. Lyme Disease in Children in Southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1270-1274
2. Berglund J et al. An Epidemiologic Study of Lyme Disease in Southern Sweden. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1319-1324
3. *USP DI Update* The US Pharmacopoeial Convention, Inc. 1997 May; 426-433

KÕRVALTOIMETEST TEATAMINE - DEKSTRAAN-40

Riigi Raviametile on teatatud kõrvaltoimest (anafülaktiline reaktsioon) dekstraan-40 kasutamisel vanemaealisel naispatsiendil kehakaaluga 120 kg, kellel esinesid aju transitoorne isheemia, hüpertensioon, südame kodade virvendus.

Patsiendi sõnade järgi on tal umbes 10 aastat tagasi tekkinud kollaps arvatavasti histamiini manustamisel.

Ravimid, mida patsient kasutas

Kodade virvenduse näidustusel on patsient kasutanud järgmisi ravimeid:

- pikaajaliselt atsetüülsalitsüülhapet 125 mg päevas,
- 2 nädalat nadropariini 7500 TÜ (tromboosivastane ravim)
- 2 nädalat metoprolooli 50 mg päevas.

Aju transitoorse isheemia näidustusel alustati dekstraan-40 veeni manustamist.

Tekkinud reaktsiooni iseloomustus

Veeninfusiooni algul tekkis pigistustunne rinnus ja ängistustunne. Patsiendil tekkis kliiniline surm. Dekstraan-40 manustamine lõpetati kohe ning alustati patsiendi elustamist.

Anafülaktilise reaktsiooni sümptomid

Dekstraan-40 (kõrgmolekulaarne dekstraan) kasutamisel esineb umbes 0,03% patsientidest kõrvaltoimeid. Peamiselt tekivad ülitundlikkusreaktsioonid, kergemal juhul nahapunetus, sügelus, nõgestõbi, külmavärinad, iiveldus ja palavik; raskemal juhul anafülaktiline reaktsioon, hüpotensioon ja tsirkulatoorne kollaps. Kuigi üldjuhul on reaktsioonid pöörduva iseloomuga, võib harva esineda ka letaalse lõppega reaktsioone.

Rasked anafülaktilised reaktsioonid tekivad ainult neil patsientidel, kellel on dekstraan-reaktiivsed

7. Tavaliselt allub Lyme'i tõbi ravile hästi, aga hilise Lyme'i tõvega patsientidel võivad sümptomid taanduda aeglaselt.

8. Põletikuvastaseid preparaate võib kasutada Lyme'i tõve kesknärvisüsteemi, liigeste või südame haaratuse korral.

antikehad, s.t neil, kellele on varem dekstraani manustatud. Dekstraan-40 infusioon põhjustab sellisel juhul suurte immuunkomplekside tekkimise, mis aktiveerib ensüümsüsteemide, leukotsüütide ja trombotsüütide kaskaadi. Seda toimet on võimalik vältida või vähendada, kui enne dekstraan-40 infusiooni alustamist manustada madalmolekulaarset dekstraani (molekulmass 1000 daltonit), mis blokeerib antikehad. 20 ml madalmolekulaarse dekstraani manustamisel veeni 1...2 minutit enne dekstraan-40 infusiooni algust väheneb märgatavalt raskete anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise oht. Kergete reaktsioonide esinemissagedus oluliselt ei muutu.

Ravi

Kui tekib raske allergiline reaktsioon, ilmneb see tavaliselt kohe infusiooni algaasis. Reaktsiooni ilmnemisel tuleb infusioon kohe katkestada ja alustada vastavat sümptomaatilist ravi (adrenaliin, glükokortikosteroidid jne). Raskete anafülaktiliste reaktsioonidega kaasneb metaboolne atsidoos, mis võib põhjustada südame seiskumise. Tsirkulatsioonihäired ei normaliseeru enne atsidoosi ravimist. Tsirkulatoorse kollapsi korral tuleb plasma mahu kiireks taastamiseks kasutada kõrgmolekulaarseid kolloidlahuseid.

Kasutatud kirjandus:

1. *Meyler's Side Effects of Drugs* 12th Edition, ed. Dukes, MNG. Elsevier Science Publishers B.V. 1992: 865-877
2. Tootja (Ilsanta) informatsioon