Fitoterapia zespołu poboreliozowego

Phytotherapy of posttreatment Lyme disease syndrome

Przemysław Figura

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, tel. 61 854 60 00, e-mail: fp.nanga@gmail.com

Słowa kluczowe: borelioza, fitoterapia, zespół poboreliozowy

Keywords: lyme disease, phytotherapy, posttreatment Lyme disease syndrome

Streszczenie

Uznany standardem leczenia boreliozy jest antybiotykoterapia, zarówno w monoterapii, jak i łączona. We wczesnej fazie choroby wykazują one umiarkowaną skuteczność. W przypadku nawet 1/3 chorych poddanych leczeniu, w dalszym ciągu manifestują się różne objawy określane jako zespół poboreliozowy (PTLDS). Za przyczynę PTLDS uważa się uszkodzenia patofizjologiczne pozostałe po chorobie lub przewlekła infekcja krętkami *B. burgdorferi* (Bb) sensu lato w formach owalnych oraz chronione przez biofilm. Zwyczajnie stosowane przy boreliozie antybiotyki nie przynoszą efektów przy PTLDS, także przy wydłużonym czasie leczenia. Zasadne zatem wydaje się zwrócenie w kierunku poszukiwania nowych związków mogących wspomóc leczenie. Interesującym kierunkiem zdaje się badanie związków fitochemicznych i ekstraktów roślinnych. Przegląd badań wskazuje, iż niektóre z nich wykazują wysoką efektywność wobec Bb w monoterapii i terapii kombinowanej z antybiotykami, m.in. ekstrakt ze stewii, bajkalina. Omówiona zostanie także fitoterapia Buhnera.

Summary

The recognized standard in Lyme disease treatment is antibiotic therapy, both in monotherapy or in combination. This approach is fairly effective in the early stages of the disease. In up to 1/3 of the patients treated, Lyme disease symptoms remain; which is diagnosed as PTLDS. The cause of PTLDS is considered to be pathophysiological damage after the disease or a chronic infection of *B. burgdorferi* (Bb) sensu lato remaining in oval forms and protected by biofilm. Standard antibiotic Lyme treatment is ineffective in PTLDS, as well as extended treatments. Therefore, it seems reasonable to look for new compounds that can aid treatment. An interesting direction seems to be the study of phytochemical compounds and plant extracts. A review of the studies indicates that some of them, such as Stevia extract, Baicalin are highly effective against Bb in monotherapy and in combination therapy with antibiotics. Buhner's phytotherapy will also be discussed.

Borelioza to najczęstsza choroba odkleszczowa występująca u ludzi. Jest wywoływana przez bakterie z rodzaju *Borrellia*, głównie *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* i *B. garinii* [1]. Wektorem są zwykle kleszcze z rodzaju *Ixodes*, np. *Ixodes ricinus*, jednak nie tylko. Kleszcze te są rozpowszechnione w Eurazji i Ameryce Północnej, szczególnie w jej wschodniej części. Przechodzą różne stadia rozwojowe, od larwy, poprzez nimfę do osobnika dorosłego. Larwa kleszcza ma około 1 mm wielkości, nimfa około 1,5 mm wielkości, formy dorosłe 6–15 mm. Szacuje się, że 10,1% nimf w Europie jest nosicielem krętków *Borellia*, wobec 18,6% zainfekowanych form dorosłych [2]. Częstość występowania boreliozy wzbudza duże kontrowersje. Oficjalnie podaje się w Polsce 13 624 zachorowania na boreliozę w 2015 roku, co daje 36 osób na 100 tys. [3]. W Holandii są to 23 500 nowe przypadki zachorowań rocznie (120 osób/100 tys) [4]. W Szwecji zdiagnozowane 464 przypadki na 100 mieszkańców w 2016 roku [5].

W Stanach Zjednoczonych oficjalne statystyki CDC podają 28 453 przypadki nowych zachorowań w roku 2015 [6], jednakże ta organizacja jednocześnie przyznaje, iż rzeczywista częstość występowania boreliozy jest około 10 razy większa, szacując to na podstawie ilości osób seropozytywnych wobec krętków *Borelli* i ilości osób diagnozowanych klinicznie z danych firm ubezpieczeniowych [7]. Rozbieżności te wynikają również z licznych problemów diagnostycznych związanych z chorobą z Lyme. Tylko część osób u których rozpoznano kliniczną boreliozę przypomina sobie ukąszenie kleszcza. Rumień wędrujący (*Erythrema migrans*) uważany za klasyczny objaw kliniczny pojawia się w około 70–80% przypadków, często ma on atypowy charakter [8]. Typowa dwustopniowa diagnostyka laboratoryjna opiera się o test ELISA i potwierdzenie wyniku za pomocą testu Western Blot. Metaanaliza badań tych testów wykazała, że średnia czułość testu ELISA wynosi zaledwie 62,3%, a Western Blot 62,4% [9].

Standardem leczenia rozpoznanej boreliozy jest doksycyklina w dawce 2x100 mg na dobę przez 14–28 dni. Wykazuje ona dość wysoką skuteczność w eradykacji krętków przy wczesnym rozpoznaniu. Stosuje się także inne antybiotyki, m.in. amoksycylinę, azytromycynę i klarytromycynę, a przy neuroborelioze wlewy dożylnie z Cefriaksonu i Cefotaksymu [10]. W badaniach klinicznych skuteczność leczenia wczesnie rozpoznanej boreliozy z występującym rumieniem wędrującym oszacowano na 85–90% [12, 13, 14]. W przypadku neuroboreliozy, częściej obserwowanej w Europie [11] zauważono istotną poprawę po podaniu antybiotyków u znacznej większości pacjentów, jednak 20–60% osób zgłaszało utrzymywanie się licznych

negatywnych objawów klinicznych [15, 16]. W związku z tym, w 2006 Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Zakaźnych (IDSA) zaproponowało utworzenie terminu *Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* (PTLDS) – w polskiej literaturze określanego jako zespół poboreliozowy [17] dla określenia pacjentów, u których mimo prawidłowego leczenia właściwie rozpoznanej boreliozy, utrzymywały się subiektywne objawy. Należą do nich, m.in. chroniczne zmęczenie, ogólny ból, trudności kognitywne związane z myśleniem i pamięcią, bóle stawów, mięśni, głowy, szyi, pleców, rozdrażnienie [18]. Niektórzy autorzy rozszerzają to pojęcie, i tak np. Cameron definiuje zespół poboreliozowy jako *utrzymujące się objawy takie jak bóle lub swędzenie stawów, zmęczenie, zaburzenia poznawcze, bóle głowy, zaburzenia snu i inne efekty neurologiczne jak zaburzenia demielinizacji, neuropatia obwodowa, objawy neuropsychiatryczne lub kardiologiczne* [19].

Istnienie i etiologia zespołu poboreliozowego wzbudza duże kontrowersje. Obecnie jest to bardziej określenie dla grupy osób z objawami aniżeli jednostka kliniczna. Należy ją także odróżnić od przewlekłej, nieleczonej boreliozy lub nieskutecznego leczenia antybiotykowego. Sceptycy wobec istnienia zespołu poboreliozowego argumentują, że takie objawy jako chroniczne zmęczenie występują u około 20% osób w populacji dorosłych, 36–45% osób doświadcza umiarkowanego bólu mięśni lub stawów, a 1/3 doświadcza problemów kognitywnych [20].

Jest kilka hipotez na temat przyczyn PTLDS. Najwcześniej sformułowano tezę uszkodzeń patofizjologicznych po przebytej chorobie [20]. Wiadomo, że krętki *Borellia* wykazują tropizm do tkanki łącznej serca, śródbłónka, ligamentów, osłonki mielinowej czy błony maziowej stawów [21]. Ich uszkodzenia mogą prowadzić do obserwowanych objawów takich jak porażenie nerwu twarzowego obserwowane u około 20% osób po przebytej chorobie [20]. U 10% osób leczonych na boreliozę stawową występuje antybiooporna borelioza stawowa, którą tłumaczy się zjawiskami autoimmunologicznymi [22]. U pacjentów z upływem czasu następuje poprawa [20]. Nie stwierdza się obecności krętków w posiewach po infekcji. Podobne zjawisko uszkodzeń patofizjologicznych znamy w innych chorobach, m.in. bakteryjnym zapaleniu płuc [20]. Jednakże jak zauważył Aucott, u 20–45% pacjentów nowe objawy pojawiają się po dłuższym czasie od zakończenia leczenia [23]. Stwierdzono wyższą częstość występowania przeciwciał do protein p28, p30, p31 i p34 u osób z zespołem poboreliozowym względem osób zdrowych po przebytej boreliozie [24]. Zaobserwowano wyraźnie różnice w kompozycji protein płynu mózgowo-rdzeniowego względem osób

zdrowych i z chronicznym zmęczeniem [25]. Postuluje się także podłoże autoimmunologiczne [21, 26].

Alternatywną koncepcją jest obecność form latentnych *B. burgdorferi* s.l. takich jak formy owalne czy L-kształtne. Powstają one pod wpływem czynników stresowych, m.in. zmian pH, zasolenia, poziomu cukru czy w obecności antybiotyków [27]. Formy te wykazują oporność wobec zwykle stosowanych w leczeniu boreliozy antybiotyków – doksycykliny czy amoksycykliny [27]. Jednakże formy przetrwalnikowe obserwujemy przede wszystkim *in vitro*, natomiast bardzo rzadko *in vivo*, na dodatek obecności tych form nie powiązano z aktywnym zespołem objawów PTLDS czy chronicznej boreliozy [28]. Wskazuje się na brak dobrych technik obserwacyjnych form przetrwalnikowych *in vivo*. Jako użyteczne wymienia się obecnie jedynie obserwację mikroskopową, zależną od trafnego dobru miejsca biopsji i częściowo PCR [29]. Standardowo stosowana w leczeniu boreliozy doksycyklina jest silnym induktorem form owalnych krętków *Borellia*, zwiększając ich ilość o 270% [30]. Związki metronidazolu, tinidazolu, tigecyliny czy amoksycykliny redukują ilość form przetrwalnikowych w warunkach *in vitro* [30].

W ostatnim czasie zaobserwowano tworzenie przez krętki *Borellia burgdorferi sensu lato* biofilmu, czyli złożonych granularnych kolonii, które pozwalają przetrwać bakteriom w trudnych warunkach środowiskowych [31]. Biofilm udało się zaobserwować zarówno *in vitro*, jak i w organizmach żywych. Jest on wysoce oporny na antybiotyki. W przypadku niektórych bakterii wymagane skuteczne stężenia bójcze antybiotyków są nawet 1000 razy większe. Biofilm zaobserwowano zarówno bezpośrednio przy użyciu technik mikroskopowych, jak i poprzez markery, przede wszystkim przeciwciała wobec alginianów [31]. Sugeruje się także obecność mechanizmu effluksu jako czynnika oporności wobec antybiotyków [32, 33]. Badania *in vitro* nad skutecznością antybiotyków wykazały około 30–40% zmniejszenie biofilmu, co jest wynikiem wysoce niezadowalającym [30]. Podaje się, że bakterie tworzące biofilm są odpowiedzialne za szereg długotrwałych i opornych infekcji [34]. Długotrwała monoantybiotykoterapia wydaje się nie przynosić satysfakcjonujących efektów [35]. W związku z tym istnieje potrzeba poszukiwania nowych rozwiązań, a jednym z interesujących i łatwo dostępnych kierunków jest zwrócenie się ku związkom naturalnym.

Przesiewowe badania aktywności związków naturalnych *in vitro* wobec krętków, form owalnych i biofilmu przeprowadzono w Instytucie Ratha na szczepach *Borellia burgdorferi* s.s. i *Borellia garinii* [36]. Wszystkie 15 testowanych związków wykazywało aktywność bakteriostatyczną i bakteriobój-

czą wobec krętków. W przypadku owalnych form przetrwalnikowych uzyskano tylko wartości LD_{50} dla hydroksytyrozolu, kwasu cis-2-decenowego, baikaleiny, monolaurynianu glicerolu i wyciągu z listownicy standaryzowanej na zawartość jodu. Nie są to wartości satysfakcjonujące klinicznie, ale należy wspomnieć, że użyta jako odniesienie doksycyklina nie wykazywała aktywności wobec form owalnych. Najmniejszą aktywność wykazywały badane związki naturalne wobec biofilmu. Wobec *B. burgdorferi* aktywne były luteolina, kwas cis-2-decenowy, baikaleina, monolaurynian glicerolu i wyciąg z listownicy, zmniejszając wielkość kolonii 30–60%. Wobec *B. garinii* aktywne były tylko monolaurynian glicerolu i baikaleina, zmniejszając wielkość kolonii o około 40–60%. Doksycyklina zmniejszała wielkość biofilmu o około 40%. Należy podkreślić, że używano bardzo wysokich stężeń związków pochodzenia naturalnego i doksycykliny na poziomie 500 $\mu\text{g/ml}$, które są trudne do uzyskania *in vivo* [36]. Sprawdzono także połączenie doksycykliny ze związkami pochodzenia naturalnego. Zaobserwowano efekt addytywny wobec form owalnych między antybiotykiem a flawonami: baikaleiną i luteoliną, natomiast wobec biofilmu z baikaleiną, luteoliną i ekstraktem z listownicy [37].

Dalsze badania screeningowe *in vitro* wykazały że ekstrakt z pestek grejpfruta, ekstrakt z dzikiej wiśni, ekstrakt z zielonych łupin orzecha czarnego, ekstrakt z pestek moreli, kwercetyna i resweratrol wykazywały umiarkowaną aktywność wobec form owalnych w wysokich stężeniach, zabijając je w 40–50% [38]. Bardziej obiecujące wyniki uzyskano, badając komercyjnie dostępne etanolowe ekstrakty ze stewii (*Stevia rebaudiana* Bertoni, *Asteraceae*) [39]. Jeden z nich wykazywał bardzo dobrą skuteczność bójczą wobec krętków *B. burgdorferi* i użyto go do dalszych badań. Wobec form owalnych ekstrakt ze stewii uzyskał 94% eradykację żywych komórek. Jako kontrolę negatywną użyto 25% etanolu, a jako kontrolę pozytywną doksycyklinę. Oba te związki nie miały wpływu na liczebność form kolistych względem kultur, do których nie wprowadzano żadnych dodatkowych związków. Badania ekstraktu ze stewii na biofilmie *B. burgdorferi* wykazały 34–40% redukcję jego wielkości w zależności od użytego podłoża. Doksycyklina nie zmniejszyła istotnie wielkości biofilmu. Mechanizm działania ekstraktu ze stewii nie został jak do tej pory poznany [39]. Wyciągi ze stewii, standaryzowane na zawartość 95% stewiozydu, są stosowane jako zamiennik cukru, od 2010 roku dostępne także w Unii Europejskiej [38]. Wydaje się jednak, że to nie stewiozyd, a inne związki zawarte w roślinie wykazują silną aktywność przeciwbakteryjną [40].

Ciekawe i całościowe podejście do fitoterapii boreliozy prezentuje Stephen Buhner, amerykański zielarz i fitoterapeuta, zajmujący się od kilkunastu lat problematyką boreliozy i koinfekcji [42]. Jego koncepcja opiera się na obserwacji ekologii krętków *Borellia* i oddziaływaniu na organizm na różnych poziomach:

- Ochrona śródbłónka (endothelium)
- Remodulacja cytokin
- Ochrona struktur kolagenowych
- Modulacja i wzmocnienie układu odpornościowego
- Ochrona i przywrócenie funkcji uszkodzonych struktur fizjologicznych
- Oddziaływanie na konkretne symptomy
- Zwalczanie krętków.

Buhner proponuje użycie licznych ziół. Do najważniejszych z nich należą rdestowiec japoński, brodziuszka wierchowata, witania ospała, tarczycza bajkalska, czepota puszysta, eleuterokok kolczysty oraz gou teng.

Rdestowiec japoński (*Polygonum cuspidatum*, *Reynoutria japonica*, *Fallopia japonica*) należy do rodziny rdestowatych (*Polygonaceae*). Jest to roślina inwazyjna, zawleczona z Azji południowo-wschodniej. Surowcem jest kłącze z korzeniem. Do najważniejszych składników należą: resweratrol, polidatyna, emodyna, chryzofanol, kwas galusowy, kwercetyna, luteolina, apigenina. Rdestowiec wykazuje szeroki zakres działania biologicznego: działa przeciwbakteryjnie, immunomodulująco, przeciwnowotworowo, prewencyjnie przy miażdżycy [43]. Ważne jest jego działanie hamujące translokację NF-kB, czynnika odgrywającego kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej na infekcję. Zaburzenia w jego regulacji powiązane są, m.in. ze stanami zapalnymi czy chorobami autoimmunologicznymi. Zmniejsza poziom prozapalnych cytokin, in. TNF- α , IL-6 [44], IL-1 β , IL12-, IFN- γ [45]. Działa antyoksydacyjnie i neuroprotektoryjne [46]. Wywiera działanie ochronne na śródbłonek. Resweratrol zawarty rdestowcu jest obecnie jednym z najintensywniej badanych nutraceutyków, z licznymi badaniami klinicznymi [47]. Zalecane dawkowanie rdestowca waha się od 1–10g 3 razy dziennie.

Brodziuszka wierchowata (*Andrographis paniculata*, *Acanthaceae*) występuje w Azji południowo-wschodniej. Stosowana powszechnie w Ajurwedzie. Zawiera diterpeny: andrografolid (0,8–1,8%) i pochodne deoksyandrografolid, neoandrografolid, bisandgrografolid B, andrograpanina. Ponadto występują flawonoidy, sterole. Wykazuje działanie immunomodulujące (m.in. hamuje TNF- α , IL-6, IL-8), przeciwwirusowe, przeciwbakte-

ryjne wobec szerokiego spektrum patogenów. Istotnie skraca czas trwania infekcji, szczególnie w połączeniu z żeń-szeniem syberyjskim [48]. Ograniczeniem do stosowania brodziuszki są przede wszystkim skórne reakcje alergiczne występujące u około 1 % osób zażywających ziele [42,49]. Typowe dawkowanie to 2–5 g 3 razy dziennie. Z uwagi na mechanizm wydalania do światła jelita andrografolidu przez glikoproteinę P – dawki powyżej 1 mg/kg masy ciała nie wchłaniają się [50].

Witania ospała (*Withania somnifera*, *Solanaceae*) to jedno z najważniejszych ziół ajurwedyjskich o bardzo szerokim oddziaływaniu biologicznym. Jej potoczna nazwa to Ashwagandha. Zawiera laktony steroidowe (witanolidy): witaferyna A, witanon, 27-dezoksywitanon, witanolidy A, B, D, witanozydy IV, VI, alkaloidy (anaferyna, anahigryna, witanina). Wspomaga procesy kognitywne, działa przeciwstresowo (obniża poziom kortyzolu, zmniejsza pobudzenie neuronów glutaminowych i nNOS), przeciwlękowo, poprawia wydolność, obniża cholesterol, działa przeciwnowotworowo, moduluje układ odpornościowy (m.in. hamuje IL-10, IL-1 β , MIP-1 α , NF-kB) [51], reguluje sen. Działa wyraźnie neuroprotekcynie, wspiera neurogenezę [52]. Ashwagandha może wywoływać senność, w dużych dawkach wykazuje działanie poronne. Zwykle zalecane dawkowanie to 2 g 2–3 razy dziennie.

Tarczycza bajkalska (*Scutellaria baicalensis*, *Lamiaceae*) naturalnie występuje w Azji północno-wschodniej, obecnie uprawiana także w Europie. Należy do 50 podstawowych ziół medycyny chińskiej. Surowcem leczniczym jest korzeń. W składzie zawiera liczne flawonoidy: bajkalinę i jej aglikon bajikaleinę, wogonozyd, wogoninę, oroksylinę A, skutellarynę. Wykazuje działanie przeciwalergiczne i przeciwastmatyczne, sedatywne i przeciwdrgawkowe. Stymuluje czynniki wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego – BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), przyspieszając rekonwalescencję po uszkodzeniach mózgu, działa neuroprotekcynie i zmniejsza stany zapalne w mózgu [53]. Obserwuje się szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego bajkaleiny, m.in. wobec *Staphylococcus aureus* [54]. Postulowany mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy protein, zwiększeniu przenikalności błon bakteryjnych, upośledzeniu aktywności dehydrogenazy bursztynowej i jabłczanowej [55]. Osłabia także strukturę biofilmu tworzoną przez *B. burgdoferi* s.s. [36]. Hamuje szereg czynników prozapalnych, m.in. IL-1 β , IL-6, TNF- α , podnosi poziom tlenu azotu [56].

Czepota puszysta (*Uncaria tomentosa*, *Rubiaceae*) naturalnie występuje w środkowej części Ameryki Południowej. Istnieją dwa chemotypy rośliny, jeden z przewagą alkaloidów oksyindolowych tetracyklicznych (rhychofi-

lina, izorhynchofilina, korynoxaina), drugi z przewagą alkaloidów pentacyklicznych (formzanina, pteropodyna, izopteropodyna, mitrafilina). W zależności od warunków uprawy i pory zbioru suma alkaloidów potrafi się zmieniać w zakresie 0,04–3,83%. Ponadto jako surowiec używa się korę korzenia, korzeń i korę łodygi czepoty, co utrudnia ocenę działania preparatów z czepoty [57]. Koci pazur wykazuje działanie przeciwzapalne (hamuje m.in. IL-1 α IL- β , IL-4, IL-17 [58]), przeciwdepresyjne, przeciwreumatyczne, normalizujące układ odpornościowy przy chronicznych infekcjach [42]. Badania własne producenta jednego z preparatów oparych o czepotę (Samento) sugerują wysoką aktywność wobec *Borellia burgdorferi* s.s. jednak nie zostały one jak dotąd nawet opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym [59].

Eleuterokok kolczysty (*Eleutherococcus senticosus*, *Araliaceae*), zwany potocznie żeń-szeniem syberyjskim ze względu na podobne działanie do żeń-szenia koreańskiego. Zawiera 0,6–0,9% eleuterozydów A-G i I-M, ciwujanozydy, akantopanaksozydy A-C i E, chiisanozyd, sesilozyd [60]. Związki te wykazują wysoką aktywność biologiczną, jednak ograniczeniem jest niska biodostępność po podaniu doustnym, która dla eleuterozydów B i E sięga 3,3–3,8% [61]. Działa adaptogennie, prokognitywnie, neuroprotekcynnie, przeciwzapalne. Przeciwdziała przemęczeniu, podnosi odporność. Zwiększa odporność na stres. Wydaje się mieć zastosowanie przy chronicznym zmęczeniu, aczkolwiek dane nie są tu jednoznaczne [61]. Wzmacnia działanie innych ziół, m.in. brodziuszki, tarczycy, cytryńca chińskiego [62].

Gou teng (*Uncaria rhynchophylla*, *Rubiaceae*) to roślina spokrewniona z czepotą puszystą, jednak występująca naturalnie na terenie Indochin. Surowcem są charakterystyczne haczyki części naziemnej. Zawiera hirsuteinę, korynokseinę, izokorynokseinę, rhynchofilinę, izorhynchofilinę, korynoksyne. Wywiera ochronne działanie na śródbłonek naczyń, obniża ciśnienie, działa przeciwzapalnie i wyraźnie neuroprotekcynnie. Hamuje ekscytotoksyczność związaną z kwasem glutaminowym, zmniejsza stan zapalny w obrębie mózgu, hamując szereg czynników prozapalnych (NF-kB, TNF- α , IL-1 β , COX-2) [63]. Hamuje immunoreaktywność podstawowych białek mielinowych. Chroni przed uszkodzeniami neuronalnymi związanymi z czynnikami egzogennymi. Wspiera remielinizację neuronów, a także stymuluje wzrost oligodendrycytów [42].

Propozycje Buhnera zyskały duże uznanie wśród pacjentów borykających się z boreliozą i powikłaniami po chorobie. Jako fitoterapeuta-praktyk stosował on zioła u przynajmniej 25 000 pacjentów, u znacznej większości

z powodzeniem. Proponowane przez niego preparaty nie ograniczają się wyłącznie do tych omówionych w niniejszym opracowaniu. Niezależnie od tego, czy przyczyną zespołu poboreliozowego są uszkodzenia patofizjologiczne, podłoże autominunologiczne czy obecność form owalnych i/lub biofilmu, z uwagi na szeroki zakres aktywności biologicznej proponowanych preparatów, mogą one przynieść dobry skutek. Nie jest to podejście cenione we współczesnej nauce, gdzie poszukuje się precyzyjnych relacji przyczynowo-skutkowych i jasnych mechanizmów, jednak w fitoterapii jak najbardziej akceptowane i zrozumiałe. Proponowane przez Buhnera zioła modulują naturalne mechanizmy odpornościowe, co wydaje się być racjonalnym podejściem w przypadku chorób przewlekłych. Obserwuje się także małą ilość działań niepożądanych, a większość z nich ma umiarkowane nasilenie.

Brakuje jednak badań klinicznych potwierdzających ich skuteczność i nie wydaje się, by ta sytuacja mogła się szybko zmienić. Należy mieć też na uwadze, że Buhner prowadził swoje obserwacje w Stanach Zjednoczonych, a tam występuje głównie *B. burgdorferi* s.s., natomiast w Europie dominują *B. afzelii* i *B. garinii*, które wywołują inne manifestacje kliniczne.

Literatura

- [1] Wasiluk A., Zalewska-Szajda B., Waszkiewicz N., Kępka A., Szajda D.S., Wojewódzka-Żeleźniakowicz M., Ładny J.R., Pancewicz S., Zwierz Z.W., Zwierz K., Lyme disease: etiology, pathogenesis, clinical courses, diagnostics and treatment, *Progress in Health Sciences*, 2011, 1(2), s. 179–186.
- [2] Rauter C., Hartung T., Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Ssensu Lato Genospecies in *Ixodes ricinus* Ticks in Europe: a Metaanalysis, *Applied and Environmental Microbiology*, 2005, 71(11), s. 7203–7216.
- [3] Stan sanitarny kraju w roku 2015, Główny Inspektorat Sanitarny
- [4] Dissemination of GP consultations for erythema migrans in the Netherlands from 1994 to 2014 [source: RIVM].
- [5] Sykes R.A., Makiello P., An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe, *Journal of Public Health (Oxford)*, 2017, 39(1), s. 74–81.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention, Reported cases of Lyme disease by state or locality, 2005–2015†., 2016, <https://www.cdc.gov/lyme/stats/tables.html> [Akces: 29.05.2017].
- [7] Centers for Disease Control and Prevention, How many people get Lyme disease?, 2015, <https://www.cdc.gov/lyme/stats/humancases.html> [Akces: 29.05.2017].
- [8] Smith R.P., Schoen R.T., Rahn D.W., Sikand V.K., Nowakowski J., Parenti D.L., Holman M.S., Persing D.H., Steere A.C., Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans, *Annals of Internal Medicine*, 2002, 136, s. 421–428.

- [9] Cook M.J., Puri B.K., Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy, *International Journal of General Medicine*, 2016, 9, s. 427–440.
- [10] Flisiak R., Pancewicz S., Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, *Przegląd Epidemiologiczny*, 2008, 62(1), s. 193–199.
- [11] Zajkowska J., Lewczuk P., Strle F., Stanek G., Lyme Borreliosis: From Pathogenesis to Diagnosis and Treatment, *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, Article ID 23165.
- [12] Taylor R.S., Simpson I.N., Review of treatment options for Lyme borreliosis, *Journal of Chemotherapy*, 2005, 2, s. 3–16.
- [13] Wormser G.P., Ramanathan R., Nowakowski J., McKenna D., Holmgren D., Visintainer P., Dornbush R., Singh B., Nadelman R.B., Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(9), s. 697–704.
- [14] Stupica D., Daša Stupica Lusa L., Ružić-Sabljic E., Cerar T., Strle F., Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days, *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2012, 55(3), s. 343–350.
- [15] Bremell D., Dotevall L., Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension, *European Journal of Neurology*, 2014, 21(9), s. 1162–1167.
- [16] Borg R., Dotevall L., Hagberg L., Mareaspin V., Lotric-Furlan S., Cimperman J., Strle F., Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005, 37(6–7), s. 449–454.
- [17] Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J., Bakken J.S., Strle F., Stanek G., Bockenstedt L., Fish D., Dumler J.S., Nadelman R.B., The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(9), s. 1089–1134.
- [18] Aucott J.N., Rebman A.W., Crowder L.A., Kortte K.B., Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here?, *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 2013, 22(1), s. 75–84.
- [19] Cameron D., i wsp., Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease, *Expert review of anti-infective therapy*, 2004, 2(1), s. 1–13.
- [20] Lantos P.M., Chronic Lyme disease: the controversies and the science, *Expert review of anti-infective therapy*, 2011, 9(7), s. 787–797.
- [21] Wasiluk A., Zalewska-Szajda B., Waszkiewicz N., Kępka A., Szajda D.S., Wojewódzka-Żeleźniakowicz M., Ładny J.R., Pancewicz S., Zwierz Z.W., Zwierz K., Lyme disease: etiology, pathogenesis, clinical courses, diagnostics and treatment, *Progress in Health Sciences*, 2011, 1(2), s. 179–186.
- [22] Steere A.C., Angelis S.M., Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis, *Arthritis and rheumatism*, 2006, 54(10), s. 3079–3086.
- [23] Aucott J.N., Rebman A.W., Crowder L.A., Kortte K.B., Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something

- here?, *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 2013, 22(1), s. 75–84.
- [24] Chandra A., Wormser G.P., Marques A.R., Latov N., Alaedini A., Anti-Borrelia burgdorferi antibody profile in post-Lyme disease syndrome, *Clinical and vaccine immunology: CVI*, 2011, 18(15), s. 767–771.
 - [25] Schutzer S.E., Angel T.E., Liu T., Schepmoes A.A., Clauss T.R., Adkins J.N., Camp II D.G., Holland B.K., Berdquist J., Coyle P.K., Smith R.D., Fallon B.A., Natelson B.H., Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome, *PLoS One*, 2011, 6(2), s. 17287.
 - [26] Ścieszka J., Dąbek J., Cieślík P., Post-Lyme disease syndrome, *Reumatologia*, 2015, 53(1), s. 46–48.
 - [27] Sharma B., Brown A.V., Matluck N.E., Hu L.T., Lewis K., Borrelia burgdorferi, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(8), s. 4616–4624.
 - [28] Lantos P.M., Auwaerter P.G., Wormser G.P., A systematic review of Borrelia burgdorferi morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease, *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2014, 58(5), s. 663–671.
 - [29] Brorson Ø., Brorson S.H., Scythes J., MacAllister J., Wier A., Margulis L., Destruction of spirochete Borrelia burgdorferi round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline, *PNAS*, 2009, 106(44), s. 18656–18661.
 - [30] Sapi E., Kaur N., Anyanwu S., Luecke D., Datar A., Patel S., Rossi M., Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of Borrelia burgdorferi, *Infection and Drug Resistance*, 2011, 4, s. 97–113.
 - [31] Sapi E., Balasubramanian K., Poruri A., Maghsoudlou J.S., Socarras K.M., Timmaraju A.V., Filush K.R., Gupta K., Shaikh S., Theophilus P.A.S., Luecke D.F., MacDonald A., Zelger B., Evidence of In Vivo Existence of Borrelia Biofilm in Borreliac Lymphocytomas, *European Journal of Microbiology & Immunology*, 2016, 6(1), s. 9–24.
 - [32] Bunikis I., i wsp., An RND-Type Efflux System in Borrelia burgdorferi Is Involved in Virulence and Resistance to Antimicrobial Compounds. Wessels MR, ed. *PLoS Pathogens*. 2008, 4(2), s. 1000009.
 - [33] Greene N.P., Hinchliffe P., Crow A., Ababou A., Hughes C., Koronakis V., Structure of an atypical periplasmic adaptor from a multidrug efflux pump of the spirochete *Borrelia burgdorferi*, *FEBS Letters*, 2013, 587(18), s. 2984–2988.
 - [34] Song T., Duperthuy M., Wai S.N., Sub-Optimal Treatment of Bacterial Biofilms, *Antibiotics*, 2016, 5(2), s. 23.
 - [35] Klempner M.S., Baker P.J., Shapiro E.D., Marques A., Dattwyler R.J., Halperin J.J., Wormser G.P., Treatment trials for post-lyme disease symptoms revisited, *The American Journal of Medicine*, 2013, 126(8), s. 665–669.
 - [36] Goc A., Niedzwiecki A., Rath M., In vitro evaluation of antibacterial activity of phytochemicals and micronutrients against Borrelia burgdorferi and Borrelia garinii, *Journal of Applied Microbiology*, 2015, 119(6), s. 1561–1572.
 - [37] Goc A., Rath M., The anti-borreliae efficacy of phytochemicals and micronutrients: an update, *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2016, 3(3–4), s. 75–82.
 - [38] Theophilus P.A., Victoria M.J., Socarras K.M., Filush K.R., Gupta K., Luecke D.F., Sapi E., Effectiveness of Stevia Rebaudiana Whole Leaf Extract Against the Various

- Morphological Forms of *Borrelia burgdorferi* in Vitro, *European Journal of Microbiology & Immunology*, 2015, 5(4), s. 268–280.
- [39] European Food Safety Authority (EFSA), Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive, *EFSA Journal*, 2010, 8(4): 1537, s. 1–84.
- [40] Siddique A.B., Rahman S.M.M., Hossain M.A., Rashid M.A., Phytochemical screening and comparative antimicrobial potential of different extracts of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2014, 4, s. 275–280.
- [41] Buhner S.H., *Healing Lyme: Natural Healing and Prevention of Lyme Borreliosis and Its Coinfections*, Wyd. Raven Press, Silver city 2016.
- [42] Róžański H., Rdestowce – Reynoutria (Fallopia), 2007, <http://www.luskiwnik.pl/autimmunologia/new-page-7.htm> [Akces: 29.05.2017].
- [43] Ghanim H., Abuaysheh S., Korzeniewski K., Patnaik P., Marumganti A., Chaudhuri A., Dandona P., An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95(9): E1-8.
- [44] Kowalski J., Samojedny A., Paul M., Pietsz G., Wilczok T., Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha genes in J774.2 macrophages, *Pharmacological Reports: PR*, 2005, 57(3), s. 390–394.
- [45] Li Y.B., Ying Bo Li, Lin Z., Zhang Z., Wang M.W., Zhang H., Zhang Q.W., Lee S.M., Wang Y., Hoi P.M., Protective, antioxidative and antiapoptotic effects of 2-methoxy-6-acetyl-7-methyljuglone from *Polygonum cuspidatum* in PC12 cells, *Planta Medica*, 2011, 77(4), s. 354–361.
- [46] Jantan I., Ahmad W., Bukhari S.N.A., Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials, *Frontiers in Plant Science*, 2015, 6, s. 655.
- [47] Amaryan G., Astvatsatryan V., Gabrielyan E., Panossian A., Panosyan V., Wikman G., Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard--a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with Familial Mediterranean Fever. *Phytomedicine, International Journal of Phytoherapy and Phytopharmacology*, 2003, 10(4), s. 271–85.
- [48] Chao W.W., Lin B.F., Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian), *Chinese Medicine*, 2010, 5, s. 1– 17.
- [49] Pan Y., Abd-Rashid B.A., Ismail Z., Ismail R., Mak J.W., Pook P.C., Er H.M., Ong C.E., In vitro modulatory effects of *Andrographis paniculata*, *Centella asiatica* and *Orthosiphon stamineus* on cytochrome P450 2C19 (CYP2C19), *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 133(2), s. 881–887.
- [50] Trivedi M.K., Mondal S.Ch., Gangwar M., Jana S., Effect of a Novel Ashwagandha-based Herbomineral Formulation on Pro-inflammatory Cytokines Expression in Mouse Splenocyte Cells, A Potential Immunomodulator. *Pharmacognosy Magazine*, 2017;13(1), s. 90–94.
- [51] Tohda C., Kuboyama T., Komatsu K., Search for natural products related to regeneration of the neuronal network, *Neuro-Signals*, 2005, 14(1–2), s. 34–45.

- [52] Jeon S.J., Rhee S.Y., Seo J.E., Bak H.R., Lee S.H., Ryu J.H., Cheong J.H., Shin C.Y., Kim G.H., Lee Y.S., Ko K.H., Oroxylin A increases BDNF production by activation of MAPK-CREB pathway in rat primary cortical neuronal culture, *Neuroscience Research*, 2011, 69(3), s. 214–222.
- [53] Qiu J., Niu X., Dong J., Wang D., Wang J., Li H., Luo M., Li S., Feng H., Deng X., Baicalin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia via inhibition of the cytolytic activity of α -hemolysin, *Journal of Infectious Diseases*, 2012, 206(2), s. 292–301.
- [54] Yun B.Y., Zhou L., Xie K.P., Wang Y.J., Xie M.J., Antibacterial activity and mechanism of baicalein. *Yao Xue Xue Bao*, *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2012, 47(12), s. 1587–1592.
- [55] Duan D.D., Wang K.X., Zhou Y.Z., Qin X.M., Gao L., Du G.H., Baicalein exerts beneficial effects in D-galactose induced aging rats through attenuation of inflammation and metabolic dysfunction. *Rejuvenation Research*, 2017, [Epub ahead of print].
- [56] European Medicines Agency, 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/01/WC500200126.pdf [Akces: 29.05.2017].
- [57] Rojas-Duran R., González-Aspajo G., Ruiz-Martel C., Bourdy G., Doroteo-Ortega V.H., Alban-Castillo J., Robert G., Auberger P., Deharo E., Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark, *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 143(3), s. 801–804.
- [58] Priyanka A.S., Theophilus M.S., In Vitro Effect of Peruvian Antimicrobial Agents on *Borrelia burgdorferi*. <http://www.nutramedix.ec/Nutramedix-Priyanka.pdf> [Akces 29.05.2017].
- [59] Ma B., Zhang Q., Liu Y., Li J., Xu Q., Li X., Yang X., Yao D., Sun J., Cui G., Ying H., Simultaneous determination of Eleutheroside B and Eleutheroside E in rat plasma by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study, *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2013, 917–918, s. 84–92.
- [60] Huang L., Zhao H., Huang B., Zheng C., Peng W., Qin L., *Acanthopanax senticosus*: review of botany, chemistry and pharmacology, *Die Pharmazie*, 2011, 66(2), s. 83–97.
- [61] Hartz A.J., Bentler S., Noyes R., Hoehns J., Logemann C., Sinift S., Butani Y., Wang W., Brake K., Ernst M., Kautzman H., Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue, *Psychological Medicine*, 2004, 34(1), s. 51–61.
- [62] Zhang N., Crombruggen K. van, Holtappels G., Bachert C., A Herbal Composition of *Scutellaria baicalensis* and *Eleutherococcus senticosus* Shows Potent Anti-Inflammatory Effects in an Ex Vivo Human Mucosal Tissue Model, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 20, s. 1–9.
- [63] Song Y., Qu R., Zhu S., Zhang R., Ma S., Rhynchophylline attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of MAPK/NF- κ B signaling pathways in primary microglia, *Phytotherapy Research*, 2012, 26(10), s. 1528–1533.

Do cytowania:

Figura P, Fitoterapia zespołu poboreliozowego, *Herbalism*, 2017, 1(3), s. 137–149