

Co dělat při uštknutí zmijí obecnou

MUDr. Jiří Valenta

Toxinologické centrum, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN, Praha

Incidence uštknutí zmijí obecnou (*Vipera berus*) v ČR se pohybuje v řádu desítek případů ročně. Pouze v méně než polovině případů dojde k manifestní intoxikaci, z větší části mírné s lokálním nálezem a GIT nebo vegetativní symptomatologií. V těžších případech může dojít k rozvoji závažné intoxikace s vytvořením extenzivního otoku, oběhovými komplikacemi či ohrožením ledvinných funkcí, nutností symptomatické léčby a indikací k terapii antisérem. Článek stručně shrnuje toxinologické základy, klinické projevy a terapii intoxikace jedem zmije obecné včetně indikace terapie antisérem a jeho dostupnosti.

Klíčová slova: zmije obecná, uštknutí, intoxikace, terapie, antisérum.

Common viper bite – envenoming, therapy

The incidence of common viper (*Vipera berus*) bites in the Czech Republic is within the range of tens of cases per year. Envenoming occurs in less than half of the cases, it is mostly mild with local finding and GIT or vegetativ symptomatology. In more severe cases can occur envenoming with formation of extensive oedema, circulatory complications or compromised renal functions, which requires symptomatic treatment and treatment with an antiserum. The paper briefly summarised toxinologic bases, clinical signs and treatment of envenoming by the common viper venom including the indication and availability of the antivenom.

Key words: common viper, snake bite, envenoming, therapy, antivenom.

Interní Med. 2011; 13(5): 222–224

Charakteristika

Zmije obecná (*Vipera berus*) obývá ve střední Evropě rozmanité krajinné spektrum, světlejší partie lesů, paseky, kamenité a skalnaté terény, stráně, ale i louky v okolí vodních ploch, okraje bažin a slatin. Není vyloučen její nálezy ve vodě, při překonávání vodní překážky.

V České republice je maximum výskytu v horách, do výše 1 500 m.n.m., a podhorských oblastech severozápadní a severní části republiky od Aše po Trutnov, dále v Brdech, na Šumavě, v Jeseníkách, Beskydech a Českomoravské vrchovině. Ostrůvkovitě může být nalézána kdekoliv. Aktivní je většinou ve dne a za soumraku, v místech s vyšší teplotou a v horkém letním období i během noci (1, 2).

Incidence

Incidence uštknutí zmijí obecnou se pohybuje v ČR v řádu desítek případů ročně. Část z nich, kolem 120 případů, byla konzultována v letech 1999–2010 v Toxinologickém centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Každé kousnutí zmijí obecnou však neznamená intoxikaci. Protože zmijovití hadi regulují vypuštění jedu do rány, při zasažení nebo obranném kousnutí incidence intoxikace nedosahuje ani 50%. Platí to i v případě viditelného vkusu jednoho či obou jedových zubů (3, 4). Ve více než polovině konzultovaných případů nedošlo ani k lokální reakci, nebo byla pouze nepatrná. V rámci konzultací bylo zjištěno 22 případů systémové intoxikace a 30 případů

izolované lokální reakce. V ČR nebylo po dobu posledních 25 let úmrtí po uštknutí zmijí obecnou zaznamenáno (2, 5).

V souboru 11 uštknutých hospitalizovaných dětí na Slovensku u třech nedošlo vůbec k aplikaci jedu, lokální reakce byla zaznamenána u 8 pacientů a celkové příznaky pouze u jednoho dítěte (6). Zajímavá je analýza místa a příčiny kousnutí. Ukazuje na neznalost a nezdavou suverenitu dětí, které chtěly hada chytit či pohladit (2, 7). V tomto smyslu raritním a také šťastným byl případ kousnutí asi tříletého dítěte do spodního rtu, když v předklonu zkoumalo nálezy zajímačného živočicha.

Jedový aparát a toxiny

Zmije obecná patří do vývojově nejvyšší čeledi hadů (zmijovitých *Viperidae*), s jedovým aparátem a vztyčitelnými (erektilními) zuby tzv. solenoglyfního typu a schopností regulovat výstřik jedu specializovaným svalovým aparátem. Toto schéma pro ulovení kořisti není však vždy využito hadem při obraně (8).

Jed zmije obecné je směs složek převážně enzymatické povahy. Složení je z klinického pohledu poměrně nepříznivé. Toxicita je srovnatelná s jedem kobry indické (*Naja naja*) nebo chřestýše brazilského (*Crotalus durissus*) a je čtyřikrát vyšší než u chřestýše kostkovaného (*Crotalus adamanteus*). Množství sušiny jedu u většiny dospělých zmijí obecných nepřesahuje 15 mg, což je asi 60% odhadované letální dávky pro

dospělého člověka (8). To samozřejmě neplatí pro dítě. Při pokusných odběrech však bylo zjištěno, že u části z nich množství odebraného jedu tuto tradovanou hranici překročilo (1). Diskrepance množství jedu a závažnosti intoxikace je dána tím, že při obranném kousnutí vypouští zmije jen část jedu, nebo jej nevypustí vůbec.

Jed obsahuje převážně látky s vazodilatorním účinkem a hemoraginy destruuující cévní stěnu (endotel, subendotelium) a zvyšující permeabilitu kapilár. Látky cytotoxické a látky ovlivňující hemokoagulaci obsahuje v míře uplatňující se většinou pouze lokálně, neobsahuje paralyzující postsynaptické neurotoxiny, kardiotoxiny, myotoxiny a látky nekrotizující (5, 8). Slabé presynaptické neurotoxiny ovlivňující vegetativní aparát a inervaci svalů obličej se vzácně vyskytují u některých poddruhů (9). Konkrétní složení jedu může mít u poddruhů, vnitrodruhově, ale i v rámci ontogenetického vývoje hada jistou variabilitu.

Lokální příznaky intoxikace

Po plném zákusu čelisti zmije obecné se v místě objeví dvě drobné většinou bolestivé ranky, někdy lehce krvácející, posléze se zarudlým nebo lividním lemem. Jsou od sebe vzdáleny asi 5–10 mm podle velikosti hada. Nedokonalý zákus zmije může mít za následek jednu vkusovou ranku nebo pouze škrábnutí jedovým zubem, při kterém v případě tohoto hada není reálné nebezpečí závažnější intoxikace (2).

Známkou alespoň minimální aplikace jedu bývá lokální otok někdy s centrálním vyblednutím, později progredující, případně hemoragický. Je doprovázen zduřením regionálních lymfatických uzlin. Maxima dosahuje obvykle do 48 hodin. Je doprovázen bolestivostí a pocitem napětí, někdy je však bolestivost překvapivě malá. Hemoragický otok je provázen ekchymózami. Puchýře, buly, významnější lokální krvácení nebo nekrózy se netvoří. Ve výjimečných případech, spíše u dětí, může být velikost otoku extrémní a může přestoupit z končetiny přes lymfatické uzliny na trup, a to i na protilehlou polovinu těla (2). V ojedinělých případech se mohou objevit infekční komplikace, flegmonózní poškození v místě vstupu a okolí (3, 8, 10).

Ústup nekomplikovaných lokálních změn lze očekávat nejdříve za 3–4 dny po uštknutí, při významnějších poškozeních za 1–2 týdny. Zvýšená bolestivost v místě přetrvává až měsíce (2).

Celkové příznaky intoxikace

Prvními příznaky systémové intoxikace bývají nauzea, vomitus, pocení, zvýšená teplota a žízeň. Stav může být doprovázen abdominálními bolestmi, průjmem, vzácně inkontinencí. Tyto symptomy ukazují na střední až závažnější míru intoxikace a mohou přetrvávat 48 hodin. Vzácněji se objeví angioneurotický edém s maximem v oblasti rtů, jazyka a tváře; typ poškození ukazuje spíše na anafylaktoidní reakci, stejně jako vzácné dechové obtíže způsobené zvýšenou bronchiální reaktivitou (8).

Klasickým a nebezpečným projevem závažnější intoxikace je pokles systémového tlaku, cirkulační kolaps až šok doprovázený tachykardií, studeným potem, bledostí, případně až alterací vědomí. Incidence oběhových změn je uváděna v rozmezí 20–40 % intoxikovaných, všechny soubory však této frekvence poškození nedosahují (3, 7, 8, 11). Vasoparalytické působení toxinů a uvolněných plazmatických kininů se násobí extravazací vody do intersticia způsobenou poškozením kapilárního endotelu a subendotelu, s čímž souvisí vznik edémů (2, 11). Spontánní krvácení po uštknutí zmizí obecnou je raritní. Zaznamenány jsou vzácně i lehké klinické projevy neurotoxicity, symptomy jako oftalmoplegie, ptóza víček, dysfonie a dysfagie; nález je charakteristický spíše pro intoxikaci jedem zmijské skvrnitě *V. aspis* (9).

K zobecnění tíže intoxikace zmijské obecné je někdy používáno klasifikační Reidovo schéma (12):

A) Minimální nebo žádná reakce: Lokálně otok, celkově bez reakce nebo pouze reakce z lokutí.

B) Lehká reakce: Větší otok s nebo bez gastrointestinálních obtíží, ale bez dalších systémových poškození.

C) Střední reakce: Rozsáhlý otok. Šok (hypotenze) trvající méně než 2 hodiny. Další známky mírného systémového poškození.

D) Těžká reakce: Šok (hypotenze) trvající déle než 2 hodiny nebo opakující se šokové stavy. Další známky těžkého systémového poškození.

E) Fatální reakce.

Při běžných intoxikacích se středně závažnými projevy je možno očekávat plnou normalizaci systémových změn do několika dnů, vzácně později.

Nejčastějším laboratorním nálezem je leukocytóza. Je-li závažná ($> 20 \times 10^9/l$), ukazuje na střední až těžší stupeň intoxikace. Nehrazený únik tekutiny, iontů a proteinů zvyšuje hladiny Hct a Hb, velmi vzácně může dojít k anémii při krvácení, hematurii, hemolýze a extravazaci erytrocytů. Dalším vzácným nálezem může být trombocytopenie, prodloužení PT a aPTT, zvýšení hladin FDP se snížením FBG a faktorů protrombinového komplexu.

V moči se objevuje proteinurie, případně i hematurie (2, 7, 8, 13). U těžších poškození s hypotenzí a při nedostatečné intravazální náplni může vzniknout renální selhávání s reverzibilní oligurií.

Průběh běžné intoxikace samotné se většinou vyvíjí v řádu desítek minut, bývá tedy dostatek času dopravit poškozeného do zdravotnického zařízení.

Nebezpečí z prodlení a bezprostřední ohrožení života poškozeného v řádu minut může způsobit těžká anafylaktická reakce se šokem. Jed zmijské obecné má zkříženou imunitní reaktivitu s jedem blanokřídlého hmyzu; po vzniku alergie na jeden jed lze očekávat alergii na druhý a vice versa (14, 15).

Terapie

Klinické poškození při systémové intoxikaci po uštknutí zmizí obecnou neznamená pro dospělého člověka většinou závažné ohrožení, přesto je nutno k intoxikaci přistupovat s plnou vážností. U dítěte je tento přístup naprostou samozřejmostí; vzhledem k jeho váze může být množství jedu již v uvažované dávce letální.

Jako první pomoc je vhodná imobilizace poškozené končetiny, např. volnější bandáž k tělu a znehybněním pacienta samotného, v žádném případě se nedoporučuje zbytečný pohyb. Rozřezávání rány, její vypalování, vyplachování,

vysávání, stejně jako použití turniketů je škodlivé a nedoporučuje se (2, 7, 8). Pokud nedochází k rozvoji celkových příznaků intoxikace, je možno podávat nápoje, káva s kofeinem nebo alkohol nejsou vhodné. Je-li v dosahu zdravotnická pomoc, je třeba ji povolovat. Nejvhodnější je sanitární rychlé zdravotnické pomoci, zvláště v případě rychlého nástupu lokálních změn nebo celkových příznaků a samozřejmě ve všech případech kousnutí dítěte. Ani v případě bezpříznakového nebo mírného průběhu počátku intoxikace nelze vyloučit pozdější nástup závažnějších projevů intoxikace.

Anxiózní nebo hysteroidní projevy lze ovlivnit psychologicky nebo sedací, nejlépe benzodiazepiny. Při bolestech lze aplikovat analgetika, je však lépe se vyvarovat v první fázi podávání salicylátů pro útlum funkce krevních destiček. Časné podání kortikosteroidů v dávce 2–4 mg/kg tělesné hmotnosti hydrokortizonu, nebo tomu odpovídající dávky metylprednisolonu, i. v. nebo i. m., oslabí případné anafylaktické komplikace, na průběh intoxikace však pravděpodobně nemají vliv (2, 3, 7). Rozvoj těžké alergické reakce nebo anafylaktického šoku se řeší podle obecných zásad adrenalinem, kortikoidy, doplněním cirkulujícího objemu, případně zajištěním dýchacích cest s umělou plicní ventilací.

Podání antiséra není v přednemocniční fázi terapie běžně indikováno.

Transport pacienta je prováděn do nejbližšího nemocničního zařízení, které je schopno řešit stav pacienta, především cirkulační poškození, nebo provést jeho vyšetření a observaci při mírných příznacích intoxikace. Je-li podezření na intoxikaci sporné, není lokální ani celková reakce, je postačující vyšetření, případně observace pacienta. Děti a oslabené jedince je vhodné hospitalizovat na pracovišti schopném zvládnout i těžší průběh intoxikace s komplikacemi, nebo alespoň v jeho dosahu.

Běžné projevy celkové intoxikace: nauzea, vomitus, bolesti břicha, průjem, slabost, pocení se řeší symptomaticky. Při poklesu tlaku je nutno zvýšit a stabilizovat tenzi objemovou nabídkou, v případě cirkulačního kolapsu nebo šoku doplnit objemovou náhradou vazopresorickou léčbou noradrenalinem a oxygenoterapií. Zvýšení intravazální náplně infuzoterapií je i prevencí případně hrozícího selhání ledvin.

Při vzniku angioneurotického edému, otoku jazyka, bronchospazmu se podávají kortikosteroidy, je nutná observace ventilace, případně zajištění průchodnosti dýchacích cest.

Léčba antisérem může být v některých případech kontraproduktivní. Běžně dostupné an-

tisérum Antitoxinum Vipericum (Biomed, Polsko) je vyrobené na bázi koňského séra a jeho aplikace může vyvolat těžké alergické reakce. Proto podání podléhá pečlivé indikaci. Další použitelné antisérum, nealergizující ovčí sérum ViperaTab, (Protherics, Velká Británie (16)), bývá dostupné pouze intermitentně. Podle možností výroby a dovozu je dostupné buď v Toxikologickém informačním středisku Kliniky nemocí z povolání 1. LF UK Praha nebo Kliniky pracovního lékařství FN Olomouc. Vydání podléhá konzultaci a schválení Toxinologického centra Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice 1. LF UK Praha. Kromě toho je možno získat toto sérum z některého z evropských toxinologických center; seznam a kontakty jsou na adrese www.toxinfo.org.

Indikace léčby antisérem je dána v případě zmiye obecné a ostatních evropských zmiijí přítomností známek systémové intoxikace:

- Hypotenze špatně reagující nebo nereagující na volumoterapii, nutnost užití katecholaminů, rekurence hypotenze, vznik cirkulačního kolapsu nebo šok.
- Klinická přítomnost a rekurence závažnějších celkových příznaků intoxikace, zvláště z GIT nebo CNS.
- Vysoká leukocytóza (vyšší než $20 \times 10^9/l$), acidóza, EKG změny, zvýšená hodnota sérové CK nebo jiná závažnější laboratorní patologie, laboratorní nebo klinický nález hemokoagulační dysregulace, hematurie, proteinurie apod., pokud pro ně není jiné racionální vysvětlení.
- Výskyt extenzivního otoku, zvláště hemoragického.
- Výskyt jakýchkoliv závažnějších nebo přetrvávajících příznaků celkové intoxikace (2, 7, 8, 17, 18).

Antisérum se podává pomalou, asi 30minutovou intravenózní infuzí naředěné do 500 ml. Aplikace do svalu se považuje za neúčinnou, infiltrace okolní tkáň nemá opodstatnění. Při přetrvávání nebo návratu symptomatologie je možno podání antiséra opakovat. Test na alergii intradermálním podáním zředěného antiséra se nedoporučuje. U dětí se dávka neredukuje (2, 19). U postižených s alergickou anamnézou nebo opakovaným podáním koňského séra je třeba zvážit nebezpečí rozvoje alergické reakce v kontextu s průběhem intoxikace. Před podáním

antiséra se pacient premedikuje kortikosteroidy a antihistaminikem, při výskytu alergické reakce je infuze přerušena a zahájena antihistaminová terapie podle závažnosti postižení.

Lokální poškození tkáňe nebývá významné, postačí šetrnost, elevace končetiny a mírné chlazení. Kortikosteroidy ani terapie sérem pravděpodobně neovlivní průběh lokálních změn.

Antibiotika se podávají pouze při vzniku bakteriálně podmíněného zánětu, nikdy preventivně. V první řadě bývá doporučována kombinace aminopenicilinu s betalaktamem nebo klindamycin. Součástí léčby je kontrola nebo zajištění antitetanické prevence (2).

Při středních a těžších intoxikacích je možno očekávat plnou normalizaci systémových změn do 1–3 týdnů; až řadu měsíců však přetrvávají intermitentní zduření a bolestivost v místě postižení. Zotavení u dětí bývá rychlejší než u dospělých (12). Do domácího ošetření může být pacient propuštěn po odeznění celkových příznaků a stabilizaci těžších lokálních změn. Laboratorní obraz případné přetrvávající protrombotické aktivity je vhodné zajistit do normalizace miniheparinizací (2).

Terapeutické postupy včetně indikace podání antiséra mohou být kdykoliv konzultovány s Toxinologickým centrem Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice 1. LF UK Praha (tel.: 224 963 355).

Závěr

Uštknutí zmiijí obecnou proběhne většinou bez závažnější intoxikace, pouze s lokálními příznaky nebo s lehčí systémovou reakcí. Těžká intoxikace však může vyústit v závažné poškození převážně s projevy extenzivních otoků, cirkulační symptomatologie a renálního selhání. U všech pacientů se známkami intoxikace je indikována observace alespoň 12 hodin a základní vyšetření, u dětí i v případě bezpříznakového průběhu. Terapie sérem proti jedu zmiije je indikována při výskytu známek převážně systémové intoxikace a musí být vždy podpořena symptomatickou terapií postižených systémů. Vhodným léčebným schématem lze minimalizovat morbiditu a zcela vyloučit mortalitu intoxikace.

Literatura

- Voženílek P. Ty zmiije. Ministerstvo životního prostředí ČR, Praha 2000.

- Valenta J. Jedovatí hadi, intoxikace, terapie. Galén, Praha 2008.
- Stahel E, Wellauer R, Freyvogel TA. Poisoning by domestic vipers (*Vipera berus* and *Vipera aspis*). A retrospective study of 113 patients. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985; 115(26): 890–896.
- Karlson-Stiber C, Salmonson H, Persson H. A nationwide study of *Vipera berus* bites during one year-epidemiology and morbidity of 231 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44(1): 25–30.
- Kornalík F. Živočišné toxiny, Praha: SZN, 1967.
- Dluhorucký S, Králinský K, Raffaj D, Laho L. Uhryznutie zmiijou u dětí – niektoré kontroverzné otázky a vlastné skúsenosti. *Čes.-Slov. Pediat*. 2000; 56(8): 438–442.
- Grönlund J, Vuori A, Nieminen S. Adder bites. A report of 68 cases. *Scand J of Surg*. 2003; 92: 171–174.
- Persson H. Clinical Toxicology of Snakebite in Europe. In: Meier J, White J. (Eds). *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. New York, London, Tokyo: CRC Press, Boca Raton, 1995.
- De Haro L, Robbe-Vincent A, Saliou B, et al. Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis aspis* snakes in France. *Human and Experimental Toxicology* 2002; 21: 137–145.
- Efrati P. Symptomatology, pathology and treatment of the bites of viper snakes. In: Born GVR, et al. (Eds). *Handbook of experimental pharmacology*, vol. 52, Lee CY (ed.) *Snake venoms*: 956–977. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag 1979.
- Persson H, Irestedt B. A Study of 136 Cases of Adder Bite Treated in Swedish Hospital during One Year. *Acta Med Scand* 1981; 210: 433–139.
- Reid HA. Adder bites in Britain. *Br Med J*. 1976; 2(6028): 153–156.
- White J. Poisonous and venomous animals – the physician's view. In Meier J, White J. (Ed.) *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. New York, London, Tokyo: CRC Press, Boca Raton, 1995: 9–26.
- Prenzel F, Schulz M, Siekmeyer W, et al. Adder bites-clinical picture, diagnosis and management. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(20): 1075–1080.
- Reimers AR, Weber M, Müller UR. Are anaphylactic reactions to snake bites immunoglobulin E-mediated? *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2): 276–282.
- Karlson-Stiber C, Persson H. Further Experience of Ovine Fab in the Treatment of *Vipera berus* bites. Report of 79 cases. *Toxicon* 1999; 37: 293.
- Theakston RD. An objective approach to antivenom therapy and assessment of first-aid measures in snake bite. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91(7): 857–865.
- Cederholm I, Lennmarken C. *Vipera berus* Bites in Children – Experience of Early Antivenom Treatment. *Acta Paediatr Scand*. 1987; 76(4): 682–684.
- Lalloo DG, Theakston RDG. Snake antivenoms. *Journal of Toxicology, Clinical toxicology* 2003; 41(3): 227–290.

Článek přijat redakcí: 25. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2011

MUDr. Jiří Valenta

Toxinologické centrum, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2
jiri.valenta@vfn.cz