

Hadím jedem indukovaná koagulopatie – editorial

Jiří Valenta

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

Komentář k | Editorial on

Nehaj F et al. *Trimeresurus albolabris* – štrkáčovec bieloústy, hlásenie uhrýznutia. *Vnitř Lék* 2018; 64(7–8): 802–806.

S povděkem přijímám nabídku redakce časopisu *Vnitřní lékařství* reagovat na kazuistiku předloženou slovenskými kolegy, a to předně z důvodů možnosti ozřejmit širší lékařské veřejnosti patofyziologické minimum hemokoagulačních selhání po uštknutí exotickými hady a logistickou osu řešení obdobných vzácných intoxikací.

Hadím jedem indukovaná koagulopatie (Venom-Induced Consumption Coagulopathy – VICC) je vzhledem k chovaným druhům hadů v našich podmínkách nejčastějším systémovým projevem intoxikace po uštknutí exotickými jedovatými hady. Od roku 1999 bylo v Toxikologickém centru (TC) Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze konzultováno nebo hospitalizováno 107 pacientů uštknutí exotickým jedovatými hady s 36 projevy systémové intoxikace, z toho 25 pacientů s projevy VICC. Terapie antisérem byla provedena u 5 z nich. Vhodné je také připomenout, že ne každé uštknutí hadem je spojeno s intoxikací. Ve shodě s literárními údaji a dle analýzy TC se u téměř 20 % případů jedná pouze o tzv. dry-bite; had po zákusu nevy pustí do rány jed.

Popsaný případ je ilustrativní ukázkou klasického průběhu VICC po uštknutí hadem (chřestýšovec běloretý – *Trimeresurus albolabris*, recentně *Cryptelytrops albolabris*), který sice složením a množstvím svého jedu není řazen mezi vysoce nebezpečné, nicméně i v těchto případech dochází k závažné poruše hemostázy. Ta může ústít až do hemoragií včetně orgánových, ohrožujících pacienta na životě, a má v zemích výskytu i nezanedbatelnou mortalitu.

Hemokoagulačně aktivní složky se vyskytují u většiny zmijovitých hadů (*Viperidae*), kromě zmijí evropských, a to jak u chřestýšů (*Crotalinae*), tak u zmijí (*Viperinae*). Jedy zmijovitých hadů jsou enzymatického typu, tj. převážná většina aktivních složek je tvořena toxickými enzymy. Tyto součásti jedu ovlivňují mj. v různé intenzitě všechny základní složky hemokoagulačního systému – plazmatický koagulační systém (PKS), krevní destičky i endotel. Navíc obsahují v různé intenzitě tzv. hemoraginy, složky způsobující dezintegraci a poškození cévní tkáně, endotelu i subendotelia, projevující se klinicky především v kapilární oblasti.

Složky jedu ovlivňují hemokoagulaci ve smyslu pozitivním i negativním. Prokoagulačně působí na PKS předně

enzymy konvertující fibrinogen na fibrin přímým odštěpením fibrinopeptidů (trombin-like fibrinogen konverzní enzymy) a složky aktivující protrombin nebo jej měnící na aktivní, komplexem antitrombin/heparin neinhibovatelné izoenzymy (meizotrombin), a dále aktivátory FV, FIX, FX. Antikoagulačně se, krom nevýznamné aktivace proteinu C, uplatňuje především fibrino(geno)lyza, a to jak primární, tak daná zvýšením plazminové aktivity. Výsledkem je defibrinace s vysokou tvorbou fibrin degradačních produktů (FDP), většinou včetně D-dimerů (D-dim) [1–3].

Krevní destičky mohou být složkami jedu aktivovány nebo inhibovány. V případě inhibice se většinou, zvláště v počátečních fázích intoxikace, neprojevuje jejich deficit [1,2].

Endotel a subendotelium jsou atakovány především destrukčním působením hemoraginů, ale i působením dalších složek jedu.

Výsledkem je komplexní a složitá porucha hemostázy konzumpčního typu, nevhodněji označovaná jako VICC [4,5]. Mnohdy bývá zjednodušeně slučována s diseminovanou intravaskulární koagulací (Disseminated Intravascular Coagulation – DIC), nicméně se od klasické DIC liší v řadě ohledů. Předně, závažná aktivace PKS způsobená trombinovými izoenzymy není inhibovatelná komplexem AT/heparin, stejně jako působení tzv. trombin-like fibrinogen konverzních enzymů. Vzniklá hypofibrinogenemie není pouze konzumpčního typu, ale je zčásti způsobena i primární fibrinogenolýzou. Krevní destičky nebývají při procesu konverze fibrinogenu (FBG) aktivovány tak, jak je tomu při generalizaci trombinové aktivity u DIC. Navíc, jejich agregabilita bývá složkami jedu inhibována. Totéž platí i o aktivitě AT, který se ve většině případů inhibice trombinové aktivity nemůže účastnit.

Rozvoj VICC je oproti jiným systémovým projevům intoxikace hadími jedy relativně pomalý. V laboratorním nálezu se může projevit až s odstupem několika hodin. První známkou rozvoje koagulační poruchy je mnohdy nevýrazný pokles hladiny FBG. Citlivějším časným markerem bývají vysoké hodnoty D-dim, zřetelné ještě před významnějším poklesem FBG. Koagulační porucha se dále laboratorně vyvíjí prodlužováním koagulačních časů, protrombinového času (Prothrombin Time – PT) a aktivo-

vaného parciálního tromboplastinového času (Activated Partial Thromboplastin Time – APTT) a je samozřejmě prokazatelná i tromboelastografií. Porucha, pokud se rozvine, kulminuje laboratorně v řádu až desítek hodin hypofibrinogenemií až afibrinogenemií s prodlouženými nebo neměřitelnými koagulačními časy. Při tomto nálezu mohou být počty krevních destiček a aktivity AT v normě, nebo pouze lehce sníženy.

Klinicky se defibrinace v časných stádiích nemusí nutně projevit zvýšenou krvácivostí intaktních tkání, nicméně trvání poruchy je život ohrožující stav s hrozícími závažnými orgánovými hemoragiemi [1,6]. Perzistující VICC predisponuje i ke vzniku oligoanurického selhání ledvin, ev. v těžkých případech i multiorgánového selhání, mj. za spoluúčasti tvorby mikrotrombóz.

Hlavní roli ve finální terapii VICC hraje příslušné, většinou polyvalentní antiserum. K neutralizaci jedu je mnohdy nutné podat jej ve vyšších, nebo opakovaných dávkách pro nízkou antigenitu některých koagulačních ovlivňujících složek.

Samotná substituční léčba FBG bez neutralizace jedu je téměř neúčinná a není doporučována. Podaný FBG je nadále konzumován a destruován. Výsledkem je pouze zvyšování hladin FDP, ev. zvýšení tvorby (mikro)trombóz, přičemž hypofibrinogenemie nebývá zásadně ovlivněna [2].

Nicméně, přetrvávající afibrinogenemie zvyšuje riziko závažných hemoragií. Jistou alternativní možností v krajní situaci a při klinických projevech krvácení může být podání čerstvě zmrazené plazmy (ČMP), obsahující kromě FBG další koagulační a inhibiční složky ve fyziologickém poměru. Touto substituční terapií s velmi omezeným a krátkodobým účinem je však možno překlenout čas do doby neutralizace jedu antiserem [2,7].

Heparin v akutní fázi intoxikace neovlivní pozitivně její průběh a pro nebezpečí zvýšené krvácivosti není jeho podání doporučováno [2].

Toxikologické centrum bylo ustaveno v roce 1993 se schválením MZ ČR jako konzultační a léčebné místo k řešení případů intoxikace živočišnými toxiny, především po uštknutí jedovatými hady.

Náplň činnosti TC pro ČR:

- stanovit konzultačně pravděpodobnost vývoje intoxikace po zranění jedovatým živočichem
- doporučit primárnímu zdravotnickému zařízení (ZZ) vhodná vyšetření ke zjištění přítomnosti systémového poškození a případně nutné symptomatické zajištění pacienta
- v případě intoxikace hospitalizovat pacienta a zajistit jeho terapii včetně léčby antiserem z depa VFN nebo jeho urgentním dovozem, je-li dostupné v EU

V případě potřeby TC provádí konzultace i pro ZZ ve Slovenské republice. Je-li indikována léčba antiserem, doporučí možná místa jeho získání. Omezené spektrum antiser je sice uloženo na Toxikologickém infor-

mačním středisku (TIS) Kliniky pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze, ta však nemohou být do SR poskytnuta pro absenci dohody, jejíž vznik však může být slovenskou stranou v budoucnu iniciován.

Prakticky všechna potřebná antisera je možno získat z jiných evropských center (SRN, Švédsko, Švýcarsko, Velká Británie), nejčastěji via Giftnotruf Muenchen, Klinikum Rechts der Isar, <http://www.toxinfo.med.tum.de/>. Většina v Evropě dostupných antiser má však prošlou expirační lhůtu. Tento fakt, spolu s legislativní restrikcí možnosti dovozu antiser do ČR, staví budoucnost léčby „lege artis“ intoxikací jedem exotických hadů do nejisté polohy.

Logistická osa řešení stavů po uštknutí jedovatým hadem

- postižený navštíví ZZ nebo kontaktuje Zdravotnickou záchrannou službu (ZZS)
- ZZ (ZZS) konzultuje situaci stejně jako u jiných méně obvyklých intoxikací s TIS (+420 224 919 293, +420 224 915 402) nebo přímo s TC (+420 224 963 355); předmětem primárního sdělení by měla být informace obsahující druhové nebo alespoň rodové jméno hada, čas uštknutí a momentální klinický stav pacienta
- TC doporučí další postup, potřebná vyšetření ke stanovení diagnózy a vhodné zajištění pacienta; v indikovaných případech při systémové intoxikaci nabídne hospitalizaci pacienta v TC

Literatura

1. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon* 1998; 36(12): 1749–800.
2. White J. Snake venom and coagulopathy. *Toxicon* 2005; 45(8): 951–967. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.02.030>>.
3. Senise LV, Yamashita KM, Santoro ML. Bothrops jararaca envenomation: Pathogenesis of hemostatic disturbances and intravascular hemolysis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2015; 240(11): 1528–1536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1535370215590818>>.
4. Isbister GK, Williams V, Brown SG et al. Australian Snakebite Project Investigators. Clinically applicable laboratory end-points for treating snakebite coagulopathy. *Pathology* 2006; 38(6): 568–572.
5. Tanos PP, Isbister GK, Laloo DG et al. A model for venom-induced consumptive coagulopathy in snake bite. *Toxicon* 2008; 52(7): 769–780. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.08.013>>.
6. Warrell DA, Davidson NMCD, Greenwood BM et al. Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) in Nigeria. *Q J Med* 1977; 46(181): 33–62.
7. Maduwage K, Isbister GK. Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(10): e3220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003220>>.

MUDr. Jiří Valenta

✉ Jiri.Valenta@vfn.cz

Toxinologické centrum, Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1 LF UK a VFN v Praze

www.karim-vfn.cz

Doručeno do redakce 1. 2. 2018