

Joanna Zajkowska, Adam Garkowski, Sławomir Panczewicz

UKĄSZENIE PRZEZ ŻMIJĘ ZYGGZAKOWATĄ (*VIPERA BERUS*) – EPIDEMIOLOGIA, OBJAWY KLINICZNE, PRZEGLĄD METOD LECZENIA

VIPERA BERUS BITE-EPIDEMIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS AND REVIEW OF TREATMENT METHODS

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Żmija zygzakowata (*Vipera berus*), należąca do rodziny *Viperidae*, jest jedynym jadowitym wężem występującym na terenie Polski. Składniki jadu wykazują aktywność proteolityczną, fibrynolityczną, antykoagulacyjną i aktywność fosfolipazy A₂. Uszkadzają różne rodzaje białek, m.in. białka wchodzące w skład ściany naczyń krwionośnych, błony leukocytów i erytrocytów. Przebieg kliniczny zatrucia zależy od dawki jadu, chorób współistniejących, miejsca ukąszenia, aktywności fizycznej po ukąszeniu, wrażliwości osobniczej, wieku, masy ciała, oraz rodzaju ukąszenia. wtórnych infekcji i sposobu leczenia. Wszyscy pacjenci ukąszeni przez żmiję powinni zostać przyjęci do szpitala na obserwację. W przypadkach łagodnych postępowanie lecznicze ogranicza się do leczenia objawowego w postaci stosowania leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych. Część przypadków ukąszeń to tzw. „ukąszenia suche”, w których nie dochodzi do wstrzyknięcia jadu. Należy przestrzegać wskazań odnośnie stosowania antytoksyny jadu żmii ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego i choroby posurowiczej. Powinna być stosowana przeciwko uogólnionemu zatruciu i w przypadku rozległych lub szybko powiększających się obrzęków.

Słowa kluczowe: *Vipera berus*, ukąszenie przez żmiję, jad, antytoksyna

ABSTRACT

Adder (*Vipera berus*), which belongs to the family *Viperidae*, is the only venomous snake occurs on Polish territory. Components of the venom exhibit proteolytic, fibrinolytic, and anticoagulant activity, and activity of phospholipase A₂. They damage proteins, including proteins of the blood vessels walls, leukocytes and erythrocyte membranes. The clinical course of poisoning depends on the dose of venom, concomitant diseases, site of the bite, physical activity after the bite, individual susceptibility, age, weight, kind of bite, secondary infection, and the management. All patients bitten by an adder should be admitted to the hospital for observations. In cases of mild poisoning treatment procedure is limited to symptomatic treatment in the form of administration of analgesics and antiemetic drugs. Some bites are called as „dry bites” where no venom is injected into the body. It is advisable to follow the directions for use of antitoxin by reason of the risk of anaphylactic shock and serum sickness. It should be administered against general poisoning or in the case of massive or rapidly spreading oedema.

Key words: *Vipera berus*, adder bite, venom, antitoxin

WSTĘP

Żmija zygzakowata (*Vipera berus*), należąca do rodziny *Viperidae*, jest jedynym jadowitym wężem występującym na terenie Polski. Występuje w północnej i środkowej Europie (poza Irlandią), następnie przez Azję po rzekę Amur i wyspę Sachalin (1). W Polsce występuje na terenie całego kraju i jest pod ścisłą ochroną gatunkową. Szczególnie licznie występuje na Białostocczyźnie, Pomorzu i w Bieszczadach. Żmija zygzakowata jest aktywna w ciągu dnia i o zmroku,

szczególnie w ciepłe dni i po dłuższych, chłodnych okresach. W październiku zapada w sen zimowy, który kończy się na przełomie maja i kwietnia (1). Żmija zygzakowata nie atakuje bez powodu, kąsa dopiero w poczuciu bezpośredniego zagrożenia, co często ma miejsce przy próbie jej schwywania lub przypadkowym nadeptnięciu (2).

W Europie częstość ukąszeń przez węże, głównie z rodziny *Viperidae*, ocenia się na 15 000 – 25 000 rocznie, a liczbę zgonów spowodowanych ukąszeniami na około 30 rocznie (3,4). W Polsce brak jest dokładnych

danych epidemiologicznych dla całego kraju na temat ukąszeń. W latach 1999-2003 na Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu hospitalizowano 25 chorych ukąszonych przez żmiję (2). W Szwecji w 1995 roku zarejestrowano 231 przypadków ukąszeń przez *Vipera berus* (6). Najniebezpieczniejsze są ukąszenia dzieci, osób starszych i z chorobami układu krążenia, w twarz, szyję, kark i krocze (1,7). Jednak badania retrospektywne 50 i 68 ofiar ukąszeń przeprowadzone odpowiednio przez *Reida* oraz *Gronlunda* wykazały, że miejsce ukąszenia nie ma znaczącego wpływu na przebieg zatrucia (8, 20). Do ukąszeń dochodzi najczęściej w kończynę górną (51-60%) i dolną (38-40%) (8,9). Najwięcej przypadków ukąszeń występuje w miesiącach wiosenno-letnich. Istnieje zależność między wzrostem populacji żmij, na co mają wpływ łagodne zimy i ciepłe lata, a wzrostem częstości ukąszeń. Wśród ofiar ukąszeń przeważają dzieci i dorośli mężczyźni (2,9).

SKŁADNIKI JADU ŻMII I PATOMECHANIZM JEGO DZIAŁANIA NA CZŁOWIEKA

Jad żmii zygzakowatej produkowany przez parzyste gruczoły jadowe zawiera składniki przeznaczone do unieruchomienia zdobyczy. Część ukąszeń (do 20-50% wg różnych źródeł) określa się jako tzw. „ukąszenia suche”, w których nie dochodzi do wstrzyknięcia jadu do organizmu (10,11). Jad jest żółtawą cieczą będącą kompleksem enzymów, nieenzymatycznych polipeptydów i jonów metali. Jego składniki wykazują aktywność proteolityczną, fibrynolityczną, antykoagulacyjną i aktywność fosfolipazy A_2 .

Składniki jadu żmii uszkodzają różne rodzaje białek, m.in. białka wchodzące w skład ściany naczyń krwionośnych, błony leukocytów i erytrocytów (7). Z najważniejszych związków należy wymienić metaloproteinyazy (SVMPs-*snake venom metalloproteinases*), dezintegryny, fosfolipazę A_2 (PLA₂-*phospholipase A₂*) i hialuronidazę (12,13). SVMPs mają zdolność niszczenia śródbłonna naczyniowego, trawienia składników macierzy zewnątrzkomórkowej tj. naczyń krwionośnych, kolagenu, lamininy i fibronektyny prowadząc do krwawień. PLA₂ jest powszechnym i rozlegle badanym składnikiem jadów węży. Doprowadza do przerwania ciągłości śródbłonna naczyń krwionośnych, uszkodza naczynia limfatyczne, leukocyty i erytrocyty. Rozkłada czynnik aktywujący płytki krwi (PAF-*platelets-activating factor*) i katalizuje uwalnianie kwas arachidonowego z fosfolipidów błony, który jest mediatorem procesu zapalnego. Ponadto PLA₂ jadu żmii zygzakowatej wykazuje aktywność miotoksyczną czego efektem może być uszkodzenie włókien mięśniowych (*rhab-*

domyolysis), a w konsekwencji mioglobinuria i ostra niewydolność nerek (1,12,14,15,16). Dodatkowo PLA₂, jak i SVMPs, wspomagają prawidłową odpowiedź zapalną organizmu, której celem jest przygotowanie podłoża do naprawy i regeneracji uszkodzeń spowodowanych zatruciem, ale w tym samym czasie powodują uszkodzenia (14).

W literaturze opisane są nieliczne przypadki rzekomo neurotoksycznego działania jadu żmii zygzakowatej tj. jedno-lub obustronnego opadania powiek, nieostrości widzenia, widzenia podwójnego i porażenie nerwu twarzowego. Neurotoksyczność jest przypisywana wyżej opisanej fosfolipazie A_2 . PLA₂ blokuje wydzielanie acetylocholino w części presynaptycznej synapsy nerwowo-mięśniowej. Jednak autorzy przypuszczają, że objawy te są bezpośrednim wynikiem ukąszenia w okolice głowy i obrzękiem, a nie skutkiem neurotoksycznego działania jadu. W jadzie żmii zygzakowatej dotychczas nie stwierdzono obecności neurotoksyny. Z gatunków żmij europejskich jedynie w jadzie pewnych subpopulacji żmii żebrowanej (*V. aspis*) i nosorogiej (*V. ammodytes*) stwierdzono obecność neurotoksycznej ammodytoksyny, blokującej przewodnictwo na poziomie synapsy nerwowo-mięśniowej (11,14, 17).

Hialuronidaza, powszechna w jadach wszystkich węży, rozkłada kwas hialuronowy, który jest podstawowym składnikiem tkanki łącznej, powodując zwiększenie przepuszczalności tkanek i stopnia wchłaniania jadu. Dezintegryny powodują krwawienia hamując agregację trombocytów (16). Chociaż dotychczas z jadu żmii zygzakowatej nie wyizolowano kardiotoksyny, to istnieją dowody wskazujące na obecność składnika kardiotoksycznego. Opisano przypadki pacjentów, u których badanie EKG wykazało inwersję załamka T, zmiany odcinka ST, blok przedsionkowo-komorowy I i II stopnia, migotanie przedsionków i uszkodzenie mięśnia sercowego (9). Przyjmuje się, że toksyczność jadu jest większa w miesiącach wiosennych i u młodych żmij (1). U żmii zygzakowatej o długości ok. 60 cm, nieodżywiającej się przez dłuższy okres czasu ilość jadu występująca jednorazowo w obu gruczołach jadowych wynosi ok. 30 mg (10 mg suchej masy).

OBJAWY KLINICZNE DZIAŁANIA JADU ŻMII

Jad żmii może doprowadzić do szeregu objawów klinicznych, które można podzielić na miejscowe i ogólnoustrojowe (11,18). Przebieg kliniczny zatrucia zależy od dawki jadu przypadającej na kilogram masy ciała, chorób współistniejących, miejsca ukąszenia, aktywności fizycznej po ukąszeniu (wysiłek, ruch, spożyty alkohol przyspieszają wchłanianie jadu), wrażliwości

osobniczej, wieku, masy ciała, oraz rodzaju ukąszenia (ukąszenie suche, głębokość ukąszenia, ukąszenie przez ubranie, obuwie, czas przylegania węża do ofiary), wtórnych infekcji i leczenia (charakter udzielonej pierwszej pomocy, czas pomiędzy ukąszeniem a przyjęciem do szpitala, czas jaki upłynął przed podaniem antytoksyny) (1,2,4,10). Według *Harborne'a* i wsp. na objawy zatrucia (według częstości ich występowania) składają się: **1)** objawy miejscowe (95%): obrzęk i krwotok podskórny powiększające się przez 2-3 dni, miejscowe powiększenie węzłów chłonnych, **2)** objawy żołądkowo-jelitowe (24%): wymioty, bóle brzucha, biegunka, **3)** objawy sercowo-naczyniowe: hipotonia (20%), potliwość, zmiany w EKG (zmiany załamka T, zaburzenia rytmu serca), **4)** nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: leukocytoza z neutrofilią (20%), wzrost stężenia CPK, trombocytopenia (3%), **5)** gorączka (5%), **6)** zaburzenia świadomości (5%), **7)** objawy ze strony układu oddechowego (3%): skurcz oskrzeli, krwotok z płuc i obrzęk płuc (18). Dzieci obarczone są większym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zatrucia (19).

Klasyfikacja ciężkości zatrucia wg *Reida* dzieli zatrucia jadem na: 1. ukąszenie bez zatrucia (stwierdza się brak lub obecność śladów ukąszenia), 2. łagodne zatrucie (lokalny obrzęk, +/- objawy ze strony układu pokarmowego – nudności, wymioty, biegunka), 3. umiarkowane zatrucie (rozległy obrzęk, +/- wstrząs trwający < 2 godzin), 4. ciężkie zatrucie (zagrożający życiu wstrząs trwający > 2 godz. lub nawracający > 2 godz. od ukąszenia (20)). Ponadto leukocytoza powyżej 15 000-20 000 wskazuje na ciężkie zatrucie. Większość przypadków ukąszeń przez żmiję zygzakowatą ma przebieg względnie łagodny. W ok. 70-80% przypadków ukąszenie przebiega bez objawów lub obecne są objawy miejscowe. Odsetek śmiertelnych przypadków ukąszeń przez żmiję zygzakowatą wynosi < 1% (2,4,5,13). Przypadki zgonów zdarzają się zazwyczaj u dzieci, osób starszych i ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Podstawowym miejscowym objawem zatrucia jest obrzęk, który może pojawić się w ciągu kilku minut lub z opóźnieniem. Najczęściej występuje w ciągu pierwszych dwóch godzin od ukąszenia. Na skórze widoczne jest miejscowe czerwono-sine zabarwienie, najbardziej w okolicy regionalnych węzłów chłonnych, które może ulec powiększeniu, pojawiają się podskórne wynaczynienia krwi. W miejscu ukąszenia widoczna jest sącząca się rana ze śladami dwóch, symetrycznych zębów jadowych, oddalonych względem siebie o ok. 1 cm (2,20). Zazwyczaj tuż po ukąszeniu, czasem później, pojawia się ostry ból i tkliwość uciskowa, ale opisywane są przypadki, gdy ból jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje. Obrzęk, zasinienie i tkliwość uciskowa tkanek narastają zazwyczaj przez pierwsze

1-3 dni, po czym stopniowo ustępują. W ciągu 24 godzin cała kończyna może ulec obrzękowi i zasinieniu. Martwica tkanek pojawia się bardzo rzadko (9).

Ogólnoustrojowe objawy zatrucia mogą się pojawić już w ciągu 10-20 minut od ukąszenia. Istotnym objawem ogólnoustrojowego zatrucia jest hipotonia, która zwykle rozwija się w ciągu dwóch godzin od momentu ukąszenia. Może ustąpić spontanicznie, utrzymywać się, nawracać lub w najcięższym przypadku narastać doprowadzając do zgonu (9). W kilka minut po ukąszeniu albo później mogą wystąpić objawy reakcji anafilaktycznej lub tzw. rzekomoanafilaktycznej (anafilaktycznej) na składniki jadu, tj. nudności, wymioty, bóle brzucha, nietrzymanie moczu, tachykardia, potliwość, gorączka, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, obrzęk naczynioruchowy (Quinckego) twarzy, powiek, języka, warg, dziąseł, gardła i nagłośni (20). Reakcja rzekomoanafilaktyczna jest spowodowana indukcją mechanizmu nadwrażliwości IgE-niezależnej. W tym mechanizmie degranulacja mastocytów i bazofili następuje na dwa sposoby: w wyniku bezpośredniego oddziaływania składników jadu na błonę komórkową mastocytów i bazofili, albo drogą pośrednią, w wyniku aktywacji układu dopełniacza. W ostatnim przypadku degranulacja następuje w wyniku związania anafilatoksyn dopełniacza (C3a i C5a) z receptorami błonowymi mastocytów i bazofili. Jednakże różnica w mechanizmie rozwoju reakcji anafilaktycznej i rzekomoanafilaktycznej w omawianej sytuacji jest nieistotna, postępowanie lecznicze jest jednakowe. Z klinicznego punktu widzenia reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne są nie do rozróżnienia. Ogólnoustrojowe krwawienie (powszechne w ukąszeniach przez dużo niebezpieczniejsze żmije, jak np. *Bitis gabonica*) jest niespotykane, ale zdarzają się miejscowe krwawienia z dziąseł, nosa, krwawienia do płuc, z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, do jam ciała i przestrzeni zaotrzewnowej. Ryzyko krwawienia znacznie wzrasta w przypadku złego leczenia heparyną.

W badaniach laboratoryjnych często obserwowana jest leukocytoza z neutrofilią mogąca osiągnąć poziom 20 000 kom./mm³ lub więcej (8). Początkowo mogą wystąpić cechy hemokoncentracji (określone przez wzrost wartości hematokrytu), a później niedokrwistość. Zjawiska te spowodowane są zwiększeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych, wynaczynieniem osocza do przestrzeni pozanaczyniowej i hemolizą (2,8,18). Czasem występują nieprawidłowości w układzie krzepnięcia wyrażone przez trombocytopenię, zwiększenie wskaźnika protrombinowego, wydłużenie czasu protrombinowego (PT) i koalinowo-kefalinowego (APTT), spadek stężenia fibrynogenu, zwiększenie stężenia D-dimerów. W moczu można stwierdzić białkomocz, krwimocz, podwyższone wartości mocznika i kreatyniny (2). Badanie EKG może ujawnić zaburzenia

rytmu serca, bradykardię lub tachykardię, migotanie przedsionków, zmiany załamka T, obniżenie, albo uniesienie odcinka ST lub blok przedsionkowo-komorowy stopnia II.

METODY LECZENIA I POSTĘPOWANIE Z OSOBĄ UKĄSZONĄ PRZEZ ŻMIJĘ

Celem pierwszej pomocy jest opóźnienie wchłaniania się jadu i zapobieganie wystąpieniu zagrażającym życiu objawów. Osoba ukąszona powinna jak najszybciej zostać przewieziona do szpitala. Ofiary ukąszeń są często niespokojne i przestraszone. Pacjentowi należy zapewnić spokój, powinien, na tyle, ile to możliwe pozostawać nieruchomy. Ukąszoną kończynę należy unieruchomić i ułożyć poniżej poziomu serca na czas transportu do szpitala, zmniejsza to szybkość i stopień wchłaniania jadu. W miejscu ukąszenia nie powinno się wykonywać żadnych manipulacji, zalecane jest jedynie przemycie rany wodą z mydłem i przykrycie jałową gazą. Istnieją przeciwne poglądy na temat zastosowania bandażu czy opasek uciskowych powyżej miejsca ukąszenia. Część autorów uważa, że taka procedura jest wskazana, ponieważ hamuje odpływ krwi żyłnej i limfy z miejsca ukąszenia, jednocześnie utrudniając rozchodzenie się jadu w organizmie. Z kolei inni autorzy sądzą, że zastosowanie opaski może zwiększać stopień niedokrwienia kończyny, utratę czucia i martwicę (9, 10, 18, 20). *Warrell* zaleca stosowanie bandażu uciskowych jedynie po ukąszeniach tropikalnych węży, posiadających silny, neurotoksyczny jad (16). *Reid* uważa, że opaska uciskowa nie powinna być stosowana, jeśli istnieje możliwość dostarczenia chorego do szpitala w ciągu 30 minut od ukąszenia (20). *Warrell* i inni autorzy sądzą, iż zabiegi takie jak nacinanie czy przypalanie miejsca ukąszenia, okładanie lodem lub odsysanie jadu są niewskazane, gdyż mogą spowodować zwiększenie doznanych obrażeń, uszkodzenie naczyń, krwawienie, nasilenie wchłaniania jadu, zakażenie oraz martwicę w miejscu ukąszenia (9, 10, 16). Ponadto wysysanie jadu może być niebezpieczne dla samego wysysającego (ryzyko dostania się jadu do krwiobiegu osoby udzielającej pomocy). Przeciwnie poglądy wyraża *Karalliedde*, który uważa, że nacinanie skóry i wysysanie jadu są wskazane. W swojej pracy przytacza badania na zwierzętach laboratoryjnych, które wykazały, że zabiegi nacinania skóry i wysysania jadu rozpoczęte w ciągu dwóch minut od ukąszenia zmniejszają wstrzykniętą ilość jadu w organizmie o 50-90% (23).

Zaleca się, aby pacjenci na czas transportu do szpitala zostali ułożeni w pozycji bezpiecznej w celu zapobieżenia aspiracji wymiocin. Wymioty zwalcza się np. chlorpromazyną (*chlorpromazine hydrochloride*)

lub metoklopramidem. Objawom anafilaksji przeciwdziała się stosując adrenalinę i leki przeciwhistaminowe (2,7,10,16,20). W szpitalu pacjentowi należy zapewnić spokój, ukąszoną kończynę unieruchomić. Należy określić czy do ukąszenia rzeczywiście doszło, jeśli tak to należy określić ciężkość zatrucia. Typowym śladem po ukąszeniu są 2 symetryczne przekrwione punkty, oddalone od siebie o ok. 1 cm. W wywiadzie należy uwzględnić czas ostatniego szczepienia przeciwężcowego, stosowane leki, obecność chorób współistniejących i alergię (10).

Osoba bez widocznych objawów reakcji na jad (jedynie ślady po zębach jadowych) powinna pozostać przynajmniej przez 2 godziny pod szpitalną obserwacją. Na kończynie należy oznaczyć miejsce ukąszenia i zasięg obrzęku oraz dokonywać pomiaru obwodu kończyny co 15 minut, w kilku miejscach, do czasu, gdy obrzęk przestanie się powiększać. Pomiar obręzków pomagają ocenić stopień rozchodzenia się jadu, jak i skuteczność antytoksyny. Zaleca się dokładną kontrolę ciśnienia tętniczego, tętna, oddechu, progresji obrzęku i innych objawów klinicznych. Ponadto należy rozważyć możliwość wdrożenia profilaktyki przeciwężcowej i antybiotykowej (1,2,9,10,11). Uodpornienie czynno-bierne należy zastosować u osób, które nie były szczepione przeciwko ężcowi, nie otrzymały wszystkich dawek podstawowego szczepienia, nie posiadają dokumentacji szczepienia lub otrzymały ostatnią szczepionkę ponad 8 lat temu. Antybiotyki zalecane są przez część autorów ze względu na ryzyko zanieczyszczenia rany bakteriami, także beztlenowymi (1,2,10). *Reading, Reid, Warrell* i inni są przeciwni stosowania profilaktyki antybiotykowej (9, 16, 20). Jeżeli w trakcie obserwacji nie pojawi się obrzęk i inne objawy zatrucia pacjent może zostać wypisany ze szpitala (9). W przypadku wystąpienia objawów zatrucia zalecanymi badaniami są: morfologia krwi, stężenie elektrolitów, mocznika i kreatyniny w surowicy, badanie układu krzepnięcia, badanie ogólne moczu oraz EKG (2 razy dziennie lub częściej, jeśli występuje utrzymująca się hipotonia). Ciężkość zatrucia można ocenić badaniem immunoenzymatycznym (ELISA), oznaczając stężenie antygenów jadu żmii we krwi, jednak ta metoda jest kosztowna i nie jest w Polsce rutynowo stosowana. Wskazane jest, aby pacjentów z łagodnymi objawami obserwować nie krócej niż 24 godziny. Początkowo łagodne objawy mogą okazać się zdradliwe i nie muszą świadczyć o tym, iż dalszy przebieg zatrucia będzie łagodny. W każdej chwili może wystąpić pogorszenie stanu klinicznego pacjenta, dlatego ważna jest wnikliwa obserwacja ofiar ukąszeń.

STOSOWANIE ANTYTOKSYNY JADU ŻMII

Antytoksyna jadu żmii jest jedynym swoistym preparatem podawanym w celu zneutralizowania jadu. Po raz pierwszy została zastosowana przez *Alberta Calmette* w 1895 r. Należy ocenić ryzyko związane z wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego i choroby posurowiczej po podaniu antytoksyny, czy nie jest większe niż korzyści wynikające z jej podania. Jest to preparat monowalentny, otrzymywany z surowicy krwi koni uodpornionych jadem żmii. Antytoksyna końska zawiera fragmenty $F(ab')_2$ immunoglobulin. Zmniejsza ona ryzyko zgonu, czas hospitalizacji i rekonwalescencji. Według *Warrella* i innych wskazaniami do jej podania są:

- hipotonia, +/- objawy wstrząsu
- nieprawidłowości w układzie krzepnięcia, trombocytopenia, hemoliza,
- leukocytoza $>20\ 000$, wzrost stężenia CPK, kwasica metaboliczna,
- nieprawidłowości w zapisie EKG,
- miejscowy obrzęk, który jest rozległy (obejmujący więcej niż połowę ukąszonej kończyny w ciągu 48 godz. od ukąszenia) lub szybko rozprzestrzenia się (poza nadgarstek w przypadku ukąszenia w rękę lub poza kostkę w przypadku ukąszenia w stopę) (2, 16).

Przeciwwskazaniami do podania antytoksyny są:

- uczulenie na końską surowicę,
- osoby, u których z wywiadu wiadomo, że są alergikami,
- osoby, które w przeszłości otrzymywały antytoksynę końską.

Antytoksynę jadu żmii polskiej produkcji (Biomed) zaleca się dawkować w ilości 500 j. a. (jednostek antytoksycznych) domięśniowo zgodnie z zaleceniami producenta. Powinna zostać podana możliwe wcześniej. Jednak nawet, gdy upłynie długi czas pomiędzy ukąszeniem a przyjęciem do szpitala nie należy rezygnować z immunoterapii.

Autorzy mają odmienne poglądy na temat stosowania prób uczuleniowych na antytoksynę. *Reid* nie popiera tego zabiegu przytaczając przykład obserwacji kilkuset pacjentów ze swojej praktyki. Uważa, że śródskórne próby uczuleniowe wprowadzają w błąd, ponieważ często mimo negatywnego wyniku próby, po podaniu antytoksyny dochodzi do reakcji anafilaktycznych (wysoki odsetek zarówno wyników fałszywie ujemnych, jak i fałszywie dodatnich) (20). Testy te mają również przeciwników w osobach *Warrell'a*, *Malasit'a* i wsp., którzy w Nigerii i Tajlandii przeprowadzili badania prospektywne wśród 35 ofiar ukąszeń

przez węże tropikalne. U 25 pacjentów wykonano śródskórne próby uczuleniowe, a następnie podano antytoksynę pochodzenia końskiego; u 12 pacjentów, pomimo negatywnego wyniku prób wystąpiły reakcje anafilaktyczne (w tym 2 przypadki wstrząsu anafilaktycznego). Autorzy nie zalecają wykonywania testów, twierdząc, że marnują one czas opóźniając podanie antytoksyny w sytuacjach, gdy jest ona wskazana, ponadto testy wykrywają jedynie nadwrażliwość IgE-zależną (16, 24). Przeciwnie do powyższych, *Klaewsongkram* sądzi, że próby uczuleniowe, jeśli są wykonywane i odczytywane prawidłowo, służą jako dobre narzędzie w ocenie nadwrażliwości na antytoksynę (21). U chorych w ciężkim stanie klinicznym część dawki można podawać dożylnie lub powtarzać podanie antytoksyny po kilku/kilkunastu godzinach. Także u pacjentów, u których istnieje ryzyko uczulenia na surowicę, ale będących w ciężkim stanie można zastosować antytoksynę pod osłoną adrenaliny, leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów (2,11,21). W zależności od dawki, drogi i szybkości podawania antytoksyny, ryzyko reakcji nadwrażliwości (wczesnych i późnych) waha się w granicach od 3% do ponad 80%, z czego 5-10% stanowią ciężkie reakcje, jak skurecz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, czy hipotonia. Domięśniowe iniekcje są mniej efektywne niż dożylnie, ale cechują się mniejszym ryzykiem ciężkich reakcji jak wstrząs anafilaktyczny (16). W analizie retrospektywnej przeprowadzonej przez *Karlson-Stiber* i *Perssona*, w grupie 30 ofiar ukąszeń leczonych antytoksyną pochodzenia końskiego u trzech osób wystąpiły dodatkowe reakcje w postaci pokrzywki oraz choroby posurowiczej (19).

W latach 90-tych została wprowadzona antytoksyna pochodzenia owczego (niestosowana w Polsce), przystosowana do podawania dożylnego, cechuje się lepszą kinetyką i dystrybucją niż pozostałe antytoksyny (4,10). Glikokortykosteroidy stosowane są powszechnie. Jednak skuteczność leczenia kortykosteroidami jest najprawdopodobniej ograniczona do leczenia ostrych stanów (jak wstrząs anafilaktyczny) poprzez wzmocnienie działania adrenaliny (6). W grupie 136 ofiar ukąszeń opisanych przez *Perssona* i wsp. porównano pacjentów, którzy otrzymali kortykosteroidy przed przybyciem do szpitala, z pacjentami, którzy ich nie otrzymali. Nie stwierdzono różnicy w nasileniu objawów (22). *Reid* zaleca stosowanie kortykosteroidów tylko przy anafilaksji (20).

Choroba posurowicza (*Morbus sericus*) może pojawić się po tygodniu do dwóch od podania antytoksyny. Choroba może charakteryzować się wystąpieniem pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia surowicy, świądem, gorączką, białkomoczem, bólem głowy i stawów, leukocytozą z eozynofilią, podwyższeniem OB, zapaleniem nerek na tle obecności kompleksów immunologicznych.

Choroba posurowicza zwykle ustępuje po tygodniowym leczeniu doustnymi środkami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami (10,16). Wysokie wartości D-Dimerów mogą wymagać podania heparyny w celu prewencji zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) (11,13). Nadmierne napięcie skóry nad obrzękiem, ochłodzenie, bolesność przy rozciąganiu, osłabienie czucia, bladeść, zanik lub osłabienie tętna na kończynie mogą sugerować obecność zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych (zdarza się to bardzo rzadko ze względu na stosowanie antytoksyny), co wymaga konsultacji chirurgicznej. Jednak, jeśli współistnieją zaburzenia hemostazy, nacięcie powięzi (jeśli jest wskazane) nie powinno być wykonywane do momentu unormowania się parametrów krzepnięcia (ryzyko krwotoku) (8,10).

PODSUMOWANIE

1. W większości przypadków łagodnych i umiarkowanych zatruciu jadem, postępowanie lecznicze ogranicza się do leczenia objawowego, zwykle w postaci stosowania leków przeciwbólowych i przeciwwymiotnych. Część ukąszeń to tzw. „ukąszenia suche”, w których nie dochodzi do wstrzyknięcia jadu.
2. Wszyscy pacjenci ukąszeni przez żmiję powinni zostać przyjęci do szpitala na obserwację. Bezobjawowi pacjenci mogą zostać zwolnieni, po co najmniej 2-godzinnej obserwacji. Poważne następstwa zatrucia mogą wystąpić po wielu godzinach, dlatego pacjenci z łagodnymi objawami (niewielki miejscowy obrzęk) powinni pozostawać pod szpitalną obserwacją nie krócej niż 24 godziny.
3. Większość ukąszeń przez żmiję zygzakowatą ma łagodny przebieg.
4. Należy przestrzegać wskazań odnośnie stosowania antytoksyny jadu żmii ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego i choroby posurowiczej. Antytoksyna powinna być stosowana przeciwko uogólnionemu zatruciu i w przypadku rozległych lub szybko powiększających się obrzęków. Antytoksyna zmniejsza ryzyko zgonu, skraca czas hospitalizacji i rekonwalescencji. Jej działanie jest skuteczniejsze, jeśli zostanie podana odpowiednio wcześniej.

PIŚMIENNICTWO

1. Prokopowicz D. Medycyna podróży. Rośliny trujące, zwierzęta jadowite. Wydawnictwo Ekonomia i Środowisko, 2007.

2. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W. Przypadki ukąszeń przez żmiję – obserwacje z terenu Śląska w latach 1999-2003. *Przeegl Epidemiol* 2004; 58; 219-226.
3. Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull World Health Organ.* 1998, 76(5); 515-524.
4. Persson H. Envenoming by European vipers: antivenom treatment – influence on morbidity. *Przeegl Lek* 2001, 58, 4.
5. Grygorczuk S. Ukąszenie przez żmiję. *Lekarz* 2006, 7-8; 77-83.
6. Karlson-Stiber Ch, Persson H, Heath A. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicentre study of *Vipera berus* envenoming. *J Intern Med* 1997; 241; 53-58.
7. Kresanek J, Plackova S, Caganova B, i in. The new therapy procedures for viper attack. *Centrl Eur Public Health*, 2004, 12; 53-54.
8. Grönlund J, Vuori A, Nieminen S. Adder bites. A report of 68 cases. *Scand J Surg* 2003; 92(2); 171-4.
9. Reading CJ. Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med* 1996, 13; 346-351.
10. Ahmed SM, Ahmed M, Nadeem A, i in. Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. *J Emerg Trauma Shock* 2008, 1(2); 97-105.
11. Ciszowski K, Modła A. Ukąszenie przez żmiję zygzakowatą (*Vipera berus*) – temat wciąż aktualny. *Przeegl Lek* 2005; 61(4); 427-432.
12. Calderon L, Lemone B, Guttierrez JM, i in. Biological and biochemical activities of *Vipera berus* (European viper) venom. *Toxicon* 1993; 31(6); 743-53.
13. Trybus M, Chmiel A, Wierzbicka-Chmiel J. Uogólniona i miejscowa reakcja na jad żmii zygzakowatej – opis przypadku. *Pol Merkur Lek* 2007, 22, 129, 218.
14. Gutierrez JM, Rucavado A, Escalante, i in. Tissue pathology induced by Snake venoms: how to understand a complex pattern of alterations from a systems biology perspective? *Toxicon* 2010; 44; 166-170.
15. Sadurska B, Szumiło M. Fosfolipazy A w komórkach ssaków – budowa, właściwości, rola fizjologiczna i patologiczna. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2005; 59; 116-123.
16. Warrell DA. Snake bite. *Lancet* 2010; 375; 77-88.
17. Malina T, Krescak L, Warrell DA. Neurotoxicity and hypertension following European adder (*Vipera berus*) bites In Hungary: case report and review. *QJM* 2008; 101(10); 801-806.
18. Harborne DJ. Emergency treatment of adder bites: case report and literature review. *Arch Emerg Med* 1993; 10(3); 239-243.
19. Karlson-Stiber Ch, Persson H. Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming – report of 30 cases. *J Intern Med* 1994; 235; 57-61.
20. Reid H. A. Adder bites in Britain. *Br Med J*, 1976, 2; 153-156.
21. Klaewsongkram J. A role of snake antivenom skin test from the allergist's point of view. *Acta Tropica* 2009;109(1): 84-85.

-
22. Persson H, Irestedt B. A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Med Scand* 1981; 210(6); 433-439. Otrzymano: 27.04.2010 r.
Zaakceptowano do druku: 31.05.2010 r.
23. Karalliedde L. Animal toxins. *Br J Anaesth* 1995; 74: 319-327. **Adres do korespondencji:**
Adam Garkowski
24. Malasit P, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *BMJ* 1986, 17-20. Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Żurawia 14, Białystok 15-540
E-mail: adamo1805@mp.pl