

Otravy muchotrávkou zelenou v ČR: diagnostika, léčba a kazuistiky

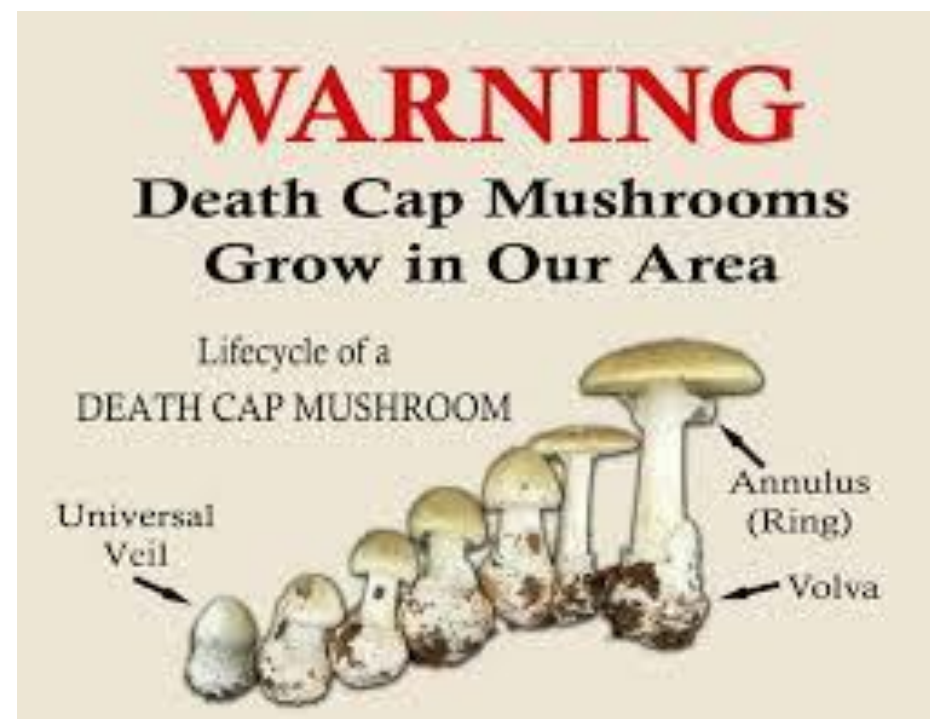
PharmDr. Lucia Neuschlová

Toxikologické informační středisko, VFN, Praha

Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice Milosrdných sester sv. K. B., Praha

Otravy hubami – aktuálna téma

| | Počet dotazov na požitie húb | Počet dotazov na suspektné požitie <i>A. phalloides</i> |
|------|------------------------------|---|
| 2010 | 255 | 25 |
| 2011 | 153 | 9 |
| 2012 | 301 | 5 |
| 2013 | 407 | 14 |
| 2014 | 533 | 25 (+ 1 dog) |
| 2015 | 234 | 1 |
| 2016 | 496 | 25 |



Amanita phalloides

- Amatoxíny
- Min. letálna dávka - 0,1 mg/kg
- Enterohepatálny obeh amatoxínu
- MÚ: Inhibícia DNA-dependentnú RNA polymerázu → prerušenie syntézy proteínov → nekróza

Príznaky otravy *Amanitou phalloides*

- 1. fáza: **Obdobie latencie** – asymptomatický pacient: 6-24h (8 až 12 h)

Ku koncu latentnej fázy môžu byť už preukázateľné amanitíny v sére

- 2. fáza: **Gastrointestinálna** - zvracanie, hnačka, brušné koliky → dehydratácia → hypotenzia, tachykardie, slabosť, svalové kŕče, suché sliznice, elektrolytová dysbalancia, šok z hypovolémie
- 3. fáza: **Hepatorenálna** – zvýšené transaminázy, kreat., urea, ikterus, krvácavé prejavy (krvácanie do GIT), pečňová encefalopatia, oliguria až anuria, hepatálna kóma, kŕče
- **Rekonvalescencia/Smrť**

Predpoklad otravy *A. phalloides* na základe:

- Požitia neznámej huby
- Typických GIT príznakov
- Časového odstupu začiatku príznakov od požitia huby
- *Laboratórne: vstupné – patologické hodnoty: ALT, Kreat., Urea....*

Potvrdenie otravy *A. phalloides* na základe:

- Určenia druhu: fotka, vzorka huby
- Mykologickej analýzy – na základe **spór** muchotrávky zelenej mikroskopickým vyšetrením vzorky huby, vzorky jedla alebo stolice/zvratkov
- Laboratórne vyšetrenie prítomnosti **amatoxínov** v krvi/moči/zvratkoch

Toxikologické informačné stredisko

- Akú hubu požil? Ako vyzerala? **Zámena**
- Kedy došlo k požitiu? **Ako dlho**
- Aké sú príznaky? **Opakované zvracanie, hnačka?**
- Kedy došlo k príznakom? **Odstup 6-12 h?**
- Identifikácia huby – mykológ! (**fotka, spóry, vzorka huby**)

Dg: suspektné požitie A. phalloides

Prvá pomoc pre laika

- Uchovať vzorky huby, zvratky, stolice!!!
- Vyvolať zvracanie, ak k nemu ešte nedošlo spontánne
- Podať AU opakovane ← enterohepatálny obeh
- Podávať tekutiny (dehydratácia, akútne renálne zlyhanie)

Prvá pomoc - odborníci

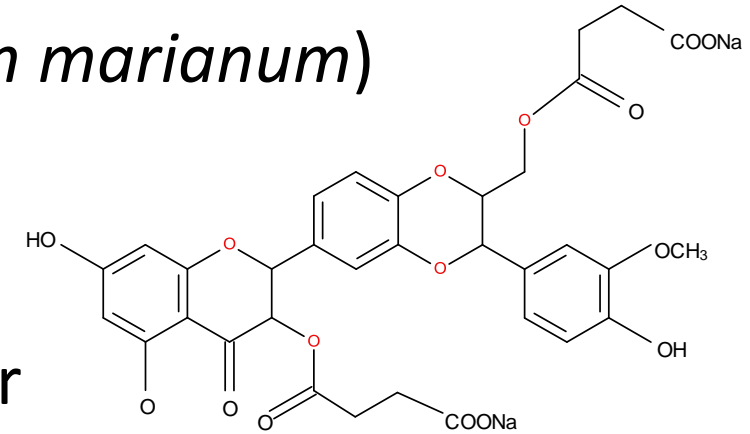
- **JIP!** – při každém podezření
 - **Výplach** žalúdka do 1 hod.??? – ak ešte nedošlo k zvracaniu
 - **Preháňadlo** s polyethylénglykolom (Fortrans[®]) alebo vysoký klystír – ak ešte nedošlo k hnačke
 - Uchovať **vzorky** huby, zvratky, stolice!!!
 - **AU** 50g – dospelý, 1g/kg – deti, opakovane á 4 hodiny ←
- enterohepatálny obeh



má zmysel 2-3 dni po požití

Liečivo volby: 1. silibinín (Legalon SIL)

- **Ostropestřec mariánský** - pestrc mariánský (*Silibum marianum*)
- Legalon[®] SIL INJ PLV SOL 4X350MG
- Špecifický liečebný program
- **I:** každá susp. otrava *A. phalloides*, podať čo najskôr
- **D:** **20 mg/kg** telesnej hmotnosti **za 24 hodín** rozdelených v 4 infúziách (t.j. 5 mg silibinínu/kg telesnej hmotnosti v jednej infúzií)
- Tj.: balenie Legalon[®] SIL obsahuje dennú dávku pre 70 kg dospelého človeka (4 fľaštičky po 350mg sú 1,4 g silibinínu)
- Doba: 3 až 5 dní alebo až do normalizácie pečeňových testov

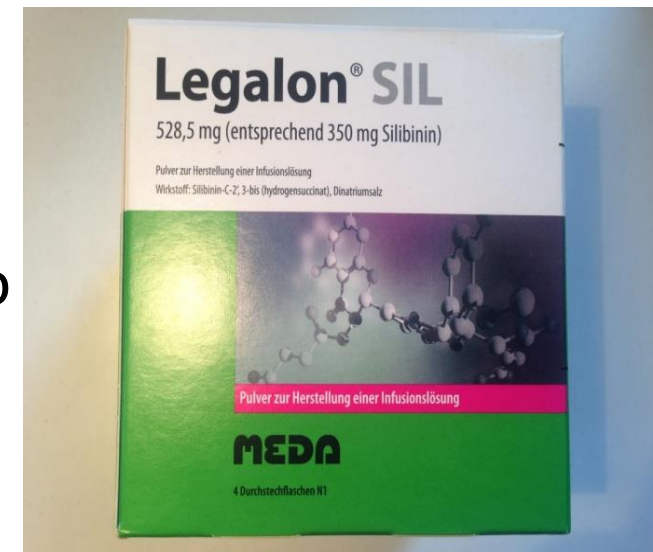


- Upozornenie k podávaniu: s terapeutickou dávkou 20 mg silibinínu/kg telesnej hmotnosti je podané asi 0,36 mmol sodíka



kontrolované hodnoty elektrolytov v krvi

- LF: suchá substancia - tesne pred použitím sa rozpustí v **35 ml FR** alebo **5% glukózy** (teda c: 1 ml = 1 mg silibininu) a pridá sa do infúzie.
- Doba trvania infúzie: 2 hodiny potom 4-hodinová pauza
- NÚ: pocit tepla pri infúznom podávaní
- Nevýhoda: drahá liečba (pre dospelého 70 kg človeka je to priemerne 33 156 Kč za 3 dni liečby)



Mechanizmus účinku silibinínu

1. **Reguluje permeabilitu BM** - protektívny účinok voči vplyvu xenobiotík (bráni prieniku amatoxínu do hepatocytu na základe kompetitívnej inhibície rovnakého transportného systému (OATP1B3)) (Letschert, 2006)
2. Predpoklad: amatoxín spôsobuje na pečeni TNF- α apoptózu hepatocytov. Zdá sa, že silibinín by mohol **inhibovať uvoľňovanie TNF- α** v poškodenej pečeni (Al-Anati, 2009)
3. Silibinín **stimuluje proteosyntézu**, a tak zlepšuje regeneračné schopnosti pečene. Stimuluje syntézu rRNA, čím zvyšuje počet ribozómov v bunke, a to vedie k zvýšeniu biosyntetickej kapacity v hepatocytoch. Schopnosť silibinínu regulovať zhoršenú proteosyntézu by malo zabrániť rozvoju zlyhaniu pečene a obličiek (Sonnenbichler, 1986).

Liečivo volby: 2. N-acetylcysteín

- ACC INJEKT 100MG/ML INJ SOL + SOL NEB 5X3ML
- *Off label indikácia*
- iniciálna **dávka: 150 mg/kg** v 5% glukóze behom 15 minút i.v. a **následne: 300 mg/kg/deň** po dobu minimálne 3 dni a ďalej podľa hepatálneho poškodenia
- (SPC 300 mg, teda 1 ampula, intramuskulárne (i.m.) alebo intravenózne (i.v.) 1 až 2 x denne)

Mechanizmus účinku NAC

- NAC má protizápalové, antioxidantné, inotropné a vazodilatačné účinky, ktoré zlepšujú mikrocirkuláciu krvi a prísun kyslíka do životne dôležitých orgánov → zlepšenie hemodynamiky a transportu kyslíka (Harrison, 1991).
- NAC má vo svojej molekule sulfhydrylovú skupinu, ktorú dodáva ako substrát pre detoxifikáciu reaktívnych toxických medziproduktov (Broussard, 2001).

Liečba odporúčaná v minulosti

- Penicilín G
- Lipoová kyselina
- steroidy

Ďalšia liečba

- Kontrola vodnej a elektrolytovej rovnováhy (hypoglc., hypoK+, mtb. acidóza)
- roztoky glukózy s inzulínom, s rozvetvenými aminokyselinami, restriktia príjmu tekutín, čerstvá mrazená plazma, antitrombin III
- v prípade prejavov krvácania – vitamín K (Kanavit)
- INR > 3,5 k podaniu čerstvej mrazenej plazmy

Zváženie transplantácie pečene ak:

- INR je >2 za 24h od požitia huby alebo je >3 v dlhšom časovom odstupe ako 24h
- Alebo je kreatinín $> 200 \mu\text{mol/l}$ (2,2 mg/dl)
- Alebo $\text{pH} \leq 7,3$ alebo bikarbonát je $\leq 18 \text{ mmol/l}$
- Alebo TK zostáva príliš nízky aj po tekutinovej resuscitácii (tj. arteriálny tlak je $\leq 60 \text{ mmHg}$)
- Alebo má pacient encephalopatiu

Eliminačné metódy

- hemodialýza, hemoperfúzia, peritoneálna dialýza dnes **už nie sú odporúčané**
- Ich účinok nebol štúdiami preukázaný
- Koncentrácia amanitínov v krvnej plazme rýchlo klesá a amanitíny sa viažu na bunky. Eliminačné metódy sú použiteľné v prípade zlyhania obličiek a pečene ako symptomatická terapia.
- Mierne zvýšená diuréza, okolo 200 ml/h u dospelých osôb, významne zvýši renálnu elimináciu toxínu behom 48 hodín od začiatku otravy

Kazuistika

- Manželský pár - na večeru čírovky
- Po 8-12 h od požitia húb - opakované zvracanie a hnačka

- **Muž** - 91 rokov - 51 vodnatých stolíc, 14x zvracanie
- **Žena** - 89 rokov - 50 vodnatých stolíc

Liečba pacientky

- Žena pri prijatí: renálne zlyhanie – Kreat.=522,3 $\mu\text{mol/l}$
ALT = 47,43 $\mu\text{kat/l}$
- **Liečba silibinínom** (Legalon SIL)
- Hemodialýza - pokles kreatininu = 278,2 $\mu\text{mol/l}$
- 2. deň: ALT = 61,15 $\mu\text{kat/l}$
- Zvýšená náplň v krv. Obehu – furosemid - zvýšenie kreat.= 693,2 $\mu\text{mol/l}$
- diuretiká znížené a pridaná liečba krystaloidmi –kreat=222,8 $\mu\text{mol/l}$
- Liečba ukončená: **ALT=0,51 $\mu\text{kat/l}$**
- **V celkovo dobrom stave** preložená na ošetrovateľské lôžka

Liečba pacienta

- Pri prijatí: ALT=10,9 μ kat/l
- Liečba silibinínom (Legalon SIL)
- 2. deň: ALT = 14,1 μ kat/l
- 3. deň ALT= 58,97 μ kat/l, **liečba silibinínom prerušená!**
- 4. deň ALT = 43,88 μ kat/l
- hepatálna kóma, progresia hypotenzie a hyposaturácie
exitus letalis

Ďakujem za pozornosť