

Marcin Zawadzki, Jan Magdalan*, Artur Niedźwiedz**

Zatrucia rodenticydami antykoagulacyjnymi

Poisonings with anticoagulant rodenticides

Z katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Świątek

* Z katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Szeląg

** Z katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu

Kierownik: prof. J. Nicpoń

Rodenticydy antykoagulacyjne są szeroko stosowane do zwalczania gryzoni. Nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa i niejednokrotnie świadome użycie tych związków, może być przyczyną ciężkich zatruc u ludzi. Rozpoznanie stawia się na podstawie charakterystycznego przebiegu klinicznego zatrucia oraz badań pośmiertnych.

Anticoagulant rodenticides are commonly used in extermination of rodents. Failure to adhere to safety principles and sometimes a deliberate use of these compounds may be a reason of severe poisonings in human. Diagnosis is based on a characteristic clinical course of the disease and postmortem examinations.

Słowa kluczowe: warfaryna, superwarfaryny, rodenticydy antykoagulacyjne, witamina K
Key words: warfarin, superwarfarins, anticoagulant rodenticides, vitamin K

ZATRUCIA RODENTYCYDAMI ANTYKOAGULACYJNYMI

Ostre zatrucia rodenticydami antykoagulacyjnymi zawierającymi warfarynę stały się problemem klinicznym i sądowo-lekarskim po 1976 roku, kiedy to preparaty te wprowadzono do masowego użycia [1]. Po pewnym czasie okazało się, że większość szczurów nabyła odporność na warfarynę, dlatego konieczne stało się skonstruowanie nowych substancji toksycznych. Doprowadziło to do powstania silniejszych i długotrwale działających rodenticydów, zwanych również superwarfarynami

(rodenticydami II generacji). Rodenticydy te dzieli się na dwie grupy (w nawiasie podano nazwy anglojęzyczne) [1]:

- 1) Indanediony, np. chlorfacynon (chlorphacinone), difacynon (diphacinone), pindon (pindone),
- 2) 4-Hydroksykumaryny, np. brodifakum (brodifacoum), difenakum (difenacoum), bromandiolon (bromandiолone), kumatetralyl (cumatetralyl).

W Polsce dostępne są właściwie wszystkie rodenticydy antykoagulacyjne II generacji, a także rodenticydy zawierające warfarynę. W naszym kraju najczęściej stosowane są następujące rodenticydy:

1. Warfaryna: Toxanox Plus (0,5% soli sodowej warfaryny), Bros professional płyn (0,75% soli sodowej warfaryny),
2. Brodifakum: Rattox BB, Rat Killer Kostka, Rat Killer Pasta (0,0025% brodifakum), Rat Killer Perfekt Pasta (0,004% polbrodifakum), Bros professional kostka, pasta, kiełbaski (0,005% brodifakum), Ziarno Normix (0,0012% brodifakum),
3. Difenakum: Murin Dife saszetki, Nocurat pasta, saszetki (0,005% difenacoum),
4. Bromandiolon: Rat Killer Super, Bros granulát, kostka, pasta, ziarno (0,005% bromandiолonu),
5. Kumatetralyl: Racumin pasta (0,037% kumatetralylu),
6. Chlorfacynon: Ratron GR (0,0075% chlorfacynonu).

Do większości preparatów dodawane są gorzkie substancje (bitrex, gormax), co zmniejsza ryzyko przypadkowego spożycia, np. przez dziecko.

Nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa w stosowaniu tych preparatów może być przyczyną przypadkowych zatruc u zwierząt domowych i ludzi. Spotykano także przypadki świadomego i celowego spożywania tych preparatów w celach samobójczych.

Celem opracowania było przedstawienie aktualnych danych na temat przebiegu, obrazu klinicznego i sekcyjnego oraz rozpoznawania zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi.

W związku z faktem, że w Katedrze Medycyny Sądowej nie było przypadku śmiertelnego zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi, opisano przypadek takiego zatrucia u owczarka niemieckiego.

OPIS PRZYPADKU

Autor artykułu (M. Z.) został poproszony o wykonanie w Zakładzie Anatomii Patologicznej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu sekcji 4-letniego owczarka niemieckiego, skierowanego uprzednio do ambulatorium Katedry Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu w celu wykonania gastroskopii, w związku z uporczywymi krwawymi wymiotami.

W wywiadzie ustalono, że na 6 godzin przed zgonem pies zaczął intensywnie wymiotować krwistą treścią, a ponadto ma uporczywą, krwawą biegunkę. Pies otrzymał preparaty przeciwkrwotoczne, a w związku z podejrzeniem perforacji ścian przewodu pokarmowego wykonano u niego badanie endoskopowe. Wykonano również badanie USG jamy brzusznej, które wykazało obecność dużej ilości płynu w jamie brzusznej. Podczas gastroskopii uwidoczniono makroskopowe cechy krwotocznego zapalenia błony śluzowej żołądka oraz obfitą ilość treści krwistej w świetle układu pokarmowego. W badaniach biochemicznych zwracała uwagę bardzo wysoka aktywność aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej (ponad 11 000 U/L, przy normie do 40 U/L). Po wykonanej gastroskopii włączono intensywne leczenie płynami nawodniającymi, sterydami, lekami przeciwkrwotocznymi (w tym witaminą K), rozkurczowymi i przeciwbólowymi. Mimo leczenia u psa pojawiły się uogólnione drgawki, nie ustępujące po podaniu diazepam. Zwierzę padło po około 20 minutach od wystąpienia pierwszego napadu.

Padłego psa poddano badaniu sekcyjnemu, podczas którego stwierdzono: krwawe wybroczyny na błonach śluzowych, obrzęk tkanki podskórnej, obecność krwistej płynu w jamie otrzewnej

(ok. 1,5 l), w obu jamach opłucnowych (po ok. 0,5 l) oraz w worku osierdziowym (ok. 150 ml). Płuca były powietrzne, na przekroju wydobywała się z nich bardzo duża ilość krwistej, pianistej treści. Stwierdzono także rozstrzeń i przekrwienie mięśnia sercowego. W jego jamach znajdowała się niewielka ilość płynnej krwi. Błona śluzowa przewodu pokarmowego była silnie przekrwiona. W świetle żołądka oraz jelit stwierdzono dużą ilość papkowatej, krwistej treści. Wątroba, śledziona oraz obie nerki były bardzo silnie przekrwione.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono masywne przekrwienie miąższu płuc, mięśnia sercowego, wątroby, śledziony, masywne wylewy krwawe do pęcherzyków płucnych, agregaty krwinek czerwonych oraz częściowo zhemolizowaną krew w obrębie naczyń krwionośnych płuc i mięśnia sercowego. Ponadto widoczne były: martwica krwotoczna miąższu wątroby oraz obraz nerki wstrząsowej. Obraz sekcyjny wskazywał na zatrucie preparatami antykoagulacyjnymi, co potwierdzono w badaniach toksykologicznych wycinków z narządów mięsnych wykazując obecność brodifakum [2].

DYSKUSJA

Zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi u ludzi zdarzają się prawie wyłącznie drogą doustną. Opisano także dwa przypadki zatrucia drogą transdermalną. Pierwszy przypadek dotyczył farmera używającego rodentycydy z warfaryną [3], a drugi dwóch robotników produkujących superwarfaryny (brodifakum i difenakum) [4]. Spożycie superwarfaryn cechuje się silniejszym i bardziej długotrwałym działaniem toksycznym niż zażycie warfaryny. Do przyczyn tłumaczących ten efekt należy zaliczyć wolniejszą eliminację superwarfaryn (np. $T_{1/2}$ warfaryny wynosi 24 – 36 godzin, $T_{1/2}$ brodifakum wynosi nawet od kilku tygodni do kilku miesięcy), a także ich silniejsze właściwości lipofilne i większą zdolność łączenia się z miejscami wiążącymi warfarynę w hepatocytach.

U osób ostro intoksykowanych warfaryną powrót do pełnego zdrowia następuje zazwyczaj w ciągu 5 dni. Przy zatruciu ostrym superwarfarynami objawy skazy krwotocznej utrzymują się wiele miesięcy, a nawet ponad rok [1]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że efekty antagonistyczne wobec witaminy K występują u szczurów po podaniu warfaryny w dawce 63 mg/kg masy ciała, a w przypadku brodifakum identyczny efekt występuje przy dawce 1 mg/kg masy ciała.

U ludzi ostre zatrucia rodentycydami antykoagulacyjnymi zdarzają się dość często, jednak tylko

sporadycznie prowadzą do poważnych objawów klinicznych i zgonu. Poważne zatrucia dotyczą dzieci, chociaż i w tej grupie wiekowej większość zatruc przebiega bezobjawowo lub z niewielkimi objawami klinicznymi [1]. Sullivan et al. podają, że spośród 88 pacjentów (w tym 82 dzieci), którzy zażyli antykoagulant (rodentycyd) o przedłużonym działaniu aż 92% nie miało przedłużonego czasu protrombinowego [6]. Z obserwacji Benetta et al. wynika, że na 26 chorych, którzy zażyli antykoagulant (rodentycyd) o długim działaniu objawy kliniczne w postaci krwawienia z nosa wystąpiły tylko u jednego chorego [7].

Należy jednak pamiętać, że w niektórych przypadkach, zwłaszcza wtedy, gdy zażyto dużą dawkę rodentycydów antykoagulacyjnych może rozwinąć się ciężka hipoprotrombinemiczna skaza krwotoczna, czyli skaza przebiegająca z obniżonym stężeniem czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX, X, białka C, S, Z, M). W ciężkich przypadkach obserwuje się krwawienie z nosa, podatność na powstawanie sińców, krwiomocz, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwioplucie. Najgroźniejsze są krwawienia śródmózgowe, podoponowe oraz krwawienia z dróg rodnych [1]. Opisano nawet przypadek samoistnego krwawienia dootrzewnowego w przebiegu zatrucia difenakum [8], a także śmiertelny krwotok płucny w wyniku zatrucia brodifakum [9].

Podczas leczenia pacjentów zatrutych rodentycydami antykoagulacyjnymi monitoruje się jedynie INR, rutynowo nie wykonuje się oznaczeń stężenia antykoagulantów, przede wszystkim dlatego, że nie ma ścisłej zależności pomiędzy ich stężeniem we krwi a efektem działania. Z badań *post mortem* przeprowadzonych na zwłokach 15-letniej dziewczyny, która zmarła na skutek zażycia brodifakum wynika, że związek ten osiąga bardzo wysokie stężenie w żółci (4276 ng/ml) i w wątrobie (820 ng/g), okazało się także, że brodifakum nie przenika do mózgu i ciała szklanego [9].

Podstawowym leczeniem w przypadku zatruc antykoagulantami jest dożylne stosowanie witaminy K₁ (phytomenadionu), dawka zależy od wartości INR (jednorazowo podaje się 10 mg w 100 ml 0,9% NaCl w ciągu 20 – 30 min). W ciężkich przypadkach zachodzi konieczność przetoczenia osocza mrożonego.

WNIOSKI

1. Dostępność do rodentycydów antykoagulacyjnych powoduje, że stają się one coraz częściej przyczyną ostrych zatruc.
2. Zjawisko przedłużonego działania superwarfaryny powoduje, że objawy skazy krwotocznej

utrzymują się u pacjentów nawet kilkanaście miesięcy.

3. Prawidłowa diagnostyka kliniczna i wprowadzenie intensywnego leczenia pozwala uniknąć śmierci większości zatrutych osób.
4. W przypadku zgonu po zażyciu rodentycydów antykoagulacyjnych stwierdza się rozległe wybroczyny krwawe w powłokach ciała, obecność krwistej treści w świetle przewodu pokarmowego i w układzie oddechowym, obecność krwi w jamach surowiczych ciała oraz skrajnie nasilone przekrwienie narządów wewnętrznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Burkhart K. K.: Anticoagulant Rodenticides In: Clinical Toxicology. Eds.: Ford M. D., Delaney K. A., Ling L. J., Erickson T. W. B., Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto 2001. 1st ed., 848-853.
2. Nicpoń J., Zawadzki M., Niedźwiedz A., Kubiak K., Jankowski M., Magdalan J.: Zatrucie rodentycydami antykoagulacyjnymi u psów. Med. Wet. 2007, 63(11) – w druku.
3. Fristedt B., Sterner N.: Warfarin intoxication from percutaneous absorption. Arch. Environ. Health 1965, 11, 205-207.
4. WHO; Environ. Health Criteria 175: Anticoagulant Rodenticides 1995, 56.
5. Tomlin C. D. S.: The Pesticide Manual – World Compendium. The British Corp. Protection Council, Surrey 1994, 10th ed., 116-117.
6. Sullivan M. P., Dean B. S., Krenzelok E. P.: Long-acting anticoagulant rodenticides: An evaluation of 88 cases. Vet. Hum. Toxicol. 1989, 31, 361-362.
7. Bennett D. L., Caravati E. M., Veltri J. C.: Long-acting anticoagulant ingestion: A prospective study. Vet. Hum. Toxicol. 1987, 27, 459-460.
8. Soubiron L., Hantson P., Michaux I., Lambert M., Mahieu P., Pringot J.: Spontaneous haemoperitoneum from surreptitious of a rodenticide. Eur. J. Med. 2000, 7, 305-307.
9. Palmer R. B., Alakija P., de Baca J. E., Nolte K. B.: Fatal brodifacoum rodenticide poisoning: autopsy and toxicologic findings. J. Forensic. Sci. 1999, 44, 851-855.

Adres autora:

lek. Marcin Zawadzki
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej
Akademia Medyczna
50-368 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 4
tel. 71-784-15-08