

НАШЕ ИСКУСТВО СА ЛЕКОМ "СНЕМЕТ" ПРИМЕЊЕНИМ ПРВИ ПУТ У ЕВРОПИ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

Живковић Ј.¹, Савић З.²

¹Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Здравствени центар Косовска Митровица

OUR EXPERIENCE WITH "CHEMET" MEDICATION, FIRST TIME USED IN EUROPE IN KOSOVSKA MITROVICA

Живковић Ј.¹, Савић З.²

¹Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Health Centre Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In two refugee camps, near K.Mitrovica (in little colliery city), gipsys refugees dislodge by Albanians were temporary located. In their blood, lead contamination is discovered. All together 310 children, 1-14 years old, were contaminated by lead. Examination and treatment is implement by the SZO patronage, which took capillar blood samples from 298 children and vein blood samples from 190 children. Level of lead, in 47 cases was more then 45 microgram./dl. All the children with high level of lead had physical and laboratory tests. Also, they were under special food diet, with a lot of calcium. In 45 cases, per os treatment is used with "Chemet" medication, produced by McNeil-USA. Only in 9 cases, week bad reaction was notice using this medication. In some isolated cases, headache, pain in stomach, sickness and sleepiness. This difficulties didn't required therapy cancelation. Treatment was fully successful except in two cases, where therapy was repeated.

Key words: Lead contamination, Children, Lead chelator, "Chemet" medication

САЖЕТАК

У два избегличка кампа у близини Косовске Митровице(рударског града) где су били смештени од стране Албанаца протерани Роми откривено је олово у крви деце.Укупно је било 310 деце узраста од једне до 14 година. Под патронагом СЗО покренуто је испитивање и лечење ромске деце.Прегледом и испитивањем капиларне крви обухваћено је 298. деце. Крв из вене је испитана код 190. деце. Ниво олова у крви изнад 45 микрогр./дл имало је 47. деце. Сва деца са повишеним оловом у крви су детаљно праћена физикално и лабораторијски. Била су под специјалном дијеталном исхраном богатом калцијумом. Код 47. деце је предузето и перорално лечење леком Chemet (сукцимер), произвођача McNeil, USA, који је хелатор олова. Код 9. деце било је блажих нежељених реакција у виду главобоље, мучнине, бола у стомаку, поспаности.Тегобе нису захтевале прекид терапије. Код двоје деце било је потребно поновити још једну туру лечења. Код све деце после завршене терапије није било повишеног нивоа олова у крви.

Кључне речи: Тровање оловом, Деца, Хелатор олова, "Chemet" лек

УВОД

СНЕМЕТ (SUKCIMER) је перорални хелаторни лек за третман тровања са тешким металима. Хемијско име сукцимера је meso 2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). Емпиријска формула је $C_4H_6O_4S_2$. Молекуларна тежина је 182.2. У облику је беле кристалне прашине са карактеристичним одбојним меркаптонским мирисом и укусом. Производи се у McNeil Consumer Products Company, USA. Први је хелатор олова за оралну примену код тровања оловом деце (1). Свака капсула садржи 100 мг. сукцимера за оралну примену. Инактивни ингредијенти су повидон, натријум глуколат, Starch и сахароза. Инактивне материје у самој капсули су желатин, оксид гвожђа, диоксид титанијума. Формира са оловом хидросо-

лубилне хелате (4) и самим тим поспешује екскрецију урином (2-9). Примењује се код деце која имају ниво олова у крви изнад 45mg/dL.(2, 3). Није индикуван за профилаксу већ за лечење. Упоредо са лечењем иде и отклањање узрока тровања. Сукцимер се иначе примењује и за хелацију осталих тешких метала као што је арсен (10) и жива (11). Не даје се деци која су (анамнестички) алергична на овај лек. Малобројни подаци који постоје указују да је Chemet могуће дијализирати али не и оловне хелате. Зато је потребан посебан опрез код давања деци са компромитованом бубрежном функцијом. Могућа је и неутропенија па се терапија прекида ако апсолутни број неутрофила падне испод 1200/microL.

Пажљиво се током терапије прате и деца са историјом болести јетре. Chemet није познат као лек који има интеракцију са осталим лековима укључујући и суплементе гвожђа. Упркос томе препоручује се истовремено давање са другом хелаторном терапијом као нпр. CaNa₂EDTA. Лек није тестиран на неопластички потенцијал код животиња. Тестиран је на ћелијским есејима и није био мутаген. Није тестиран ефекат на фертилитет и репродуктивност код жена и мушкараца. Показао се тератоген и фетотоксичан код мишева када се давао субкутано у дозама од 410-1640 mg/kg/dan у фази органогенезе. Нема адекватних студија код трудница. Тиме нема података ни дали се екскретује у мајчином млеку. Сигурност и ефикасност лека код деце до годину дана није потврђена.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Лек је први пут примењен у Европи у Косовској Митровици. Примењен је код лечења ромске деце код које је откривен висок ниво олова у крви. Наиме, у кампу Житковац 4 km од Митровице, на самој јаловини, насељени су од стране UNHCR-а од Албанаца протерани Роми 1999. године. Ту су боравили до 2006. године. Други камп Рома је био на ободу Митровице у бившем радничком насељу 'Каблар' Затим су пресељени у бивши и Војни ремонт (назван камп Остероде) и Чесмин Луг. Око 60% отроване деце потекло је из кампа у Житковцу. У оба кампа живело је 310 деце изнад једне године до 14 година. Испитивање је почело јануара 2006. а убрзано од јула 2006. године. Испитано је физикално 298 деце и извађена им је капиларна крв. Код 190 деце узета је и венска крв. Капиларна крв је испитивана на апарату Lead Care Analyzer, добијеним од СЗО и смештеним у Заводу за јавно здравство у Митровици.

Олово из венске крви је испитивано у токсиколошкој лабораторији Завода Карајовић. Сваки пети узорак крви слат је у Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA. Контролне групе су биле из Лепосавића (31. ромско дете) и Митровице (56 неромске деце). На дан започете терапије одређен је ниво олова и EPP (еритроцитни протопорфирин) из венске крви, Eг, Hb, Le, Le формула (због еозинофилије, неутропеније), AST, ALT, уреа, Cr (евентуална олигурија, протеинурија), феритин (смањење Fe у крви везивањем за феритин). Седмог дана терапије поновљене су исте анализе, 14. дана је проверен ниво олова у капиларној крви, 21. дана исто (13). Задњег дана лечења проверен је ниво олова капиларне и венске крви, EPP и све хематолошке и биохемијске претходне анализе (изузев феритина). Две недеље и четири недеље иза завршене терапије урађене су анализе као и првог дана.

ТОК ЛЕЧЕЊА

Лечење је спроведено у две етапе и у више група. Прва етапа је била од 30. авг. 2006. до 13. окт. 2006. Обухваћено је 39 деце. Друга етапа је била од 13. јуна 2007. до 30. јула 2007. Обухваћено је 6 новооткривене деце и двоје деце којој је поновљено лечење. Деца која су имала ниво олова изнад 45 microgr./dL. Лечена су леком Chemet. Такође и деца са нивоом олова већим од 35

уз повишени еритроцитни протопорфирин већи од 1,5 micromol/L. Група деце која је имала олово у крви мање од 44 microgr./dL едукована су о олову заједно са родитељима. Урађена је инспекција средине. Пратио се ниво олова у крви. Спровођена је дијета богата Ca²⁺ по препоруци нутрициониста. Храна је давана од стране Norwegian cherche aid.

Није било деце са нивоом олова изнад 70 microgr./dL па није било потребе за хоспитализацију и венско давање лека. Код лечења деце држало се препоруке dr Michael Shannon председника Environmental Health Committee of American Academy of Pediatrics и препорука Центра за контролу тровања Childrens Hospital, Philadelphia, USA. Лек је даван у дози од 10 mg/kg (350 mg/m²) pro dosis, два пута дневно, 28 дана. (8) Лечење је одобрено од стране Министарства здравља Србије а подржано лековима и опремом од стране СЗО. После завршеног лечења свој деци је био нормалан ниво олова у крви изузев код двоје где је морала да се понови још једна кура лечења да би и њима после друге кура лечење ниво олова био нормалан.

НАШЕ ИСКУСТВО СА ЛЕКОМ

Резултати испитивања нуспојава код коришћења лека објављених од стране произвођача, независно од дозе лека (12):

Табела 1. - Резултати испитивања нуспојава код коришћења лека објављ. од стране произвођача, независно од дозе лека (12):

Испољени нежељени ефекат	деца (n=191)	одрасли (n=191)
Тело као целина (костобоља, бол у стомаку, главобоља, грозница, умор, монилијаза)	10 5,2%	21 15,7%
Гастроинтестиналне тегобе (мука, повраћање, гапегитга, метални укус)	23 12%	28 20,9%
Метаболизам (повишен ALT, AST, алк. фосфатаза, пов. холестерол)	8 4,2%	14 10,4%
Нервни систем (парестесиа, ошамућеност, поспаност, неуропатија)	2 1%	17 12,7%
Кожа (пруритус, папуларни осип, херпетични осип, осип)	5 2,6%	15 11,2%
чула (замућење вида, зачепљење ушију, отитис мед.)	2 1%	5 3,7%
респирација (ринореа, конгестија носа, кашаљ, гребање у грлу)	7 3,7%	1 0,7%
урогениталне тегобе (олигурија, протеинурија)	0 0%	5 3,7%
кардиоваскуларне нуспојаве (аритмија)	0 0%	2 1,8%
крв/лимфа (неутропенија, тромбоцитоза, интермитеттна еозинофилија)	1 0,5%	2 1,5%
локомоторни систем (болови у ногама, болови у патели)	0 0%	4 3%

Табела 2. - *Наша искуства након примене лека.*

Испољени нежељени ефекат	деца (n=47)	
Гастроинтестиналне тегобе (мука, бол у стомаку)	4	8,5%
Тело као целина (бол у крстима, стомачни бол, главобоља)	2	4,2%
Метаболизам	0	0%
Нервни систем (поспаност)	1	2,1%
Кожа (пруритус, херпетични осип, други осип)	1	2,1%
Посебна чула	0	0%
Урогениталне тегобе	0	0%
Кардиоваскуларне тегобе	0	0%
Крв/лимфа (неутропенија, интермитентна еозинофилија)	1	2,1%

ЗАКЉУЧАК

После откривања олова у крви ромске деце која су боравила у избегличким камповима у близини рударског града Косовске Митровице покренут је под покровитељством СЗО пројект испитивања и лечења. Обухваћено је 298 деце која су детаљно физикално прегледана и узета им је капиларна крв за одређивање нивоа олова. Код 190 деце узета је и венска крв. Код 47 деце која су имала ниво олова у крви већи од 45 microgr./dL предузето је перорално лечење леком Chemet. Током 28 дана давања лека праћено је и здравствено стање деце са више аспеката. Сва деца са повишеним оловом у крви била су под дијетом и добијала храну богату калцијумом. Праћене су и нус појаве лека. Код 9 деце су примећене промене у виду осипа, бола у стомаку, мучнине, главобоље, поспаности, неутропеније. Интензитет тегоба није био такав да би се прекидала терапија. Лек се давао амбулантно. Наша искуства са давањем лека Chemet су добра. Након завршене куре лечења деца више нису имала олово у крви.

ЛИТЕРАТУРА

- Graziano JH. Role of 2, 3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning. *Med Toxicol*. 1986 May-Jun; 1(3):155-62.
- Kuntzelman DR, Engand KE, Angle CR. Urine lead (UPb) in outpatient treatment of lead poisoning with dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Vet Hum Toxicol* 1990;4:346.
- Montalvan J, Okose P, Marcus S. Outpatient chelation therapy of 24 patients with lead intoxication by dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol*. 1990;4:343.
- Rivera M, Zheng W, Aposhian HV, Fernando HQ. Determination and metabolism of dithiol chelating agents. VIII. Metal complexes of meso-dimercaptosuccinic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989 Aug; 100(1):96-106.
- Bentur Y, Brook JG, Behar R, Taitelman U. Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in the diagnosis and treatment of lead poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987;25(1-1):39-51.
- Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, Daaly S. 2, 3-dimercaptosuccinic acid treatment of heavy poisoning in humans. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988 Nov-Dec; 3 (6):499-504.
- Friedheim E, Graziano JH, Popovac D, Dragovic D, Kaul B. Treatment of lead poisoning by 2, 3-dimercaptosuccinic acid. *Lancet* 1978 Dec;2(8102):1234-6.
- Graziano JH, Lolocono NJ, Meyer P. Dose-response study of oral 2,3-dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 1988 Oct;113(4):751-757.
- Graziano JR, Siris ES, Lolocono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2, 3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Apr;37(4):431-8.
- Lenz K, Hruby K, Druml W, Eder A, Glaszner A, Kleinberger G, Pichler M, Weiser M. 2, 3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning. *Arch toxicol* 1981 Jun;47(3):241-3.
- Mortensen ME, Valenzuela PM. 2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) chelation in mercury (Hg) vapor poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1990;4:362.
- Information from McNeil Comp.
- CDC. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, CDC; 1991.