

# Szervetlen ólom által okozott foglalkozási mérgezések kezelése d-penicillammal

Szász Loránd<sup>1</sup>, Szász Zsuzsánna<sup>1</sup>, Opris Zsolt<sup>2</sup>, Köllő Erzsébet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Munkaorvostani Tanszék, <sup>2</sup>Munkaorvostani Klinika, Marosvásárhely

## Tratamentul intoxicațiilor profesionale cronice cauzate de plumb anorganic cu d-penicilamină

Scopul: Monitorizarea biologică și eficiența tratamentului cu Cuprenil în intoxicațiile profesionale severe cauzate de plumb anorganic. Material și metodă: Lotul studiat a cuprins 20 cazuri de intoxicație profesională cu Plumb anorganic, provenite de pe platforma Sometra Coșșa Mică, internați în Clinica de Medicina Muncii în perioada iulie 2006 – octombrie 2006. Toți muncitorii au urmat un tratament cu Cuprenil (penicil amina) pe perioada internării. Doza maximă de Cuprenil a fost 1 g/24h împărțită în 4 doze egale. Au fost monitorizate evoluțiile testelor de expunere și a testelor de efect biologic. Rezultate: durata medie de spitalizare în cazurile fără complicații renale sau hepatice a fost între 10 și 14 zile, urmată de un repaus fără expunere la plumb de 3 săptămâni. Colicile abdominale (aproape toți muncitorii au prezentat colică saturnină) au cedat în 48-72h, după începerea tratamentului cu Cuprenil și Plegomazin. Datorită vărsăturilor abundente, în toate cazurile a fost nevoie de rehidratare și prin urmare o monitorizare aparatului uro-genital. În urma tratamentului cu Cuprenil la 4 pacienți internați am înregistrat o creștere tranzitorie a transaminazelor care au revenit la valori normale până la terminarea tratamentului. În ceea ce privește indicatorii de expunere și de efect biologic, aceștia au prezentat oscilații mari, fără explicații pertinente. Concluzii: 1. Tratamentul de elecție în intoxicațiilor profesionale cu Pb anorganic a fost și este considerat administrarea unei substanțe chelatoare EDTA (sarea monocalcică disodică a acidului tetraaminoacetic). Acest tratament poate fi substituit cu Cuprenil administrat per os 1g/zi. 2. Evoluția favorabilă a intoxicațiilor tratate în acest fel este mai lentă iar monitorizarea indicatorilor de expunere și de efect biologic oscilează inexplicabil. 3. Frecvența și gravitatea efectelor secundare după tratamentul cu Cuprenil este mai frecventă decât în cazul administrării EDTA.

## The occupational inorganic lead poisoning treatment with d-penicillamine

Objective: Biological monitoring and efficiency of the treatment with Cuprenil for the severe occupational inorganic lead poisoning. Materials and method: The group we studied had 20 patients suffering of inorganic lead poisoning, coming from Sometra Copsa Mica. They were hospitalized in the Occupational Medicine Hospital in Tg. Mures from July to October 2006. All of them followed a treatment with Cuprenil (penicillamine) during hospitalization with a dose of 1g/24h divided in four equal parts. We have monitored the exposure tests and the biological effects tests. Results: Medium hospitalization period for the patients without liver or kidney failure was from about 10 to 14 days followed by a stop of exposure for lead for another 3 weeks. Abdomen colics disappeared 48-72h after the beginning of the treatment with Cuprenil and Plegomazin. Because of the serious vomiting, almost all of the patients had to be rehydrated. After the treatment, for 4 patients we had transitory increased liver tests which came back to normal levels by the end of the hospitalization. The exposure tests and the biological effects tests had significant changes without relevant explanations. Conclusions: 1. First choice in treating the occupational inorganic lead poisoning is EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). It can be replaced with Cuprenil (with a dose of 1g/24h). 2. The favorable evolution is slower in this situation and the exposure tests and the biological effects tests have an odd fluctuation. 3. The side effects of Cuprenil are more frequent than the side effects of EDTA.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (3): 203-206

www.emeogysz.ro

Az ólom egy színesfém amely a természetben galenit (PbS) formájában található. Jelentősebb vegyületei: ólomoxid (PbO) és ólomtetroxid (Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, minium). Olvadáspontja 326 °C, forráspontja 1550 °C, 450 °C felett ólom gőzök jelennek meg, ami mérgezőveszélyt jelent [1,2,9]. Napjainkban jelentős ólomexpozícióval találkozunk: ólom és cink érceiből való kivonása, ólomhányászat, akkumulátorok gyártása és javítása, kerámiaipar, ólomfestékek gyártása és felhasználása továbbá ionizáló sugárnyelők során [1,3,4,9]. A fő behatolási kaput a legutak képezik, ahonnan a bejutott ólom 50%-a változatlan formában kiürül. A fém ólom bejuthat a szervezetbe a bélcsatornán keresztül is ahol a felszívódási arány a gyomor-béltraktusban található élelmiszerek mennyiségétől függ. Üres gyomor esetén a felszívódás 30-40% körüli (egyes szerzők szerint 20%), míg telt gyomor esetén ez az arány 20% (más szerzők 5-10%-ra becsülik) [1,2,6,7,9]. A szervezetbe került ólom a vörös vértestek lipoprotein membránjához kötődik. Hatámechanizmusa elsősorban a hemoglobin szintézisében résztvevő enzimek gátlásában jelentkezik: ALA dehidrogenáz, HEM szintetáz, pirimidin-5-nukleotidáz, szukcinil-dehidrogenáz, koproporfirin-dekarboxiláz [1,2,9,12,13].

Az első fázisban a keringő ólom elsősorban a lágy szövetekben rakódik le főleg a hasi szervekben, ezt követi a szivacsos csontokban való lerakódás (második fázis) végül

az ólom a hosszú csöves csontok corticalisában rakódik le. A parenchimaszervekben lerakódott ólom kiürül, ennek felezési ideje 35 nap, tehát mobilizálható ólomlerakódásról beszélünk. A szivacsos csontokban lerakódott ólom mennyiség ugyancsak mobilizálható, ennek felezési ideje hozzávetőlegesen 40 nap. A legújabb kutatások szerint a végső „raktárnak” tekintett csöves csontok diafiziséből is kiürülhet bizonyos körülmények között, a felezési idő ez esetben 7 év [1,2,3,7,9,10]. A fő kiürülési út a vesén keresztül történik (diagnosztikai és terápiás jelentőség). Másodlagos kiürülési utak: hajsza (diagnosztikai jelentősége van), anyatej (profilaktikus jelentősége van).

A krónikus foglalkozási ólommérgezések klinikai formái: aszteno-vegetatív szindróma; gyomor-bél traktusi szindróma (súlyos mérgezés esetén ólomkólika is megjelenhet); idegrendszeri szindróma: ólomenkefalopátia, (mindhárom formája előfordulhat: halucináló, deliráló és komás-forma), polineuropátiás tünetegyüttes (jellegzetes a radialis parézise, illetve bénulása); anémiás szindróma; pszeudoreumatikus szindróma [1,2,5,6,9,12,13].

A krónikus ólommérgezés kezelése: az eddig használt és ma már nem gyártott Edetamin (amino-tetraecestsav monokalciium-dinátriumsója), súlyos esetekben Cuprenil (d-penicilamin) és DMSA (dimerkaptoszukcinilacid) használható.



Jelen pillanatban Cuprenil vagy DMSA áll rendelkezésünkre a krónikus ólommérgezetek kezelésére. A szakirodalmi adatok megerősítik, hogy a Cuprenil ólommobilizáló hatása jóval kisebb mint az EDTA-é, ellenben a mellékhatások száma és súlyossága sokkal gyakoribb. Jelentősebb mellékhatások: anafilaxiás reakció, veseelégtelenség, májlézió, perifériás idegkárosodás, csontvelő károsodás ami anémiában nyilvánul meg. Fontos tény, hogy a gyomor-bél traktusban lévő ólom felszívódását a Cuprenil fokozza. Mindezek ismeretében a klinikánkra beutalt betegeink kezelésére mégis Cuprenilt használtunk. A kezelés ideje alatt követtük: a vese-, a máj- és a csontvelő funkciókat tekintettel a lehetséges mellékhatásokra, továbbá monitorizáltuk az expozíciós- és biológiai hatásmutatók értékeit.

## Anyag és módszer

Tanulmányunkban 20 krónikus ólommérgezett beteg adatait dolgoztuk fel, akik 2006 júliusa és októbere között kerültek beutalásra a marosvásárhelyi Munkaorvostani Klinikára. Mindannyian egy színesfém előállító üzemben dolgoznak, ahol ólom expozíciónak vannak kitéve. Monitorizáltuk a klinikai kórforma alakulását a befektetés pillanatától a kibocsájtásig, ugyanakkor követtük az expozíciós valamint

Az ólomkólika megszüntetésére plegomazint használtunk és az ólomürítésre Cuprenilt adagoltunk. A kezelés megkezdése előtt elvégeztük a penicillin érzékenységi tesztet. A kezelést 250 mg Cuprenillel indítottuk, a haramdik napra érve el a maximális terápiás dózist ( $4 \times 250$  mg). A kezelés időtartama minden esetben 10 nap volt. Mellékhatások megjelenése esetén (diurézis csökkenés, hepatocitolízis) a napi Cuprenil adagot a felére csökkentettük.

## Eredmények

Mind a 20 beteg férfi volt, közülük 17-en 30 és 49 év közöttiek (**1. ábra**). A női nem és a fiatal életkor elősegítő tényező az ólommérgezés létrejöttében.

A legtöbb mérgezés az elektrolízis részlegen történt, ezt követi a karbantartó részleg (**2. ábra**).

A betegek foglalkozás szerinti megoszlását az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

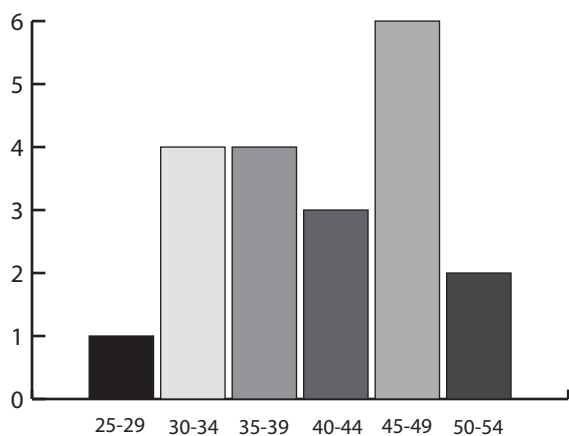
A vizsgált betegek munkahelyi régisége széles skálán mozgott (néhány hónap - 23 év). A mérgezések súlyossága nem mutat korrelációt a munkahelyi régiséggel, létrejöttében az expozíció intenzitása a döntő tényező. A foglalkozási anamnéziséből megtudtuk, hogy 11 beteg kórelőzményében szerepel krónikus ólommérgezés (**3. ábra**).

1. táblázat. A betegek foglalkozás szerinti megoszlása

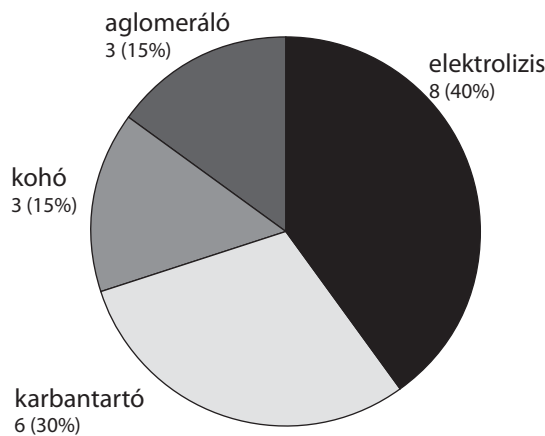
Mechanikus	Kohász	Olvasztó	Lakatos	Heggesztő	Mérnök	Vegyri operátor	Villanyszerelő	Szakképzetlen
4	4	3	3	2	1	1	1	1

a biológiai hatásmutatók alakulását. Minden beteg esetében meghatároztuk a spontán ólomürítést illetve a 24 órás ólomürítést a vizeletből, ez utóbbit a Cuprenil kezelés megkezdése után. Ugyanakkor a biológiai hatásmutatók közül dinamikájában követtük: delta-aminolevulinsav (ALA), koproporfirin (CP), hemoglobinn koncentrációját a vizeletben illetve a vérben. Feldolgoztuk a professzionális anamnéziséből nyert rendkívül fontos adatokat (életkor, régiség, foglalkozás, munkahely és foglalkozási kóros előzmények).

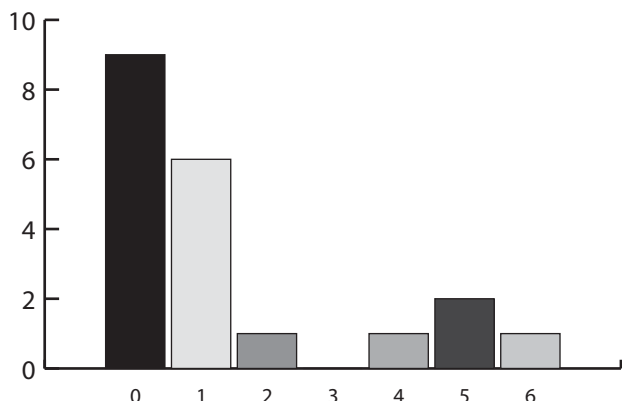
A beteg felvételek a klinikai kórképet 19 esetben ólomkólika uralta ( köldök körüli hasi fájdalom, amit székrekedés előzött meg). Az oliguria jelenléte a kórképet 11 esetben súlyosította. Hányingert, hányást 15 esetben észleltünk. Megjegyzendő, hogy a súlyos hányás következtében kialakuló oliguria miatt rehidratációra került sor az indokolt esetekben. Izom- illetve ízületi fájdalom 17 betegnél jelentkezett. Az ólomkólikát 15 esetben előzte meg 2-3 napos obstipatio (**4. ábra**).



1. ábra. A betegek korosztály szerinti megoszlása



2. ábra. A betegek munkahely szerinti megoszlása



3. ábra. Kórelőzményben ólommérgezés

Az expozíciós mutatók alakulása:

- spontán ólomürítés: felvételnél 44-840 µg/l vizelet között, míg elbocsájtáskor 44-190 µg/l között változott.
- 24 órás ólomürítés: felvételnél 50-1050 µg/24h, elbocsájtáskor ez a koncentráció 60 és 300 µg/24h volt.

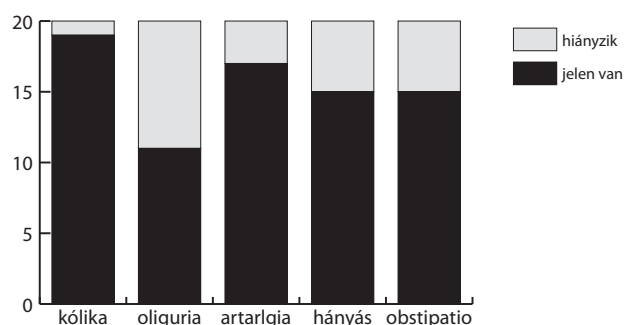
Az expozíciós mutatók rendkívüli nagy érték tartományban való hullámzását a Cuprenil alacsonyabb hatásfokú ólom mobilizációs képességével magyaráztuk az EDTA-val szemben (hozzávetőleg 80%-a), amit a két gyógyszer különböző adagolási módjából származó farmakokinetikai különbségek is hangsúlyoznak.

A biológiai hatásmutatók alakulása:

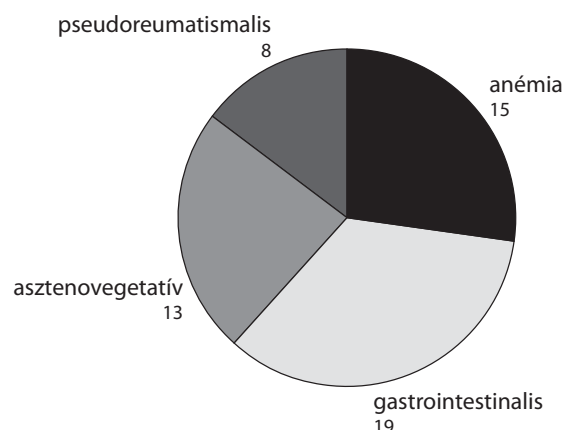
Vizelet ALA (N < 10 mg/l vizelet): felvételnél 17 esetben 25 mg/l fölött volt. Kibocsájtáskor 15 esetben az ALA 10 mg/l alatt volt, és a legnagyobb kibocsájtási érték sem haladta meg a 10 mg/l-t.

Koproporfirin vizeletkoncentrációja (N < 300 µg/l vizelet) a következő változásokat mutatta: felvételekor 110-1500 µg/l vizelet, kibocsájtáskor ezek az értékek 80-500 µg/l vizelet között mozogtak. A biológiai hatásmutatók közül a koproporfirinnek van a legcsekélyebb diagnosztikai értéke mivel specificitása alacsony (egyéb megbetegedések esetén is nő az értéke).

A hemoglobin koncentráció 19 esetben volt 13 g/dl alatt beutaláskor, míg kibocsájtáskor 16 esetben. A hemoglobin koncentráció normalizálódása időigényes folyamat. A hemoszintézis gátlása mellett az ólom csökkenti a vörösvér-



4. ábra. A klinikai kórkép a beutalt betegeknél



5. ábra. Krónikus foglalkozási ólommérgezések klinikai megnyilvánulási formái

testek ozmótikus rezisztenciáját, az így kialakult hemolízis tovább súlyosbítja a folyamatot.

A beutalt betegeknél a krónikus ólom mérgezés különböző klinikai megnyilvánulási formáit az 5. ábra szemlélteti.

## Megbeszélés és következtetés

A maximális megengedett határértéket meghaladó expozíció eredményeképpen a fiziológiai ólomabszorpciót (300-500 µg/nap) meghaladó mennyiségű ólom jut a szervezetbe, ami a lágy szövetekbe és a csontokban rakódik le.

Ennek következménye, hogy egy változó időtartamú tünetmentes periódus után (az elősegítő tényezők jelenlététől függően) a krónikus ólom mérgezés klinikailag manifesztálódik.

A beutalt betegek esetében leggyakoribb klinikai megjelenési forma az ólomkólika volt, amihez gyakran társult asztenovegetatív-, anémiás- és pseudoreumatismalis szindróma. Véleményünk szerint a súlyos ólomkólika gyakorisága a beutalt betegeknél az orvosi felügyelet (üzemorvosi ellátás) hiányosságaira hívja fel a figyelmet, valamint a sör „antidotumként” való alkalmazása tehető felelőssé. Köztudott dolog, hogy az ólom az alkohol jelenlétében könnyebben szívódik fel, ez az aditív hatás fokozza a krónikus ólom mérgezések gyakoriságát és súlyosságát.

A mérgezések közekeztében jellegzetes tünetegyüttesek jelentkeztek, amelyet az expozíciós- és a biológiai hatásmutatók értékeinek normálérték fölé való növekedése is alátámasztott. Az ólomkólika diagnózisát az a tény is megerősítette, hogy a görcsök csak plegomazinra szűntek.

A Cuprenil terápia a krónikus ólom mérgezésben szenvedő betegeknél hatásosnak bizonyult az ólomkiürítés fokozásában ami a klinikai állapot javulását eredményezte. Az alkalmazott dózis a vese és a máj funkcionális állapotától függ. A kezelt beteganyagból 4 esetben észleltünk átmeneti transzamináz szint növekedést a Cuprenil bevezetése után, ami a dózis csökkentése után rendeződött. Az általunk észlelt májfunkciós eltérések is azt bizonyítják, hogy a súlyos mellékhatások megelőzése érdekében a Cuprenilt fokozatosan növekvő dózisban ajánlott adni a maximális terá-

piás dózis eléréséig, illetve ezzel párhuzamosan kötelező a máj- és vesefunkció monitorizálása. A kezelés időtartama véleményünk szerint 10 nap. A maximális terápiás dózis elérése fokozatosan kell történjen, három nap alatt. Ez a terápiás dózis szerintünk 4x250 mg Cuprenil 7 napig.

Végezetül elmondhatjuk, hogy más ólomürítő gyógyszerek hiányában, a Cuprenilt is használhatjuk megfelelő sikerrel a krónikus ólommérgezések kezelésében annak ellenére, hogy a terápiás hatása lassabban alakul ki és a kiürített ólom mennyiség sem pontosan meghatározható mint az EDTA esetében. A provokált ólomürítés Cuprenillel való elvégzése nem irányadó a szervezet ólomimpregnációjának felbecsülésére.

## Irodalom

1. Cezard C., Hagnenoer J. M. - *Toxicologie du plomb chez l'homme*, Masson, Paris, 1992, 15-60.
2. Cullen M.R., Robins J.M., Eskenazi B. - *Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature*, *Medicine*, 1983, 62:221.
3. Cullen M. R., Kayne R.D., Robins J. M. - *Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication*, *Arch. Environ. Health*, 1984, 39:431.
4. Davies J. M. - *Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning*, *Brit. J. Ind. Med.*, 1984, 41:170.
5. Graziano J. H., Siris E. S., Loiacono N. et al. - *2,3-dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985, 37:431.
6. Hansen J. P. B., Dossing M., Paulev P. E. - *Chelatable lead body burden (by calcium disodium EDTA) and blood lead concentration in men*, *J. Occup. Med.*, 1981, 23:39.
7. Jugo S., Maljkevic T., Kostial K. - *Influence of chelating agents in the gastrointestinal absorption of lead*, *Tox. Appl. Chem.*, 1975, 34:259.
8. Kang H. K., Infante P. F., Carra J. S. - *Determination of blood lead elimination patterns of primary lead smelter workers*, *J. Tox. Environ. Health.*, 1983, 11:199.
9. Lauwerys R. - *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, Masson, Paris, 1992, 198-228.
10. Scütz A., Skerfving S., Christoffersson J. A. et al. - *Chelatable lead versus lead in human trabecular and compact bone*, *The Science of Total Environment*, 1987, 61:201.
11. Selevan S. G., Adrigan P. J., Stern F. B. et al. - *Mortality and lead smelter workers*, *Am. J. Epid.*, 1985, 122:673.
12. Selender S. - *Treatment of lead poisoning. A comparison between the effects of sodium calcium edetate and penicillamine administered orally and intravenously*, *Brit. J. Ind. Med.* 1967, 24:272.
13. Ungváry Gy. - *Munkaegészségtan*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004, 363-370, 729-730.