

UČINAK RAZLIČITIH TERAPIJSKIH DOZA KOMPLEKSONA EDTA NA KLINIČKE I LABORATORIJSKE ZNAKOVE TROVANJA OLOVOM

DANICA PRPIĆ-MAJIĆ, M. ŠARIĆ, T. BERIĆ, EDITA KERŠANČ

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

(Primitljeno 5. III 1962)

Prikazani su podaci o rezultatima liječenja 19 bolesnika otrovanih olovom s kompleksom EDTA ($\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$).

Bolesnici su liječeni kompleksom u dozama koje su varirale od 2,4 g pa do 24 g na dan, odnosno od ukupno 6 g pa do cca 150 g. Kompleks se davao u infuziji 5% glukoze, a ukupna dnevna doza je uvijek dijeljena na dva jednaka dijela: jutarnju i popodnevnu.

Izlučivanje olova mokraćom i kretanje nivoa olova u krvi u toku terapije različitim dozama EDTA nije potvrdilo pretpostavku o boljem terapijskom učinku većih doza kompleksa. Sudeći barem po laboratorijskim nalazima, nema potrebe da se EDTA primjenjuje u dnevnim dozama koje su veće od dosad uobičajenih (2,4–4,8 g). Što se tiče frekvencije doziranja lijeka, dobiveni rezultati govore isto tako u prilog već objavljenim iskustvima, da je najbolje aplicirati EDTA u kurama od 2–3 dana sa stankama od 5–7 dana između pojedinih kura.

U saopćenju je obrazloženo zbog čega se pokušavalo s primjenom velikih doza EDTA i istaknuto je kao značajno stečeno iskustvo o odsustvu bilo kakvih toksičkih popratnih pojava u toku primijenjene terapije. Pokazalo se čak da i znakovi za postojanje bubrežnih lezija prije početka liječenja – i u uvjetima visokog doziranja lijeka – nisu sami po sebi zapreka da se poduzme liječenje s EDTA.

Dosad je objavljeno već mnogo radova u kojima su iznijeta iskustva o liječenju saturnizma preparatima kompleksa EDTA. Prema *Belknapu* (1), od 1951. god., kad je EDTA po prvi put primijenjen na čovjeku otrovanom olovom (2), prikazani su podaci o ukupno 118 otrovanih olovom liječenih tim spojem.

Gotovo sva zapažanja govore o djelotvornom terapijskom učinku EDTA u smislu povećanog izlučivanja olova, brze normalizacije laboratorijskih znakova otrovanja i poboljšanja kliničkih simptoma. Međutim, objavljeni su i radovi u kojima se opisuju teški toksički učinci kompleksa EDTA, čak sa smrtnim ishodom (3, 4).

Slika o terapijskom učinku i drugim svojstvima kompleksona EDTA upotpunjavala se u toku godina.

Godine 1953. *Foreman i sur.* (5) ispituju metabolizam markiranog C^{14} EDTA na miševima. Rezultati su pokazali da se 95–98% spoja izlučuje iz organizma životinja već u prvih 6 sati. Eksperimenti sa C^{14} EDTA provedeni na ljudima godinu dana kasnije (6) potvrdili su brzo izlučivanje EDTA iz tijela: Gotovo cjelokupna količina parenteralno primijenjenog EDTA može se naći u mokraći unutar 24 sata. EDTA prolazi kroz organizam nepromijenjen, a izlučuje se kroz bubrež glomerularnom filtracijom i tubularnom ekskrecijom. Aplikiran, EDTA se brzo miješa s gotovo čitavom tekućinom u tijelu, s time što ne ulazi u eritrocite i što prodire relativno polako u prostore ispunjene cerebrospinalnim likvorom (6).

Čini se da se od primijenjene količine EDTA kod otrovanja olovom tek mali dio upotrijebi za stvaranje PbEDTA kompleksa (7). Izračunavanjem odnosa između ukupne količine olova izlučenog urinom i količine apliciranog EDTA u toku terapije došlo se do zaključka (7) da je postotak EDTA izlučenog u obliku PbEDTA u urinu svega od 1,0–3,3%.

EDTA stvara helat u prvom redu s olovom koje se nalazi u cirkulaciji, ali »izvlači« i olovo iz tkiva. Time se tumači prolazni porast olova u krvi u toku aplikacije EDTA (7). Može se, međutim, pretpostaviti da se to olovo nalazi u obliku PbEDTA (7). Što se tiče olova deponiranog u kostima, vrlo je vjerojatno, kako to smatraju i *Rieders i sur.* (7), da EDTA nema značajnijeg neposrednog učinka na mobilizaciju tog olova. Ipak, stvaranjem helata s olovom i izlučivanjem olova koje se nalazi u krvnoj struji i onog iz mekih tkiva, dolazi naknadno i do mobilizacije dijela olova deponiranog u kostima (7). Ta se pojava vjerojatno osniva na mehanizmu kemijske ravnoteže.

Iako je olovo vezano u obliku helata olova neusporedivo manje toksično od slobodnih olovnih iona, ono ipak nije sasvim neškodljivo (8). Pokazalo se, naime da se iz spoja u obliku helata, čak i ako je kompleksan dan u suvišku, dio teškog metala oslobađa. To se događa i u bubregu. Zapažanja o nefrotoksičnosti EDTA kod ljudi mogu se barem djelomično dovesti u vezu s takvom mobilizacijom metala i njegovim odlaganjem u bubregu (8). Navedeno tumačenje je plauzibilnije od tumačenja o toksičnosti samog kompleksona.

U februaru 1953. god. *Foreman i sur.* (9) preporučili su liječenje saturnizma kompleksonom EDTA na ovaj način: Lijek treba davati u infuziji, i to ne više od 0,5 g na svakih 30 funti (13,6 kg) tjelesne težine kroz jedan sat. Totalna dnevna doza (24 sata) ne smije prijeći 1 g/13,6 kg tjelesne težine. Maksimalna tjedna doza je 5 g/13,6 kg tjelesne težine. Trajanje jedne kure ne smije biti duže od 10 dana (ukupna doza do 7,5 g/13,6 kg tjelesne težine). Između kura treba umetnuti 7 dana stanke.

Terapija s EDTA koja se od tada primjenjivala samo se djelomično držala tih uputa. Iskušane su različite kombinacije i što se tiče veličine pojedinačne i dnevne doze, i što se tiče ukupne doze i dužine intervala između doza. Ima autora koji smatraju da se već s dnevnim dozom od 1,0 g ($2 \times 0,5$ g kroz 3 sata i. v.) postiže najbolji učinak (10). *Albahary* (1) čak preporučuje dozu od svega 0,5 g na dan. *Teisinger* (11) je u terapiji saturnizma upotrebljavao doze od 3,0 g direktno intravenozno (aplikacija kroz 1 min.) svaki treći dan (ukupno 10–12 injekcija).

Zbrojivši dosadašnja iskustva o doziranju EDTA *Belknap* (1) ističe da u novije vrijeme pretežu tendencije smanjivanja pojedinačne i ukupne doze na otprilike polovicu od prvobitno preporučenih. Što se tiče frekvencije davanja lijeka, sada se daje prednost kraćim kurama (od 2 dana) sa 5 ili više dana stanke između kura, umjesto ranijih 5-dnevnih kura sa stankama od svega 2 dana.

I pored toga što su objašnjena mnoga pitanja koja su se nametnula u vezi s primjenom EDTA, činjenica je da je stjecanje daljih iskustava prijeko potrebno. Dosad utvrđene spoznaje, od kojih smo glavne iznijeli, ne daju ipak definitivni odgovor na sve aktualne probleme. To se u dobroj mjeri odnosi i na način doziranja lijeka.

Naše saopćenje sadržava podatke sabrane liječenjem kompleksnom EDTA većeg broja bolesnika sa saturnizmom.

BOLESNICI I NAČIN LIJEČENJA

U razdoblju od 2 godine promatrano je ukupno 19 bolesnika liječenih preparatom Mosatil forte-Bayer ($\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$; jedna ampula od 10 ccm sadržava 2,4 g aktivne supstancije).

Jedan je bolesnik liječen u dva navrata zbog egzacerbacije otrovanja u intervalu od 15 dana.

Od liječenih 19 bolesnika 12 su muškarci, a 7 žene. Srednja dob bolesnika iznosi 38 god. (20–61 god.). Po tipu otrovanja, u 18 slučajeva oboljenja radilo se o gastrointestinalnom obliku saturnizma, a u dva slučaja oboljenja o miješanom obliku (gastrointestinalni i neuromuskularni; neuromuskularni i encefalopatski). U 9 bolesnika izvor otrovanja bio je profesionalnog karaktera, a u 10 bolesnika do otrovanja je došlo zbog upotrebe zemljanog posuđa glaziranog olovnom gleđom.

Bolesnici su liječeni kompleksnom u dozama koje su varirale od 2,4 g pa do 24 g na dan, odnosno od ukupno 6 g pa do cca 150 g.

Povod da se pokuša s primjenom neuobičajeno visokih doza kompleksa EDTA bio je bolesnik s teškom olovnom encefalopatijom. U situaciji u kojoj se svakog časa očekivao smrtni završetak, odlučili smo se kod tog bolesnika na veće doze Mosatila. U prva dva dana aplicirano je 13,2, odnosno 7,2 g na dan. Kako nije došlo do kliničkog poboljšanja, poslije stanke od svega jednog dana, nastavili smo čak sa po

24 g Mosatila na dan. Za takvo doziranje lijeka nije bilo nekog posebnog teoretskog opravdanja. Pretpostavljali smo, ipak, da primjena lijeka u suvišku – pod uvjetom da se dobro podnosi – može biti od koristi. Pri tome se posebno imalo na umu da se na taj način možda omogućuje lakši prodor kompleksona u prostore ispunjenje cerebrospinalnim likvorom. Terapija se provodila uza sve mjere opreza. Naročita je pažnja obraćena stanju bubrega. Budući da nisu primijećene nikakve toksičke popratne pojave, nastavilo se nekoliko dana davanjem takvih – neobično visokih – dnevnih doza. Dalji poticaj za nastavak terapije visokim dozama bilo je sada rapidno i sasvim neočekivano poboljšanje općeg stanja bolesnika, i brzo popravljjanje laboratorijskih znakova otrovanja.

Iako je u konkretnom slučaju bilo teško s potpunom sigurnošću ocijeniti da li je povoljan tok oboljenja stajao u direktnom odnosu s veličinom primijenjene doze EDTA, činjenica da je došlo do brzog kliničkog i laboratorijskog poboljšanja bolesti, uz odsustvo bilo kakvih terapijskih popratnih pojava, potaknula nas je da ispitamo vrijednost doziranja kompleksona u visokim dozama i kod drugih bolesnika otrovanih olovom. Iskušane su relativno visoke pojedinačne, dnevne i ukupne doze, i to u različitim kombinacijama s obzirom na frekvenciju davanja lijeka.

Komplekson EDTA se kod svih bolesnika aplicirao u infuziji 5%-glukoze u razrjeđenju koje je variralo od 0,24 g do 2,4 g % – prema veličini pojedinačne doze. Ukupna dnevna doza je uvijek dijeljena na dva jednaka dijela: jutarnju i popodnevnu. Svaka infuzija trajala je prosječno 1 sat.

U svim slučajevima, gdje je to bilo moguće, prije primjene EDTA analizirani su u nekoliko navrata bazofilno-punktirani eritrociti (BpE), koproporfirini u mokraći, olovo u krvi i olovo u mokraći. Olovo u mokraći i koproporfirini određivani su u 24-satnoj mokraći. Olovo u krvi određivano je 24 sata poslije davanja lijeka. U isto su vrijeme određivani i BpE. Olovo u mokraći i koproporfirini u mokraći određivani su u uzorku koji se sakupljao od početka aplikacije lijeka pa do idućeg jutra (24 sata). Kasnije, u toku terapije, odnosno u toku promatranja bolesnika, te su pretrage u više navrata ponovljene.

BpE su određivani Hamelovom metodom (12), koproporfirini modificiranom Fisherovom metodom (13), a olovo u krvi i urinu određivano je modificiranom ditizonskom metodom (14).

Prije primjene EDTA ispitano je u svim slučajevima stanje bubrega. Vršena je analiza mokraće i ureje u krvi, zatim je ispitivana sposobnost koncentracije, vršen je pokus fenolskim crvenilom i urea-klirens pokus. U pojedinim slučajevima, gdje je stanje bolesnika zahtijevalo neposredno liječenje kompleksonom, prije nego je lijek apliciran analizirana je samo mokraća i urea u krvi.

REZULTATI

Primijenjena količina lijeka, intervali u kojima je kompleksom apliciran i kretanje laboratorijskih nalaza prije, u toku i poslije terapije prikazano je za svakog bolesnika pojedinačno u tablicama 1, 2, 3 i 4.

Tablica 1

Pb U URINU μ/1000 ml																																			
BOLESNIK	DANI PROMATRANJA I LIJEČENJA																																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				
N F.									540	1385	1612	∞	1380						2073	1840	944														
N F.									124	198	187	186	2216	918	516	343				560				224	171						TRAB				
R S.						134	178	251		231	∞	1120	440	313	226				164		226														
J L.	129	78	76						307		159	237					167	186					5190	988	639	529		167	59	31	33	34			
S S.					266	155	91	299	3213	438	382	189		80		80		64		113															
K D.	95																92	68	2833	3008	1674	1776	998	171	208	176		140							
Š D.					190	183	172	122	1732	2297	606	281	206	173	1811	283	186	184			130														
S S.						279	439	391	362	∞	771	710	464	914			246	217		256	509	2950	484	246	192	200									
B T.						330	172	388	1267	1383	1165	966			221	189	11		226		112														
C R.	131														246	239	230	1898	216	1548	1043	552													
M A.																																			
K T.		466				254	269	∞	∞	1445	3395	503	590	426	329																				
L M.					116									198	109	2692	1834	1350	434																
C T.			535								485	922	4247	5983	247	260																			
B E.					384														202	475	4994	2603	2665		760										
M M.						309								198	209	249	2079	1559	1918	240															
S J.				283														172	282	239	346	2912	1180												
H D.					2752	450	2472		988	761	998																								
V S.								563		2503	690	834	463		305		275		109							1236	698		80	150	95	94	46	78	
M J.																																			

↑ 9 KOMPLEKSONA

ND - 6
 NF - 12
 RS - 12
 JL - 12
 SS - 12

KD - 24 + 24 + 24 + 24 + 24
 ŠD - 12 + 12
 SS - 12 + 12
 BT - 12 + 12
 CR - 12 + 22 + 22

MA - 12 + 12 + 12
 KT - 12 + 12 + 12
 LM - 12 + 12 + 12
 CT - 12 + 12 + 12
 BE - 12 + 12 + 12

MM - 12 + 12 + 12
 SJ - 12 + 12 + 12
 HD - 24 + 12 + 12 + 12
 VS - 12 + 12 + 6 + 12
 MJ - 12 + 22 + 24 + 24 + 24 + 24 + 24 + 24

U ovoj i idućim tablicama strelice označuju aplikaciju lijeka.

U tablici 1 vidi se izlučivanje olova u mokraći.

Tablica 2 prikazuje efekt terapije s obzirom na nivo olova u krvi.

Tablica 3 prikazuje kretanje bazofilno-punktiranih eritrocita, a tablica 4 nivo koproporfirina u mokraći.

U toku liječenja Mosatilom zabilježeno je u svim slučajevima relativno brzo poboljšanje kliničkih simptoma otrovanja. Kolike bi se obično smirile već nekoliko sati nakon početka aplikacije lijeka.

Kod 18 bolesnika, odnosno u 19 slučajeva otrovanja liječenih Mosatilom nisu u toku terapije primijećene nikakve popratne pojave, odnosno nepoželjni efekti. U jednom se slučaju (bolesnik B. E.) u toku aplikacije prve doze javila lagana tresavica s temperaturom, zimica i glavobolja. Pri ponovnoj aplikaciji lijeka (dan kasnije) smetnje se nisu ponovile.

Kako je već navedeno, kod svih je bolesnika prije početka terapije obraćena naročita pažnja stanju bubrega. U jednom je slučaju (bo-

Tablica 2

Pb U KRVI $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$																																				
BOLESNIK	DANI PROMATRANJA I LIJEČENJA																																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31					
N.F.			191										92							TRAG																
N.F.									130				140	46			194							VINO	233	291				47						
R.S.			43							79	56			56						57																
J.L.	119										190											171	49				167	28	30	32	33	76				
S.S.		139						146	44				47						58																	
K.D.	293															159																				
S.D.			197					149	109				174		136																					
S.S.									104																											
B.T.	105					120		194	111		70																									
CR	185		193																																	
MA	108							71				12																								
K.T.	199							209																												
LM	166																																			
CT	104																																			
BE	140																																			
MM	157																																			
S.J.	165																																			
H.D.			219																																	
V.S.																																				
M.J.	225																																			

N.F. - 6
N.F. - 12
R.S. - 12
J.L. - 12
S.S. - 12

g KOMPLEKSONA
K.D. - 2A+2A+2A+4B+4B
S.D. - 12+12
S.S. - 12+12
B.T. - 12+12
C.R. - 12+72+72

MA - 12+12+12
K.T. - 12+12+12
L.M. - 12+12+12
C.T. - 12+12+12
B.E. - 12+12+12

MM - 12+12+12
S.J. - 12+12+12
H.D. - 2A+12+12+96
V.S. - 12+12+6+12
M.J. - 13,2+72+24+24+24+12+24+24

Tablica 3

BROJ BpE / 10 ⁶ E																																					
BOLESNIK	DANI PROMATRANJA I LIJEČENJA																																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31						
N.F.																																					
N.F.	4300				4100		2500		700			400		100						900		100		500			600		200		200						
R.S.	3200		3300			4500		11500		11900			3900		3000		3100				2700																
J.L.	1800			10600		8900		6100				7400		4500						7300		5900		3900			1800		3000	5600	30	32	33	500			
S.S.	9100			7600		9000		7700				6500		5300		4300		3200																			
K.D.	26500					20100	26000		22000			4600		21100						5200																	
S.D.	23500			18400		18100		18600				4900		4500		3400																					
S.S.	12800				11900			11900		18500				7700																							
B.T.	21000							19100	12000			19400																									
CR							6500	11000		10300		6800		7300																							
MA	79400						29300				5000																										
K.T.			92000				96000	78000	64000	50000	37000			24000																							
L.M.	28300	23000											8700		7800																						
CT	26900				6600						2900		12800																								
BE	38000					23000						21000																									
MM	37000									29000		21000																									
S.J.	36300			35000		33700	36000		35000					31400																							
H.D.	12700		10500				13400																														
V.S.	14700			15000		16000		17600				9300		8300																							
M.J.	57500			31600								1500		2400																							

N.F. - 6
N.F. - 12
R.S. - 12
J.L. - 12
S.S. - 12

g KOMPLEKSONA
K.D. - 2A+2A+2A+4B+4B
S.D. - 12+12
S.S. - 12+12
B.T. - 12+12
C.R. - 12+72+72

MA - 12+12+12
K.T. - 12+12+12
L.M. - 12+12+12
C.T. - 12+12+12
B.E. - 12+12+12

MM - 12+12+12
S.J. - 12+12+12
H.D. - 2A+12+12+96
V.S. - 12+12+6+12
M.J. - 13,2+72+24+24+24+12+24+24

Tablica 4

KOPROPORFIRINI U URINU $\mu\text{g}/1000\text{ ml}$																																
BOLESNIK	DANI PROMATRANJA I LIJEČENJA																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
N F.					1100				795	845		705	371								464	612	334									
N F.		900								658	455	381	528	420	306	278	288				306		288		217	278	278			594		
R S					909	297	395			920	890	658	1077	1054	923		1019			1044		1133										
J L		620	695	733					845			685	575	473	418	658		528		714	750	302	409	594	464	505	29	231	580	31	54	
S S					658	640	560	750	623	791	770	920	705	362		499			719		533											
K D	924																															
S D					880	688	1600	1180	1240	409	197	182	432	343	390	144	115	173		182												
St S					790	920	1095	1086	1063	1277	1030	1068			737		1133		965		1123	790	325	742	260	269	714					
B T					1579	1439	750	510	450		399	464	620	555	700	503	418			654		228		455								
C R	1649																															
M A										2490	3320	3610	362	125		658	1180	278	362	371	101											
K T		455					329	418	635	325	69	87	203	454	231	445																
L M	240				918												1021	1273	1114	125	153	182										
C T		1220									956	1457	1103	679	399	325																
B E	1249			1504																1235	1123	1390	737	390	269	418			306			
M M		1249															1198	750	375	845	134	115	69									
S J	1160		685																		69		97	115	203	54						
H D		330		1086	1448	446			560	594	679																					
V S								1290	1510	1220	825	1114	947	880	742																	
M J	695											221	306						528	1400	203	97	97		125	316	311	173	22	22		

N F - 6
N F - 12
R S - 12
J L - 12
S S - 12

↑ 9 KOMPLEX SONA
K D - 2A+2A+2A+4B+4B
S D - 12+12
S S - 12+12
B T - 12+12
C R - 12+22+72

M A - 12+12+12
K T - 12+12+12
L M - 12+12+12
C T - 12+12+12
B E - 12+12+12

M M - 12+12+12
S J - 12+12+12
H D - 24+12+12+56
V S - 12+12+6+12
M J - 13,2+72+24+24+24+12+24+24

lesnik K. D.) anamnestičkim i kliničkim pregledom ustanovljeno pre-egzistentno oboljenje bubrega tipa kroničnog glomerulonefritisa. Od ostalih bolesnika 13-orica (K. T., C. T., C. R., L. M., H. D., B. E., M. M., V. S., J. L., M. A., St. S., Š. D i N. F. [kod prvog boravka]) imala su prije terapije Mosatilom pojedine nalaze koji su upućivali na oštećenje bubrežnih funkcija. Pretrage su uglavnom govorile za poremećenje intrarenalne cirkulacije, a u nekim slučajevima i za tubularne lezije.

Bolesnik M. J. imao je prije terapije Mosatilom samo nešto povišenu ureu u krvi (48 mg %) bez drugih vidljivih znakova bubrežnih oštećenja. Kod ostalih bolesnika nije bilo znakova za bubrežne lezije.

DISKUSIJA

Kako se vidi iz prikazanih tablica, u 5 slučajeva otrovanja (4 bolesnika) Mosatil je primijenjen samo jednom (doza je bila podijeljena u dva jednaka dijela: ujutro i poslije podne istog dana). Veličina doze iznosila je 6 g (NF₁), odnosno 12 g (ostala 4 slučaja otrovanja).

9 bolesnika primilo je Mosatil u kuru od 2-5 dana uzastopce s dnevnim dozom od 2,4-12 g. Nakon toga kura nije ponovljena. Ukupna doza kod tih bolesnika kretala se od 16,8-36 g.

Kod 4 bolesnika Mosatil je apliciran u obliku dviju kura. Od toga je kod dvojice primijenjena doza od po 12 g u dva navrata sa 5, odnosno

11 dana stanke između prve i druge doze (bolesnici: Š. D., St. S.). U jednom je slučaju nakon apliciranih 12 g napravljena stanika od 1 dana, pa je u dva dana dano ponovo po 7,2 g Mosatila na dan (bolesnik C. R.). Kod četvrtog bolesnika iz ove grupe (H. D.) započelo se sa dozom od 12 g; nakon daljih 12 g drugog dana napravljena je stanika od 12 dana, da bi se onda kura ponovila još dva dana sa 6, odnosno 12 g na dan.

U dva slučaja dane su po 3 kure Mosatila. Kod bolesnika M. A. primijenjeno je tri puta po 12 g Mosatila sa stankama od 6, odnosno 5 dana između pojedinih doza.

Bolesnik M. J. s kojim je – kako je već istaknuto – započeta terapija neuobičajeno visokim dozama Mosatila, primio je u prvoj kuri od 2 dana 20,4 g lijeka. Poslije stanke od jednog dana nastavljeno je 4 dana s drugom kurom od po 24 g Mosatila na dan (četvrti dan je doza smanjenja na 12 g). Sad je već došlo do znatnog poboljšanja kliničkih simptoma otrovanja i napravljena je stanika od 9 dana, da bi se iza toga u dalja 2 dana apliciralo po 24 g Mosatila na dan. Bolesnik M. J. je u 18 dana primio ukupno 152,4 g Mosatila.

Izlučivanje olova u urinu u velikoj većini slučajeva doseže najviše vrijednosti već u prvoj 24-satnoj porciji nakon početka liječenja Mosatilom. Taj porast, međutim, znatno varira. Vrijednosti izlučenog olova prvog dana poslije započete terapije veće su za 3–4 pa sve do 40 puta od onih koje su utvrđene prije liječenja. U pojedinaca učinak terapije nije ipak tako promptan. Količina izlučenog olova kod bolesnika NF₁ u prvoj 24-satnoj porciji urina tek je nešto malo viša od izlučene količine olova 24 sata prije primjene Mosatila. Isto se odnosi na bolesnika Š. J.

U onim slučajevima kod kojih je Mosatil apliciran samo u jednoj dnevnoj dozi, ili gdje je nakon prve doze napravljena kraća ili duža stanika prije nego je lijek ponovo apliciran, može se dobro pratiti tok naknadnog izlučivanja olova. Bolesnik NF₁ – nakon relativno slabog izlučivanja neposredno poslije započete terapije – izlučuje velike količine olova drugog i trećeg dana iza toga. Još 7. i 8. dana iza primjene lijeka izlučivanje olova kod tog bolesnika je dosta visoko (oko 2 mg).

U ostalim slučajevima relativno visok nivo izlučivanja olova zadržava se još samo u drugoj 24-satnoj količini urina iza započete terapije. Međutim, vrijednosti su već sada znatno niže od onih koje su utvrđene dan prije toga. Kod bolesnika S. S. i C. R. koncentracije olova u mokraći već drugog dana poslije primjene Mosatila odgovaraju nivou izlučivanja prije nego je terapija započeta.

U slučajevima kod kojih je lijek apliciran u kuru dva ili više dana uzastopce, izlučivanje olova se održava na visokom nivou u toku aplikacije lijeka. Doduše, kod nekih bolesnika poslije 2 ili 3 dana terapije izlučivanje olova nešto pada. Nivo izlučivanja olova još je visok i u prvoj 24-satnoj količini mokraće iza posljednje doze. Nakon toga izlučivanje se izrazito smanjuje. Međutim, u nekim slučajevima se vide i

odstupanja. Bolesnik K. T. dobro izlučuje olovo još drugi dan nakon posljednje doze iz provedene 3-dnevne kure od po 12 g Mosatila na dan. Slično se ponaša i bolesnik V. S. Ali zato kod bolesnika C. T. treća doza od 12 g Mosatila (poslije dvije uzastopne doze od po 12 g) nema više nikakvog učinka (izlučeno svega 247 μg olova u 24-satnom urinu).

Što se tiče učinka terapije s obzirom na veličinu primijenjene dnevne doze, čini se da nema nikakvih značajnijih razlika. Tako, na primjer, bolesnik K. D. već nakon 2,4 g Mosatila izlučuje 2833 μg olova, što je preko 40 puta više od količine izlučenog olova 24 sata prije terapije. Doduše, u nekim slučajevima kod kojih je dnevna doza iznosila 12 g, ukupna količina izlučenog olova u prvoj 24-satnoj porciji mokraće penje se i na oko 5 mg, ali je zato i nivo izlučivanja olova prije terapije bio viši (bolesnik B. E.). S druge strane, kod nekih je bolesnika učinak dnevne doze od 12 g i relativno i apsolutno slabiji od učinka postignutog manjom pojedinačnom dozom (na primjer, bolesnici: Š. D. i B. T.).

Kako se kretalo izlučivanje olova u mokraći kod bolesnika M. J., koji je primio najveće pojedinačne i ukupne doze Mosatila, nije moguće reći, budući da se kod njega, zbog teškog stanja, 24-satna mokraća nije sakupljala.

Iznijeti podaci o učinku terapije s EDTA na izlučivanje olova u mokraći potvrđuju dosad objavljena zapažanja. Naši rezultati govore u prilog tvrdnji da se EDTA relativno brzo izlučuje iz tijela (5, 6) i da se ipak samo mali dio iskoristi za stvaranje helata s olovom (7). Prema tome, sudeći barem po efektu izlučivanja olova, nema razloga za upotrebu većih doza EDTA od onih koje se preporučuju u literaturi.

Tablica 2 pokazuje, da je kod svih bolesnika (osim bolesnika R. S.) olovo u krvi prije terapije Mosatilom bilo povišeno. U većini slučajeva, štaviše, vrijednosti su bile izričito visoke.

Kod najvećeg broja bolesnika nivo olova u krvi već 24 sata nakon započete terapije Mosatilom pokazuje znatan pad u odnosu na vrijednosti koje su utvrđene prije terapije. U nekim slučajevima, međutim, nije tako. Tako, na primjer, bolesnik K. D. ima iza 5-dnevnog davanja Mosatila (dnevna doza od 2,4–4,8 g) olovo u krvi veće nego prije početka terapije (174 μg prema 159 $\mu\text{g}/100$ ml). Kod bolesnika C. R. nivo olova u krvi se nakon doze od 12 g Mosatila povećava od 138 na 202 $\mu\text{g}/100$ ml, da bi se tek nakon ponovljene kure od dalja 14,4 g (2 dana po 7,2 g) spustilo na polaznu vrijednost. Pad olova u krvi nije zabilježen ni kod bolesnika C. T. i M. M., mada je kod njih apliciran Mosatil 3 dana uzastopce (po 12 g na dan). Ako se vrijednosti olova u krvi kod tih bolesnika usporede s izlučivanjem olova mokraćom, vidi se da je kod bolesnika K. D. i bolesnika C. T. izlučeno u međuvremenu oko 10 mg olova, a kod druge je dvojice (C. R. i M. M.) nivo izlučivanja olova bio manji: svega oko 5 mg.

Međutim, i u nekim drugim slučajevima izlučivanje olova mokraćom nije bilo veće, a ipak su vrijednosti olova u krvi izrazito snižene.

Na primjer, kod bolesnika S. S. olovo u krvi iza 12 g Mosatila pada od $146 \mu\text{g}$ na $44 \mu\text{g}/100$; 4 dana kasnije nivo olova u krvi se drži na $47 \mu\text{g}$, a u čitavo to vrijeme izlučeno je mokraćom ukupno oko 4,2 mg olova. Slično je i kod bolesnika L. M. kod kojeg nakon 3-dnevne kure (po 12 g dnevno) olovo u krvi pada od $144 \mu\text{g}$ na $29 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, dok se u međuvremenu izlučilo oko 5 mg olova. Bolesnik Š. J. ima prije terapije $210 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ olova u krvi. Nakon 3 uzastopne doze od po 12 g Mosatila, vrijednosti olova padaju na svega $26 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, a u to vrijeme izlučuje se samo oko 4,7 mg olova. Te se pojave mogu tumačiti samo razlikama u količini akumuliranog olova u tkivima.

U vezi s kretanjem razine olova u krvi važno je istaknuti još neke momente. Nakon terapije Mosatilom, odnosno nakon sniženja olova u krvi, često se koncentracija olova opet povisi.

Do tog povišenja dolazi u nekim slučajevima vrlo brzo – već nakon 3–5 dana iza prvobitnog promptnog pada nivoa olova (N. F., J. L., Š. D., K. T.). Vrlo je instruktivan slučaj bolesnika N. F. Kod tog bolesnika – nakon svega jedne doze Mosatila od 6 g – olovo u krvi se još 10 dana kasnije nalazi samo u tragovima, ali nepunih 15 dana iza toga dolazi do egzacerbacije otrovanja. Pri ponovljenoj hospitalizaciji vrijednosti olova u krvi iznose od 130–140 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, a može se skoro sa sigurnošću tvrditi da bolesnik u međuvremenu nije bio ponovo ekspoziran olovu.

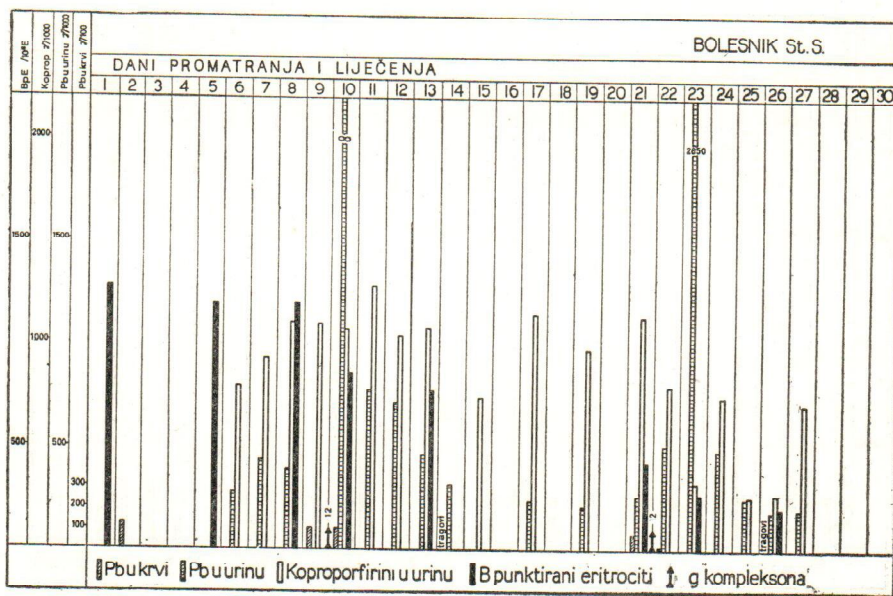
Navedena zapažanja bi govorila u prilog mišljenju onih autora koji smatraju da se nakon mobilizacije olova iz cirkulacije, odnosno iz mekih tkiva, ponovo aktiviraju spremišta u kostima. Posljedica toga je ponovni izlazak olova u krvnu struju i nakupljanje u mekim tkivima (7). S tim u vezi opravdana je pretpostavka da terapiju s EDTA treba provoditi u kurama koje se sastoje od 2–3 uzastopne dnevne doze i koje će se ponavljati u intervalima od 5–7 dana (1). Broj takvih kura treba individualizirati, vodeći računa o kliničkim simptomima otrovanja i kretanju laboratorijskih nalaza.

Kao što se vidjelo kod izlučivanja olova u mokraći, isto se tako čini da ni analiza dobivenih vrijednosti olova u krvi ne opravdava primjenu većih doza EDTA od dosad uobičajenih.

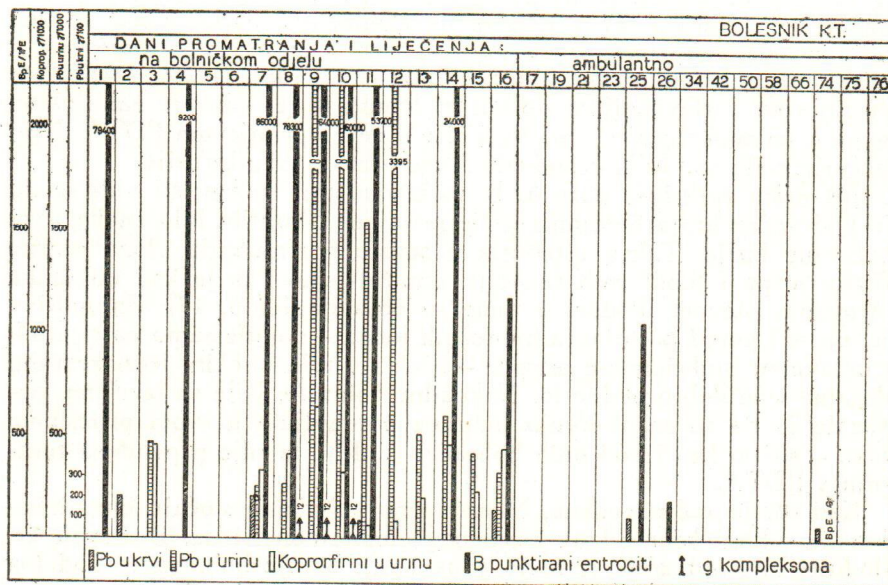
Promatranja o kretanju broja bazofilno punktiranih eritrocita i izlučivanju koproporfirina mokraćom (tablica 3 i 4) govore za to da su te dvije pretrage vrlo korisni indikatori iz kojih možemo izvesti zaključke o učinku terapije s EDTA i odrediti način i frekvenciju doziranja lijeka. Na praćenje izlučivanja koproporfirina u mokraći, kao na jednostavan indeks učinka terapije kompleksionima, neki su autori već upozorili (15).

Odnosi između razine olova u krvi, izlučivanja olova mokraćom, broja bazofilno punktiranih eritrocita i vrijednosti koproporfirina u mokraći u toku terapije s EDTA vide se najbolje iz grafičkih prikaza nekolicine lijevčanih bolesnika (graf. 1–3).

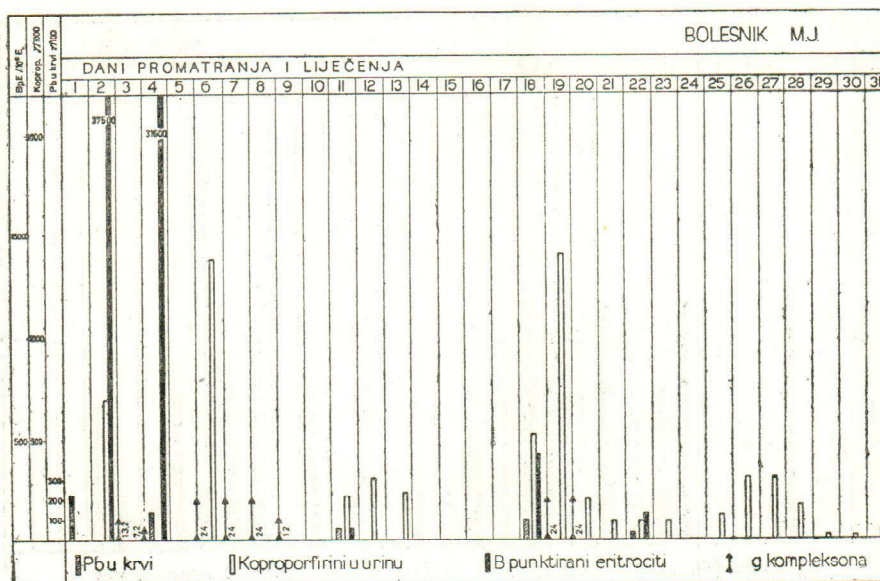
Graf. 1



Graf. 2



Graf. 3



U poglavlju o rezultatima provedene terapije Mosatilom istaknuto je da u toku aplikacije lijeka nije praktički bilo popratnih pojava i nepoželjnih efekata. To zapažanje je zanimljivo, naročito ako se ima na umu da su primijenjene pojedinačne, a u nekim slučajevima i ukupne doze kompleksona, bile relativno izvanredno visoke. Treskavica sa zimicom i glavoboljom uz porast temperature – što je zabilježeno samo u jednom slučaju – možda i nije u vezi s primjenom EDTA. Nije isključeno da se radilo o reakciji druge vrste u toku infuzije.

Još nešto zaslužuje pažnju. Iz podataka koji su iznijeti vidi se da je kod većeg broja bolesnika prije primjene Mosatila bilo znakova za bubrežne lezije. Takva oštećenja u smislu poremećenja glomerularne filtracije pa i tubularnih funkcija zapažali smo i prije kod bolesnika otrovanih olovom. Podaci o tome su objavljeni (16, 17). Zanimljivo je, da se i pored postojanja bubrežnih lezija – doduše samo parcijalnih i uglavnom funkcionalne prirode – lijek i u vrlo visokim jednokratnim dozama vrlo dobro podnosio. Naknadne kontrole, koje su izvršene, pokazale su da su se oštećenja bubrega popravljala u svom prirodnom toku – slično kao i kod onih bolesnika kod kojih nije provedena terapija s EDTA.

Kao što je već navedeno, Mosatil smo u jednom slučaju davali bolesniku s kliničkom slikom kroničnog glomerulonefritisa. Doziranje je, doduše, bilo opreznije (2,4–4,8 g na dan). Stanje bubrega se kod tog bolesnika nije pogoršalo ni u toku ni poslije terapije Mosatilom.

Pored spomenutih smrtnih slučajeva s toksičkom nefrozom i uremijom, koji se pripisuju nefrotoksičkom djelovanju EDTA (3, 4), u literaturi ima i drugih eksperimentalnih i kliničkih radova u kojima se iznose zapažanja o oštećenjima bubrega u vezi s primjenom kompleksona (18, 19, 20, 21). Kako se vidi iz onog što je iznijeto, naša iskustva ne govore tome u prilog, barem ne u okviru apliciranih doza.

Razmatrajući problem nefrotoksičnosti EDTA, *Foreman i sur.* (21) ističu da iskustvo o reverzibilnosti lezija i potrebi dugotrajnog davanja visokih doza EDTA, kako bi se u eksperimentu uopće izazvala bubrežna oštećenja, govori očito u prilog sigurnosti terapije kompleksonom EDTA. Oni, međutim, dodaju da primjena EDTA treba biti popraćena dnevnim kontrolom mokraće i da terapiju treba prekinuti ako dođe do pojave tubularnih lezija. U slučaju nefritisa lijek treba davati uz naročite mjere opreza (21).

ZAKLJUČAK

Kad se zbroje iznijeta zapažanja o liječenju saturnizma kompleksonom EDTA (Mosatil forte-Bayer) može se kazati ovo: Lijek je u svim dozama koje su upotrebljene imao vrlo dobar klinički učinak na smirivanje simptoma otrovanja.

Podaci o izlučivanju olova mokraćom i razini olova u krvi govore u prilog zapažanju iz literature, da se EDTA relativno brzo izlučuje iz tijela i da se samo mali dio lijeka iskoristi za stvaranje helata s olovom. Sudeći po tome, nema potrebe da se EDTA primjenjuje u dnevnim dozama koje su veće od dosad uobičajenih (2,4–4,8 g), jer se većim dozama ne postiže bolji efekt.

Što se tiče frekvencije doziranja lijeka, dobiveni rezultati govore isto tako u prilog već objavljenim iskustvima, da je najbolje aplicirati EDTA u kurama od 2–3 dana sa stankama od 5–7 dana između pojedinih kura. Za takav način doziranja lijeka govori s jedne strane tendencija pada u izlučivanju olova mokraćom u toku davanja kompleksona uzastopno više dana. S druge strane, zapaženo je da se nakon početnog promptnog pada olova u krvi često već 3–5 dana poslije terapije koncentracija olova u krvi opet povećava. Ti bi podaci potvrđivali pretpostavku da EDTA stvara helate s olovom u cirkulaciji kao i s onim olovom koje je akumulirano u mekim tkivima; nakon toga, međutim, dolazi, zbog uspostavljanja kemijske ravnoteže, do ponovnog aktiviranja spremišta i mobilizacije olova iz kosti u krvnu struju i meka tkiva. Razumije se da brzina i intenzitet te mobilizacije individualno varira već prema težini otrovanja i količini akumuliranog olova.

Praćenje koproporfirina u mokraći i broja bazofilno punktiranih eritrocita pokazalo se kao dobar indikator učinka terapije s EDTA.

Iako nema osnova za veće dnevne doze EDTA – sudeći barem po laboratorijskim podacima o izlučivanju olova i kretanju vrijednosti

olova u krvi – značajno je stečeno iskustvo o odsustvu bilo kakvih toksičkih popratnih pojava u toku primjene takve terapije. Štoviše, pokazalo se da i znakovi za postojanje bubrežnih lezija prije početka terapije – čak i u uvjetima visokog doziranja lijeka – nisu sami po sebi zapreka da se poduzme liječenje s EDTA.

Literatura

1. *Belknap, L. E.*: J. Occupat. Med., 3 (1961), 380.
2. *Bessman, S. P., Ried, H., Rubin, M.*: M. Ann. District of Columbia, 21 (1952), 312, cit. 1.
3. *Vogt, W., Cottier, H.*: Schweiz. Med. Wchnschr., 87 (1957), 1091.
4. *Moeschlin, S.*: Schweiz. Med. Wchnschr., 87 (1957), 1091.
5. *Foreman, H., Vier, M., Magec, M.*: J. Biol. Chem., 203 (1953), 1045.
6. *Foreman, H., Trujillo, T. T.*: Lab. Clin. Med. 43 (1954), 566.
7. *Rieders, F., Dunnington, W. G., Brieger, H.*: Ind. Med. Surg., 24 (1955), 195.
8. *Weiner, M.*: Ann. N. Y. Academy of Sciences, 88 (1960), 426.
9. *Foreman, H., Hardy, H. L., Shipman, T. L., Belknap, E. L.*: A. M. A. Arch. Indust. Hyg., 7 (1953), 148.
10. *Leckie, W. J., Tompsett, S. L.*: Quart. J. Med., 27 (1958), 65.
11. *Teisinger, J., Srbova, J.*: Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 14 (1956), 579.
12. *Hamel, C.*: Dtsch. Arch. klin. Med., 67 (1900), 357.
13. *Schudel, L.*: Leitfaden der Blutmorphologie, 2 dio, Thieme, Leipzig, 1938.
14. *Weber, O. A., Voloder, K., Vouk, V. B.*: Arh. hig. rada, 3 (1952), 296.
15. *Ruotolo, B. P. W., Elkins, H. B.*: A. M. A. Arch. Industr. Hyg., 9 (1954), 205.
16. *Radošević, Z., Šarić, M., Knežević, J., Beritić, T.*: Arh. hig. rada, 9 (1958), 233.
17. *Radošević, Z., Šarić, M., Beritić, T., Knežević, J.*: Brit. J. Industr. Med., 18 (1961), 222.
18. *Iremark, B., Seldinger, S. J.*: Acta Radiol., 48 (1957), 366.
19. *Saccà, A., Aragona, F., Ceniso, D.*: Gazz. intern. med. e chir., 63 (1958), 1427.
20. *Dudley, H. R., Ritchie, A. C., Schilling, A., Baker, W. H.*: New England J. Med., 252 (1955), 331.
21. *Foreman, H., Finnegan, C., Lushbaugh, C. C.*: J. A. M. A., 160 (1956), 1042.

Summary

EFFECT OF VARIOUS THERAPEUTIC DOSES OF COMPLEXING AGENTS ON CLINICAL AND LABORATORY SYMPTOMS OF LEAD POISONING

Data are presented on the results of the treatment of 19 lead poisoned patients with the complexing agent EDTA. The preparation Mosatil forte Bayer (Na₂Ca EDTA) was used.

Daily doses varied from 2.4 to 24 g, or from 6 to cca 150 g in total. EDTA was given to all the patients in an infusion of 5% glucose diluted from 0.24 to 2.4 g%, in relation to the amount of each dose. The total daily dose was always divided into two equal parts: a morning and an afternoon dose.

In the course of therapy, in addition to clinical symptoms, the following factors were analysed: elimination of lead in urine, blood lead level, the count of basophilic stippled cells, and the concentration of coproporphyrin in urine. Special attention was paid to the possible occurrence of nephrotoxic side-effects in connection with the use of complexing agents.

With all the doses applied the drug produced a favourable clinical effect by diminishing the symptoms of poisoning. The data obtained on the elimination of lead in urine and the blood lead level are in accord with observations from literature, i. e. that EDTA removes from the body very quickly and that only a small part of the drug is used for the formation of chelates with lead. In view of that there is no need for EDTA to be administered in larger daily doses than those used so far (2.4-4.8 g). As to the administration schedule the results obtained also confirm the reports from literature, viz. that the best way of administering EDTA is a treatment lasting 2-3 days with intervals of 5-7 days between each treatment.

The analysis of coproporphyrin in the urine and the number of basophilic stippled cells proved a valuable indicator of the therapeutical effect.

The gradual introduction of unusually large doses of EDTA is explained by the favourable experience gained with such large doses in the treatment of a patient with severe lead encephalopathy. Although there is no ground for the need of a larger daily EDTA dose - at least judging by laboratory data on lead elimination and lead blood values - the experience obtained concerning the absence of any toxic side-effects in the course of the applied therapy is of great significance. Moreover, it has been proved that not even the symptoms of the existence of kidney lesions before the beginning of treatment are a contraindication for the administration of EDTA.

*Institute for Medical Research,
incorporating the Institute of
Industrial Hygiene, Zagreb*

*Received for publication
March 5, 1962*