

Arh. hig. rada, 21 (1970) 167.

## KELATOGENI AGENSI U TERAPIJI SATURNIZMA

A. DURAKOVIĆ

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU, Zagreb*

*(Primljeno 27. IU 1970)*

U ovom je članku prikazano djelovanje nekih kelatogenih agensa koji se najčešće primjenjuju u liječenju otrovanja olovom, kao i onih čija je efikasnost slabija ili je manje proučena. Djelovanje tih spojeva razmatrano je kako u svjetlu rezultata laboratorijskih istraživanja, tako i na osnovu izvještaja o njihovoj primjeni u klinici saturnizma.

Glavni dio prikaza odnosi se na pojedinačno i komparativno razmatranje djelovanja onih kelatogenih agensa koji su se pokazali najuspješnijima u liječenju saturnizma, kao što su dimerkapto-2-3-propanol (BAL), etilendiamintetraacetat (EDTA) i penicilamin. Prikaz njihove efikasnosti razmatran je u zavisnosti od visine doze, te načina i duljine trajanja primjene. Posebno je razmatrano pitanje toksičkog djelovanja tih spojeva.

Komparativna primjena kompleksirajućih agensa – razmatrana u studiju njihove efikasnosti u snižavanju olova u krvi, te koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline u urinu – otežana je time što različiti ligandi tvore komplekse s olovom na različite načine, a to čini složenim pitanje njihova doziranja. Dio prikaza razmatra to pitanje u vezi sa strukturom tih agensa i načinom na koji tvore komplekse s olovom.

Kompleksirajući agensi uvedeni su u kliniku saturnizma sedam godina nakon *Schwarzenbachova* otkrića da neke aminopolikarbonske kiseline, komercijalno nazvane kompleksonima, tvore stabilne, kemijske inertne komplekse s ionima metala (1). Tvorba tih kompleksa – koji se u pravilu brzo izlučuju – ispunjava osnovni zahtjev u terapiji otrovanja teškim metalima, a taj je: eliminacija metalnog iona iz organizma. Veliki broj eksperimentalnih radova o primjeni tih agensa u liječenju otrovanja teškim metalima doveo je do spoznaje da kelatogeni agensi imaju suvereno značenje kao antidoti pri otrovanju arsenom, olovom, kromom, manganom, torijem, uranom i niklom. Primjena tih agensa nije, međutim, bila naročito efikasna pri otrovanju berilijem, željezom i talijem, dok je u slučaju otrovanja kadmijem primjena tih spojeva čak kontraindicirana (2).

Prvi kompleksirajući agens primijenjen u terapiji saturnizma bila je dinatrijeva sol etilendiamintetraacetokalcijata (EDTA) (3). Ovaj heksadentatni ligand jedan je od najmoćnijih polidentatnih koordinacijskih agensa koji su poznati po tvorbi kompleksa s olovom. Spoj su prvi put primijenili *Bessman, Ried* i *Rubin* 1952. godine za liječenje olovne encefalopatije u čovjeka (4). Istraživanja koja su učinjena nakon uspješne primjene spoja u humanoj toksikologiji potvrđena su testiranjem toga liganda u slučajevima saturnizma u životinja; efikasnost spoja potvrdili su brojni izvještaji iz veterinarske medicine, posebno oni o liječenju saturnizma u teladi koja je od domaćih životinja obično najčešće eksponirana otrovanju olovom (5, 6, 7).

Dvije godine nakon uspješne primjene EDTA u humanoj toksikologiji, *Bessman* i suradnici primijenili su agens u liječenju saturnizma u djece, i već su rana opažanja dovela do spoznaje da su kompleksirajući agensi suvremeno sredstvo u terapiji saturnizma (8). *Leckie* i *Tompsett* potvrdili su te nalaze svojim istraživanjima o efikasnosti EDTA u liječenju bolesnika otrovanih ekscesivnim količinama olova gastrointestinalnim putem (9). Njihovi su rezultati u suglasnosti s nalazima o primjeni spoja u različitim dozama i prethodnim različitim načinima aplikacije (10). Primjena EDTA u liječenju bolesnika kronično izloženih olovu brzo uklanja kliničke simptome bolesti i pospješuje izlučivanje olova urinom (11). Radovi koje su *Markus* i *Spencer* objavili 1955. pokazali su da nije bilo toksičkih pojava u toku terapije tim spojem. Zanimljivo je opažanje navedenih autora da primjena parathormona u toku terapije nije uvjetovala izlučivanje većih količina olova nego što se postiglo samo primjenom *Versenata* (12). Iste su godine *Gilsanz* i suradnici objavili rezultate svojih radova koji su potvrdili ranije nalaze da je intravenozna primjena EDTA uvjetovala brzi nestanak simptoma bolesti. U slučaju kolika pri otrovanju olovom primjena *Versenata* uvjetovala je prestanak bolova za 90 minuta (13). Ti su rezultati u suglasnosti s nalazima *Belknapa* i *Perryja*: intravenoznom primjenom EDTA autori su postizali maksimalnu ekskreciju olova 24 do 48 sati nakon početka terapije. Autori smatraju najpovoljnijim načinom primjenu EDTA 2-3 dana, s terapijskim intervalima od 4 do 5 dana (14).

*Whitaker* i suradnici primijenili su EDTA u testu za dijagnosticiranje otrovanja olovom. Metoda je bila razrađena u svrhu dijagnosticiranja saturnizma u djece eksponirane olovu prije nego se razviju kliničke manifestacije bolesti. Dvadesetpetoro djece primilo je 75 g *Versenata* intramuskularno; s njihovim kontrolnim vrijednostima uspoređeni su rezultati urinarne ekskrecije olova u one djece koja su bila eksponirana olovu. Prosječna ekskrecija olova bila je u normalne djece 165 mcg/l urina 24 sata nakon primjene *Versenata*, u suspektnim slučajevima saturnizma ta je količina bila 995 mcg/l, a u one djece koja su bila u većoj mjeri eksponirana olovu ta je vrijednost iznosila 1996 mcg/l urina. Metoda je opisana kao adekvatan način dijagnosticiranja ekspozicije olovu prije

manifestnih simptoma bolesti (15). Ti su rezultati u suglasnosti s izvještajima o intravenoznoj primjeni kalcijeva Versenata za dokazivanje kronične olovne nefropatije.

*Emmerson* i *Thiele* našli su da je intravenozna infuzija EDTA u količini od 1 g uvjetovala povećanu i prolongiranu ekskreciju olova u onih pacijenata koji su imali oštećenje bubrega uslijed otrovanja olovom u djetinjstvu, a kasnije nisu bili eksponirani olovu. Testiranjem vrijednosti primjene toga spoja u devet bolesnika s dijagnozom kronične olovne nefropatije, autori su izveli zaključak da intravenozna primjena Versenata može biti korisna dijagnostička metoda za dokazivanje te bolesti (16). *Albahary* i suradnici ispitivali su efikasnost EDTA u dijagnostičkom testu u različitim uvjetima aplikacije kompleksona. Autori su ispitivali dijagnostičku efikasnost EDTA nakon intravenozne primjene, intravenozne perfuzije, oralne aplikacije i nakon primjene putem inhalacije aerosola. Najuspješnijim načinom primjene pokazala se intravenozna primjena (17). Svi su ti radovi u skladu s prethodnim izvještajima: da je dijagnostička primjena EDTA pouzdana metoda za dokazivanje olova u urinu. Nakon dnevne injekcije od 2 g EDTA normalne osobe izlučuju manje od 0,25 mg olova, dok eksponirane osobe izlučuju više od 0,5 mg dnevno (18).

*Petrović* i suradnici davali su Ca-EDTA (Mosatil) u obliku aerosola za inhalaciju radnicima koji su bili konstantno eksponirani olovu. Grupa od 5 ispitanika koja je inhalirala veću količinu kompleksona 8 dana izlučila je više olova, proporcionalno primijenjenoj dozi Mosatila (19).

Primjena EDTA dovela je, međutim, do spoznaje da taj spoj treba primjenjivati kontrolirano zbog toksičkih nuspojava koje se mogu pojaviti u toku terapije. *Kneller*, *Uhl* i *Brem* izvijestili su 1955. da EDTA može u određenim uvjetima djelovati kao letalni nefrotoksički agens. Nalazi koji su dobiveni autopsijom umrlih bolesnika nakon primjene EDTA u terapiji hiperkalcemije pokazali su da je pri primjeni spoja potrebna vrlo brižljiva kontrola (20). Kasnija istraživanja *Brugscha* potvrdila su te nalaze. Ovaj je autor izvijestio o četiri slučaja smrti nakon primjene EDTA različitim terapijskim postupcima kod otrovanja olovom. Autopsijski nalazi izvršeni u svih pacijenata pokazali su opsežne nekroze u području proksimalnih tubula i Henleyjevih petlji. Autor zaključuje da EDTA, koja je priznata kao pouzdan agens u terapiji saturnizma, ne bi smjela biti primjenjivana bez brižljive evaluacije renalnog statusa pacijenta prije, u vrijeme i nakon terapije. Način terapije treba da bude: polagana intravenozna infuzija kraće vrijeme, ali ne dulje od tri dana, maksimalna dnevna doza 2 g za odrasle ljude, intervali između primjene EDTA oko dva tjedna (21). Letalni ishod terapije kompleksonom EDTA opisao je i *Moeschlin* 1957. Autor je našao akutnu nefrozu sa smrtnim završetkom nakon primjene Versenata u količini od 60 mg/l kg tjelesne težine (22). Autor preporučuje oprezno i kontrolirano doziranje Versenata pri intravenoznoj aplikaciji.

Suprotno tome mišljenju, *Meyers* i suradnici smatraju da je optimalni učinak toga spoja postignut ako se aplicira intravenoznim putem u količini od 3 g i ako se ista doza ponavlja s nekoliko terapijskih intervala. Autori smatraju da bi u terapiji saturnizma trebale biti primjenjivane visoke doze Versenata da se postigne maksimalni efekt u izlučivanju olova (23). Nalaze o primjeni visokih koncentracija EDTA, bez popratnih toksičnih nuspojava, potvrdili su rezultati i nekih drugih autora. *Harriet Hardy* izvijestila je 1961. o rezultatima svojih kliničkih iskustava u primjeni EDTA kod djece; ona navodi da aplikacija toga spoja dovodi do brze normalizacije hematoloških poremećaja kod olovom otrovane djece. Vraćanje razine koproporfirina na normalne vrijednosti, prestanak neuropatskih simptoma i bolja prognoza u otrovane djece obećavaju, prema pisanju autorice, nove spoznaje o mehanizmu djelovanja kompleksirajućih agensa u otrovanju metalima (24).

*Sarić, Beritić i Mimica* izvijestili su 1962. o slučaju olovne encefalopatije izliječene visokim dozama Mosatila. Agens EDTA (Mosatil Forte) bio je primijenjen u dozi od 24 g dnevno polaganom infuzijom u 5%-tnoj glukozi. Unatoč visokoj dozi Mosatila, nisu bili opaženi znakovni toksičnih pojava u toku liječenja (25). Nalazi o izostanku toksičnog djelovanja Mosatila potvrđeni su i rezultatima liječenja 17 bolesnika otrovanih olovom, koji su bili hospitalizirani u Odjelu za profesionalne bolesti Instituta za medicinska istraživanja u Zagrebu i kod kojih u toku liječenja nisu opažene nikakve toksične pojave (26). U tim slučajevima, međutim, kompleksirajući agens nije bio primijenjen u visokim dozama.

*Teisinger i Srbova* razmatrali su efikasnost različitih načina aplikacije EDTA u slučajevima kroničnog otrovanja olovom. Autori su našli da je najoptimalnija bila intravenozna injekcija Ca-EDTA i da taj način aplikacije ima prednost pred intravenoznom infuzijom. Inhalaciju aerosola savjetuju autori samo kao profilaktičku metodu (27). Godinu dana nakon ovog izvještaja (1957), *Srbova i Teisinger* objavili su rezultate svojih istraživanja o oralnoj primjeni EDTA i postavili zanimljivu tezu da oralna primjena ovog spoja ima neke prednosti pred intravenoznom primjenom, bez obzira na slabu moć apsorpcije. Koncentracija EDTA u tijelu nakon oralne aplikacije relativno je malena – autori su našli da je 24 sata nakon oralne primjene kompleksona tek 2,5% apliciranog spoja izlučeno urinom – ali je ta doza, po mišljenju autora, još uvijek efikasna za izlučivanje olova iz organizma, osobito u lakšim slučajevima ekspozicije (28). *Shiels* i suradnici preporučuju oralnu primjenu Ca-EDTA za eliminaciju olova iz koštanog tkiva (29). Slaba sposobnost apsorpcije Ca-EDTA potvrđena je mnogobrojnim radovima koji pokazuju da je pojavljivanje slobodnog Versenata u urinu neznatno (30).

Suprotno mišljenjima o velikoj terapijskoj moći EDTA u liječenju saturnizma, *Smith* (1959) smatra da specifična terapija nije jako uspješna ako su simptomi otrovanja olovom već uznapredovali ili ako je nastupila encefalopatija (31).

Novija istraživanja *Aronsona*, *Hammonda* i *Straffusa* (1968) pokazala su da EDTA ne izaziva toksičkih pojava ako se primjenjuje polaganom intravenoznom infuzijom. Autori su aplicirali mladoj teladi olovo oralno u dnevnoj dozi od 0,5 do 1 g tako da je bila postignuta koncentracija od 0,3 mcg Pb/1 ml krvi. Tako tretiranoj teladi aplicirana je Ca-EDTA intravenoznom infuzijom u 0,15 M otopini natrijeva klorida, a ukupna količina iznosila je 500 ml. Rezultati istraživanja pokazali su da je optimalna koncentracija Ca-EDTA bila 135  $\mu$ M/1 ml plazme u toku 10–12 sati. Ta se koncentracija postiže kontinuiranom 12-satnom intravenoznom infuzijom 110–220 mg/kg Ca-EDTA. Intraperitonealna primjena nije bila tako efikasna kao intravenozna. Autori su istraživali i toksičnost EDTA davane teladi u različitim dozama. Kontinuirana primjena spoja u dozi od 880 mg/kg dnevno dovela je do depresije, dijareje, dehidracije i smrti. Vrijeme od početka infuzije do smrti iznosilo je oko 73 sata. U slučaju aplikacije 440 mg/kg dnevno u izotoničnoj otopini NaCl 12-satnom infuzijom dobiveni su jednaki simptomi kao i u slučaju infuzije dvostruke veće doze, ali smrt je nastupila nešto kasnije: 94 sata nakon početka infuzije. Ukupna doza primijenjenog kompleksa iznosila je u drugom slučaju 1,8 g/kg, dok je u prvom slučaju iznosila 2,7 g/kg. Pri daljem smanjivanju doze na dnevnu količinu od 220 mg/kg – u kojem je slučaju ukupna doza iznosila 1,1 g/kg – nastupilo je, osim dijareje, i rapidno smanjenje tjelesne težine. Postupak je trajao pet dana; dva dana nakon prestanka infuzije nastupila je spontana restitucija. Davanje istovjetne količine EDTA teladi otrovanoj olovom nije izazvalo toksičkih simptoma (32).

U životinja uginulih u toku terapije s Ca-EDTA nađene su opsežne patološke promjene u srcu, crijevima, bubrezima, nadbubrežnim žlijezdama, dok je u plućima, timusu, hipofizi i mozgu nađena jaka hiperemija. Te su patološke promjene slične onima koje su opisane u čovjeka (33, 34) i u psa (cit. 32). Kod štakora su, međutim, glavne promjene lokalizirane u bubrezima, dok su drugi organi gotovo nezahvaćeni patološkim promjenama (35, 36, 37). Opsežne patološke promjene u cijelom tijelu – koje su našli u svojim istraživanjima *Aronson* i *Hammond* – završavale su letalno već nakon jednog dana, što govori da smrt ni u kom slučaju nije mogla nastati zbog nefrotoksičkog djelovanja EDTA jer renalne lezije ne mogu završiti letalno u tako kratkom vremenu (32).

*Williams* i suradnici (1962) nisu zamijetili toksičku pojavu u toku liječenja radnika otrovanih olovom, koji su nakon terapije s EDTA svi mogli nastaviti raniji posao (38).

Intramuskularna primjena EDTA pokazala je odlične rezultate u 5%-tnoj otopini s 0,5% prokaina. *Shrand* (1961) preporuča takav način terapije, osobito u lakšim slučajevima saturnizma kod nehospitaliziranih bolesnika (39).

Kombinirana terapija, u kojoj se EDTA primjenjuje nakon što je prethodno primijenjena ureja, dala je dobre rezultate, osobito u slučajevima olovne encefalopatije. *Greengard* navodi 1961. rezultate svojih vla-

stih ispitivanja velikog broja bolesnika otrovanih olovom u kojih je ureja dala odlične rezultate u otklanjanju simptoma cerebralnog edema. Nakon takve inicijalne terapije autor preporuča primjenu EDTA. U liječenju olovom otrovane djece autor je primijenio kompleksom 12–24 sata nakon intravenozne aplikacije ureje. Autor smatra da je ureja indicirana u liječenju svakog djeteta kojem je postavljena dijagnoza olovne encefalopatije, ali ipak navodi kako se ne može postaviti jedna uniformna terapijska shema za liječenje olovne encefalopatije u djece primjenom tih dvaju agensa, već ih treba brižljivo dozirati prema naravi svakog pojedinog slučaja (40).

Novija istraživanja o primjeni EDTA u klinici saturnizma govore o kombinaciji toga spoja uz peritonealnu dijalizu. *Mahbod* je 1967. izvijestio o uspješnoj primjeni EDTA kod četiri bolesnika otrovana olovom, kod kojih je nakon primjene kompleksona bila učinjena peritonealna dijaliza. Kako je iznos izlučenog olova u dijalizatu nadmašivao količinu izlučenu urinom, autor preporučuje taj kombinirani način terapije kao jednostavnu i sigurnu metodu liječenja, pogotovo u onim slučajevima kada je olovom otrovani pacijent još i bubrežni bolesnik ili kada kod određenog bolesnika primjena EDTA može biti opasna iz bilo kojeg drugog razloga (41). *Andrews* smatra da se kontinuirana primjena EDTA ne smije preporučiti djeci; s druge strane, kontrolirano dozirana EDTA primjenjivana s nekoliko terapijskih intervala pokazivala je dobre rezultate (42).

Primjena EDTA pokazala se uspješnom i u terapiji otrovanja tetraetil olovom. U pokusima vršenim na kunićima nađeno je da je letalni ishod otrovanja tim spojem olova bio znatno niži u onih životinja koje su bile liječene kompleksom. Isti autori spominju da spoj nije tako dobro djelovao u liječenju ljudi otrovanih tetraetil olovom (62). *Salvini* smatra da je u slučajevima otrovanja tetraetil olovom respiratornim putem, intravenozna primjena Ca-EDTA pokazivala dobre rezultate (63).

Osim EDTA, najstudiosnije proučavan spoj u terapiji saturnizma bio je 2,3-dimerkaptopropanol (1) (BAL, British Anti Lewisit). Ovaj spoj, koji je prvi od kelatogenih agensa primijenjen u medicini rada, bio je prvi put uveden u terapiji otrovanja arsenom 1940. godine. Kasnija istraživanja dovela su do spoznaje da je taj spoj jednako efikasan u terapiji otrovanja drugim teškim metalima, ali je prvi komparativni prikaz djelovanja BAL i EDTA objavljen tek 1964. godine. *Aronson* i *Hammond* vršili su istraživanja na štakorima testirajući efikasnost tih dvaju spojeva u eliminaciji olova iz organizma štakora (43).

U tim je pokusima olovo aplicirano štakorima intravenozno u dozi od 17 mg/kg. Kompleksirajući agensi aplicirani su 6-satnom infuzijom u kateteriziranu repnu venu. Uzorci krvi dobiveni su iz kateterizirane jugularne vene. Rezultati su pokazali da je primjena BAL-a bila manje efikasna u eliminaciji olova iz nekoštanih organa i tkiva ako su ti spojevi bili primijenjeni u ekvimolarnim koncentracijama. BAL je, međutim, pokazivao veću efikasnost od EDTA u mobilizaciji olova iz cijelog tijela zbog djelovanja na mobilizaciju olova iz kostiju i koštane srži.

Jedan raniji rad izvijestio je o dobrom djelovanju BAL-a nakon terapije s EDTA: *Saita* je 1957. vršio istraživanja o djelovanju EDTA u 46 liječenih slučajeva saturnizma. Autor je našao da je eliminacija olova urinom iznosila u prosjeku 90 mg dnevno za vrijeme terapije od 9 dana. Ekskrecija olova bila je viša nakon intravenozne nego nakon oralne primjene Versenata. Polagana intravenozna infuzija bila je efikasnija od brze intravenozne primjene 10-tnog Versenata. Koproporfirinurija se rapidno smanjivala u toku terapije sve do pada na normalne vrijednosti. Da bi se postigao optimalni terapijski efekt, autor preporuča primjenu toga spoja s više terapijskih intervala. Posebno naglašava povoljno djelovanje primjene BAL-a nekoliko dana nakon liječenja Versenatom (44). Nalazi su u skladu s istraživanjima o primjeni BAL-a u postupku dugotrajne terapije. U tim je radovima nađeno da je spoj najuspješnije djelovao ako se aplicirao svaka četiri sata u dozi od 4 mg/kg u toku 20 dana. Pri takvom načinu terapije nisu opaženi toksički efekti spoja (45). *Catsch* je izvijestio 1962. da EDTA eliminira olovo iz bubrega u znatno većoj količini od one koja je deponirana u jetri ili u kostima (46). Dakle, ukupna količina olova u tijelu više se smanjuje nakon primjene BAL-a, dok je EDTA efikasnija u eliminaciji olova iz nekoštanih tkiva, posebno iz bubrega, miškulature i mozga.

Veća djelotvornost EDTA u eliminaciji olova iz moždanog tkiva u odnosu na BAL zaslužuje pažnju: naime, taj bi spoj po teoretskim kalkulacijama morao biti visoko efikasan u eliminaciji olova iz mozga jer je penetracija određenih tvari u moždano tkivo direktno proporcionalna s njihovom liposolubilnošću, a BAL je izrazito liposolubilniji spoj. Neovisno o tom svom svojstvu, BAL je pokazao manju efikasnost u eliminaciji olova iz mozga u poredbi s EDTA koji je bio daleko efikasniji; zato se daje prednost primjeni toga spoja pri olovnim encefalopatijama (47). Parenteralna primjena, kao i mogućnost toksičkog djelovanja tih spojeva bili su faktori koji su donosili izvjesne poteškoće, osobito u pedijatrijskoj praksi. Zato su vršena mnogobrojna istraživanja o mogućnosti primjene kompleksirajućih agensa koji bi se dobro apsorbirali i bili manje toksički i koji bi se davali oralno.

Nova je etapa u terapiji saturnizma nastala kada su *Boulding* i *Baker* 1957. primijenili penicilamin u dvojice otrovanih bolesnika, i nakon primjene spoja našli povišenu urinarnu ekskreciju olova. Izvještaj je pobudio velik interes jer je to bio prvi rad koji je u kliniku saturnizma uveo jedan spoj koji se mogao primjenjivati oralnim putem (48).

Penicilamin je sulfo-aminokiselina srodna cisteinu, a derivat je penicilina. Spoj je kemijski stabilniji od cisteina. U terapiji otrovanja teškim metalima pokazao je odlična svojstva, posebno kao kelator bakra u Wilsonovoj bolesti. Ti nalazi, koje je *Walshe* objavio 1956, bili su u stvari i prvi poticaj istraživanju efikasnosti spoja u terapiji otrovanja olovom (49).

Intravenozna primjena penicilamina i EDTA u jednakim težinskim omjerima pokazala je da oba spoja imaju sličnu efikasnost u eliminaciji olova urinom. *Goldberg* i suradnici istraživali su 1963. efikasnost

oralno primijenjenog penicilamina u devet kronično ili subakutno otrovanih bolesnika, nastojeći odrediti optimalnu dozu za ekskreciju olova, koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline; također su nastojali istražiti djelovanje spoja na kliničke manifestacije saturnizma. Pokusi su pokazali da se nakon oralne primjene penicilamina olovo brzo izlučuje iz organizma. Doza od 300 mg penicilamina dnevno dovoljna je da proizroči značajnu ekskreciju olova, koja je bila maksimalna nakon primjene spoja u dozi od 900 do 1500 mg dnevno. Izlučivanje olova stolicom ne povećava se nakon primjene penicilamina. U toku terapije značajno pada količina olova u krvi, i delta-amino-levulinska kiselina u urinu. Činjenica da penicilamin može uzrokovati značajnu ekskreciju olova, i to kada je razina delta-amino-levulinske kiseline i koproporfirina u urinu normalna, kazuje da spoj ima moć mobilizacije i onoga olova koje je deponirano u organizmu i teže dostupno stvaranju kompleksa s penicilaminom (50).

Ti su radovi potvrđeni nalazima koje su *Wyllie* i suradnici objavili 1963. Autori su spektrokemijski ispitivali uzorke krvi i urina ispitanika eksponiranih olovu više godina, a koji nisu imali znakova intoksikacije, i našli su da je primjena penicilamina rezultirala povećanjem ekskrecije olova i smanjenjem ekskrecije koproporfirina u svih 14 ispitanika (51).

*Harris* je našao 1958. da intravenozna primjena EDTA bolje djeluje na eliminaciju olova od oralno primijenjenog penicilamina. Autor smatra da je oralna aplikacija penicilamina ipak adekvatniji način terapije saturnizma jer je toksičnost manja, a način aplikacije prikladniji (52).

Patogeneza neuroloških i abdominalnih simptoma, koja je u saturnizmu još uvijek nedovoljno poznata, biokemijski je po mehanizmu nastanka slična simptomima akutne intermitentne porfirije (53) jer se – kao i u saturnizmu – javlja pojačana ekskrecija delta-amino-levulinske kiseline. Penicilamin i EDTA djeluju povoljno na regresiju tih simptoma, a isto tako djeluju i u slučaju akutne intermitentne porfirije (54).

Primjena penicilamina u dugotrajnom liječenju Willsonove bolesti nije imala, po podacima koje je objavio *Walshe* 1962, nikakvih toksičkih popratnih pojava (55). Po podacima autora, za terapijsku je primjenu pogodan jedino prirodni D-izomer penicilamina.

Podaci o izostanku toksičkog djelovanja penicilamina, čak i pri dugotrajnoj terapiji, u suglasnosti su s opažanjima *Scheinberga* koji nije našao toksičkih simptoma u bolesnika dugotrajno liječenih penicilaminom (cit. 55).

Penicilamin brzo kelira metabolički aktivno olovo i kontinuiranom primjenom kontinuirano povećava njegovu ekskreciju. Izlučena količina olova u vrijeme terapije proporcionalna je frakciji metabolički aktivnog olova u organizmu. Jednokratnom primjenom penicilamina kelira se metabolički aktivno olovo, ali su za ekskreciju potrebne nove doze.

*Selander* je u svojim novijim radovima uspoređivao efikasnost EDTA i penicilamina. Temeljito je istraživao komparativni učinak tih dvaju



spojeva primijenjenih u različitim dozama i različitim načinima aplikacije. Autor je našao da je oralna primjena penicilamina medjelotvornija od intravenozne, ali je intravenozna primjena penicilamina manje efikasna od intravenozne primjene ako su oba spoja data u jednakim dozama (56). *Selander* to tumači time što je bubrežni *clearance* tih tvari različit. To je opaženo ispitivanjem efikasnosti tih spojeva u eliminaciji olova iz ljudskog organizma. Veća efikasnost penicilamina pri oralnom načinu primjene tumači se opažanjem da se taj spoj dobro apsorbira u gastrointestinalnom traktu, dok se EDTA slabo ili nikako ne apsorbira. *Selander* čak smatra da EDTA tvori kelate s olovom u kolonu, što bi prije uzrokovalo apsorpciju olova nego li njegovu eliminaciju putem gastrointestinalnog trakta (56).

Visoku efikasnost penicilamina u eliminaciji olova iz organizma potvrdili su svojim nalazima i *Ohlson* (57) i *Cramer* (58).

Nalaz o većoj efikasnosti intravenozne primjene EDTA od istovjetne primjene penicilamina *Selander* je našao u svim ispitivanim slučajevima; nalaz je tumačio sposobnošću EDTA da tvori komplekse s olovom koje je čvršće inkorporirano u organizmu i, shodno tome, teže dostupno reakciji s kompleksirajućim agensom. Ta je razlika manje očita ako se radi o jednakom stupnju otrovanja olovom, gdje je jednaka količina olova dostupna reakciji s kompleksirajućim agensom. Oba spoja dobro djeluju pri jakom otrovanju olovom; zato su jednako vrijedni, intravenozno primijenjeni, u eliminaciji olova iz organizma i u brzom i značajnom izlučivanju delta-amino-levulinske kiseline urinom. Nije, međutim, poznato ima li značajnih razlika u djelovanju tih agensa nakon intravenozne primjene u uvjetima dugotrajne terapije. Po *Selanderovu* mišljenju, zasnovanom na novijim shvaćanjima i postojećoj eksperimentalnoj evidenciji, penicilamin je povoljniji čak i za intravenoznu primjenu zbog daleko manje toksičnosti i manje opasnosti od komplikacija za vrijeme terapije (56).

Ekskrecija olova u formi kompleksa putem urinarnog trakta podjednaka je u oba spoja: to je eksperimentalno dokazano određivanjem maksimalne i minimalne ekskrecije olova u određenom vremenu nakon aplikacije tih agensa. Zakašnjela ekskrecija olovnih kompleksa nakon primjene EDTA nije značajna za terapiju; važna je samo u dijagnostičkim testovima mobilizacije (56).

Nalaz da se pri intravenoznoj primjeni EDTA i penicilamina maksimalni efekt ekskrecije olova postiže kasnije nakon primjene EDTA potvrdili su i nalazi drugih autora (57, 58). Izlučivanje delta-amino-levulinske kiseline urinom direktna je mjera metaboličkog efekta olova na organizam i ta se pojava iskorištava u dijagnostičkim testovima pomoću EDTA i penicilamina za određivanje stupnja ekspozicije olovu.

Nalaz da oralna primjena penicilamina nešto slabije utječe na eliminaciju olova iz organizma nego intravenozna primjena EDTA još uvijek nije razlog da se EDTA favorizirano primjenjuje u terapiji saturnizma, jer je količina olova koja se izluči nakon oralne primjene penicilamina još uvijek dovoljno visoka da se penicilamin smatra povoljnijim agen-

som zbog spomenutih prednosti: relativne netoksičnosti i povoljnog načina primjene. Djelovanje penicilamina na brzo izlučivanje delta-amino-levulinske kiseline (50, 59) pokazalo je da je spoj jednako efikasan pri oralnom kao i pri parenteralnom načinu primjene. Penicilamin se apsorbira u gastrointestinalnom traktu, a maksimalna ekskrecija olova postiže se već za vrijeme četiri sata, što je vrlo slično efektu intravenozno primijenjene EDTA i penicilamina. Ekskrecija penicilamin – olovo kompleksa podjednaka je bilo da je spoj apliciran oralno bilo parenteralno. Iako je penicilamin povoljnije sredstvo u liječenju saturnizma (52) u teškim slučajevima bolesti, ipak se često može preporučiti intravenozna primjena EDTA. Tako misli *Selander* u svojim izvještajima o rezultatima liječenja 16 slučajeva otrovanih radnika u Švedskoj: nađeno je da je najefikasnija bila oralna primjena EDTA, za njom je slijedila intravenozna primjena penicilamina i, konačno, oralna primjena penicilamina.

Mišljenje *Selander*a da EDTA tvori komplekse s olovom u kolonu i time pospješuje apsorpciju olova iz probavnog trakta u suprotnosti je s nalazima koje su *Castellino* i *Aloj* objavili 1965. Ti autori nisu našli vezu između oralne primjene EDTA i apsorpcije olova iz gastrointestinalnog trakta. Njihovi nalazi dobiveni su pokusima vršenim na štakorima (60).

Pri uspoređivanju efikasnosti EDTA i penicilamina mora biti razmotren i problem koji je neophodan za pravilnu komparativnu ocjenu tih agensa, a to je način njihova doziranja. Ti ligandi tvore komplekse s olovom na različite načine, a mnogobrojni radovi, u kojima se razmatralo njihovo komparativno djelovanje, nisu dovoljno uzimali u obzir pitanje usporedbe njihova doziranja (52, 59, 61). Usporedba njihova djelovanja na bazi molekularne težine zadovoljavala bi tek u slučaju da je poznat način na koji se stvaraju kompleksi određenih liganada s metalima, odnosno da se zna da li su jedna ili dvije molekule ispitivanog agensa potrebne za vezanje jedne molekule olova. Stvaranje kompleksa EDTA s metalom dobro je poznato, dok je znanje o tome mehanizmu kod penicilamina sasvim nedovoljno. Ligand EDTA, koji je multidentatne prirode, ima 6 donorskih grupa i, vjerojatno, kelira jednu molekulu olova. S druge strane, tvorba kompleksa tiolnih spojeva s metalima vrlo je slabo proučena i malo se znade o načinu na koji penicilamin tvori kompleksne spojeve. Molekula penicilamina je tridentatna; znade se da je tvorba kelata toga spoja s olovom povećane stabilnosti u odnosu na odgovarajuće komplekse valina zbog postojanja – SH – skupina koje imaju velik afinitet prema olovu, kao i prema drugim teškim metalima.

Nepoznavanje mehanizama tih spojeva čini poteškoće u komparativnom ispitivanju o njihovom doziranju. Po mišljenju *Selander*a, trebalo bi oba spoja primijeniti u najvišoj mogućoj koncentraciji gdje još ne utječu štetno na organizam. Taj način primjene ne smije se preporučiti u komparativnom ispitivanju o doziranju tih agensa u ljudi. Osim toga, taj način doziranja ne bi bio adekvatan već zbog toga što se penicilamin može aplicirati u znatno većim dozama bez opasnosti od neželjenih komplikacija za vrijeme terapije (56).

Prednost primjene EDTA pred penicilaminom u slučajevima otrovanja olovom slabijeg intenziteta opazio je *Selander* 1967. istražujući djelovanje obaju spojeva na hospitalizirane bolesnike koji nisu pokazivali klinički izraženih znakova otrovanja olovom. Taj nalaz autor tumači većom sposobnošću EDTA da tvori komplekse s teže dostupnim olovom. To je mišljenje u skladu sa *Cramerovim* nalazom (58) koji pokazuje da EDTA primijenjena *in vitro* može ekstrahirati olovo iz kristala hidroksiapatita, što nije slučaj i s penicilaminom jer mu je za tvorbu kompleksa nedostupno ono olovo koje je inkorporirano u koštane kristale hidroksiapatita.

Razumijevanju djelovanja EDTA na eliminaciju olova iz organizma mnogo su pridonijela istraživanja kinetike tih procesa, koja su *Castellino* i *Aloj* objavili 1965. godine. Autori su, vršeći zanimljive pokuse kinetičke analize efekta EDTA na eliminaciju olova iz organizma štakora, našli postojanje dviju faza eliminacije radioaktivnog olova iz organizma, koje su nazvali fazom brze i spore eliminacije. EDTA mobilizira olovo iz svih tkiva, ali je djelovanje zavisno od načina na koji je olovo vezano u stanicama tkiva. Brzo su eliminirani oni olovni ioni koji su slabo vezani na stanice, dok su oni ioni koji su bili vezani na endocelularne strukturne elemente bili slabije dostupni tvorbi kompleksa s EDTA. Zaključak izveden iz tih pokusa tumači to nemogućnošću EDTA da penetriira u stanice iz ekstravaskularnog prostora gdje se nalazi. Efekt koji EDTA ima na one olovne ione koji su dostupni brzom eliminaciji, međutim, indirektno utječe i na endocelularno vezane olovne ione. Mehanizam toga efekta tumači se time što EDTA snizuje koncentraciju olovnih iona izvan stanica, a to konsekutivno uvjetuje izlazak endocelularno vezanih iona. Taj se efekt, međutim, nije opazio u koštanom tkivu: u tih struktura nije opažena mobilizacija olova koja bi bila izazvana tim indirektnim efektom EDTA (60).

Efikasnost EDTA i penicilamina u terapiji saturnizma čini danas ta dva liganda suverenim sredstvima u terapiji saturnizma među svim ispitivanim kompleksirajućim agensima. Po eksperimentalnoj i kliničkoj evidenciji prednost ipak pripada penicilaminu, osobito u dugotrajnoj primjeni toga spoja. Danas je taj spoj jedino sredstvo za uspješnu primjenu oralnim načinom aplikacije.

Nalazima o relativnoj netoksičnosti penicilamina suprotstavlja se, međutim, mišljenje *Mossera* i *Bessmana* (1960) koji navode kako oralna primjena penicilamina nema prednosti pred intravenoznom primjenom EDTA. Autori su, međutim, zasnovali svoj sud na samo dva slučaja saturnizma u djece; to je mišljenje, osim što je statistički neuvjerljivo bilo zasnovano i na usporedbi djelovanja tih spojeva doziranih na bazi molekularne težine, koji je način uspoređivanja sasvim neadekvatan po mišljenju *Selander* (51). Nalaz *Mossera* i *Bessmana* (61) nije bio potvrđen niti jednim kasnijim radom. Nalaze, također, ne potvrđuju studiozna istraživanja *Moncrieffa* i suradnika (1964) koja su zasnovana na liječenju 20 slučajeva saturnizma u djece (64). Ti su autori, doduše, dali pred-

nost intravenoznoj primjeni EDTA pri teškim slučajevima saturnizma u djece, kada je potrebna hitna terapijska intervencija i kada se zahtijeva maksimalni efekt mobilizacije. *Selander* smatra da je i u takvim slučajevima ipak bolje primijeniti penicilamin parenteralnim načinom aplikacije zbog manje opasnosti od toksičkih komplikacija za vrijeme terapije (56).

Penicilamin je također, pouzdano sredstvo i za određivanje stupnja izloženosti olovu u onim slučajevima gdje ne postoje izraženi simptomi bolesti. Taj mobilizacijski test sastoji se u mjerenju sadržaja olova u urinu prije i nakon oralne primjene penicilamina u dozi od 0,45 g. Ta metoda, koju je opisao *Ohlsson* 1963, sasvim je specifična i znatno je pouzdanija od drugih metoda za određivanje umjerene ekspozicije (65).

Efikasnost oralne primjene penicilamina potvrdili su i studiozni radovi *Goldberga* i suradnika koji su 1963. istraživali utjecaj spoja u liječenju olovom otrovanih radnika u Škotskoj (50). Autori su pokazali da je oralna doza od 30 mg penicilamina dnevno dovoljna za postizanje značajne ekskrecije olova u svih otrovanih bolesnika, iako su najbolji rezultati postignuti primjenom dnevne doze od 900–1500 mg penicilamina. Pad razine olova u krvi bio je udružen sa značajnim padom koproporfirina i delta-amino-levulinske kiseline u urinu. Najzanimljiviji podatak dobiven tim istraživanjima je nalaz da je kontinuirana primjena penicilamina uspijevala mobilizirati olovo i nakon što su koproporfin i delta-amino-levulinska kiselina već sniženi na normalne vrijednosti. To dokazuje da penicilamin ima sposobnost mobilizacije i onoga olova koje je teže dostupno reakciji, zbog lokalizacije na onim strukturama u organizmu gdje dominiraju procesi spore eliminacije.

Noviji nalazi *Selandera*, *Craméra* i *Hallberga* u potpunosti potvrđuju *Goldbergove* rezultate. U 15 liječenih slučajeva saturnizma autori su našli regresiju kliničke slike bolesti i normalizaciju laboratorijskih nalaza, bez toksičkih pojava u toku terapije. Autori zaključuju da je penicilamin primijenjen oralnim putem adekvatniji način od intravenozne primjene EDTA, osobito u pedijatriji (66).

Izostanak toksičkog djelovanja penicilamina opažen je i u izuzetno dugotrajnoj primjeni spoja. *Fellers* i *Shahidi* našli su, doduše, u jednom slučaju terapije penicilaminom nefrotoksični sindrom u 16-godišnjeg dječaka, koji je bio liječen 9 mjeseci dnevnom dozom od 2 g penicilamina. Svi su, međutim, simptomi – uključujući i proteinuriju – nestali neposredno nakon prestanka terapije (67). *Goldberg* je, također, izvijestio o mogućnosti nefrotoksičkog djelovanja penicilamina nakon dnevne doze od 600 mg pri četirimjesečnoj terapiji, ali je taj nalaz opažen tek u jednom od devet liječenih slučajeva (50). *Goldberg* ipak smatra da bi terapija penicilaminom trebala trajati najviše četiri tjedna, a da bi za vrijeme terapije trebale biti vršene kontrole urina zbog eventualne albuminurije.

Sposobnost eliminacije teže dostupnog olova još uvijek čini primjenu EDTA zanimljivom, osobito u određenim slučajevima saturnizma. Či-

njenica da su patološke promjene organizma, a posebno centralnog nervnog sistema i muskulature, čest nalaz u teškim slučajevima saturnizma potakla je *Aronsona* i *Hammonda* na istraživanje korelacije između primjene EDTA i količine olova u mišićnom i moždanom tkivu. Rezultati tih istraživanja pokazuju da EDTA ima sličan efekt na eliminaciju olova iz bubrega i muskulature ako je primijenjena u visokim dozama (68). Polagana infuzija EDTA u prednosti je pred jednokratnom injekcijom spoja u jednakoj dozi na mobilizaciju olova iz bubrega, jetre i kosti. Mobilizacija olova iz mozga više zavisi od visoke koncentracije EDTA nego od trajanja terapije. To je dokazano pokusima u kojima je jednokratna injekcija 1,07 mM/kg bila isto tako efikasna kao i 6-satna infuzija jednake doze EDTA. Brza intravenozna administracija EDTA rezultira višesatnom egzistencijom spoja u plazmi, koja svojom molarnom koncentracijom znatno nadmašuje koncentraciju olova u mišićnom tkivu, pa je eliminacija olova iz muskulature slična onoj koja je dobivena iz moždanog tkiva (68).

Pitanje potrebe brze primjene kompleksirajućeg agensa, nakon ekspozicije olovu ili nakon primjene olova u eksperimentu, bilo je razmatrano u pokusima *Catscha* 1962. Autor je uspoređivao efikasnost rane i kasne primjene EDTA nakon ekspozicije olovu i rezultati su pokazali da je rana primjena EDTA rezultirala znatno bržom urinarnom eliminacijom nego što je to bio slučaj s kasnom primjenom, ali sveukupna eliminacija olova iz tijela nije time bila povećana (69).

Pri primjeni EDTA u humanoj toksikologiji treba, međutim, imati na umu da se EDTA znatno polaganije izlučuje iz organizma čovjeka nego iz organizma štakora. Shodno tome, infuzija određene količine EDTA rezultira u čovjeka višom koncentracijom u tijelu nego što je to slučaj u štakora (64).

Među kompleksirajućim agensima primjenjivanim s uspjehom u terapiji saturnizma, radovi ruskih autora spominju uspješnu primjenu Pentacina (diethyltriaminopentaacetokalcij). Izvještaji o uspješnoj primjeni toga spoja u liječenju saturnizma u ljudi pokazuju da primijenjeni agens (Ca-DTPA) nije izazivao nikakvih toksičkih pojava za vrijeme terapije i da je nakon primjene Pentacina u svih liječenih bolesnika značajno povećana ekskrecija olova, uz regresiju kliničkih simptoma bolesti (70).

*Catsch* je 1962. istraživao komparativnu efikasnost nekoliko različitih kelatogenih agensa u eliminaciji olova iz organizma štakora. Od testiranih spojeva najbolji je efekt postignut primjenom BADSS (2:2, bis dikarboksimetilaminodietil sulfid) i MEIDA (2-merkaptotetilimino-octena kiselina). Ti su spojevi bili efikasniji u eliminaciji olova iz organizma štakora nego što je to bio slučaj s primjenom EDTA i DTPA, kao i hidrosolubilnih derivata dimerkaptopropanola (69).

Isti je autor uspoređivao efikasnost dvaju kompleksirajućih agensa koji nisu bili ranije primjenjivani u eliminaciji olova iz organizma. Pokusi su bili vršeni primjenom radioaktivnog olova a kelatogeni agensi čija se komparativna efikasnost ispitala bili su MEIDA (2-merkopto-

etiliminoacetat) i MCADA (2-merkaptocikloheksamindiacetat). Pokusi su vršeni na štakorima a akutna LD<sub>50</sub> doza određena je na miševima (71). Rezultati istraživanja pokazali su da efikasnost tih spojeva nije dovoljna da bi se mogli s uspjehom primjenjivati u terapiji saturnizma – iako ih tiolne grupe, koje ti spojevi sadrže, čine efikasnijim agensima od DTPA, o kojem spoju postoje izvještaji da je bio s uspjehom primjenjivan u terapiji saturnizma (70, 72).

#### Literatura

1. *West T. S.*: Complexometry with EDTA and Related Reagents, BDH Chemicals Ltd. Poole, 1969.
2. *Foreman H.*: Use of Chelating Agents in Treatment of Metal Poisoning, Fed. Proc. Pt. 2, (1961) 191.
3. *Miller L. H.*: EDTA Therapy in Persons with Excessive Lead Absorption from Industrial Exposure, Ind. Med. Surg., 28 (1959) 144.
4. *Bessman, S. P., Ried H., Rubin M.*: Treatment of Lead Encephalopathy with Calcium Disodium Versenate, Med. Ann. Dist. Columbia, 21 (1952) 312.
5. *Holm L. U., Rhode E. A., Wheat J. D.*: Treatment of Acute Lead Poisoning in Calves with Calcium Disodium Ethylenediaminetetraacetate, J. Am. Vet. Med. Assoc., 123 (1953) 528.
6. *Lewis E. F., Meikle J. C.*: The Treatment of Acute Lead Poisoning in Cattle with Calcium Versenate, Vet. Record, 68 (1956) 98.
7. *Lewis E. F., Meikle J. C.*: Notes of the Use of Calcium Disodium Versenate in Heavy Metal Poisoning of Livestock, Brit. Vet. J., 114 (1958) 69.
8. *Bessman S. P., Doorenbos N. J.*: Chelation, Ann. Int. Med., 47 (1957) 1036.
9. *Leckie W. J. H., Tompsett S. L.*: The Diagnostic and Therapeutic Use of Edathamil Calcium Disodium (EDTA) Versene in Excessive Inorganic Lead Absorption, Quart. J. Med., 97 (1958) 63.
10. *Saita G., Moreo L.*: Hematological Findings, Porphyrin Metabolism Plasma Iron and Iron Binding Capacity in Lead Poisoning During Therapy with Calcium Versenate, Med. lavoro, 48 (1957) 130.
11. *Foreman H., Hardy H. L., Shipman T. L., Belknap E. L.*: Use of Calcium Ethylene diaminetetraacetate in Cases of Lead Intoxication, Arch. Ind. Hyg. Occ. Med., 7 (1953) 148.
12. *Markus A. G., Spencer A. G.*: Treatment of Chronic Lead Poisoning with Calcium, Disodium Versenate, Brit. Med. J., 2 (1955) 883.
13. *Gilsanz U., Palacios J. M., Gilsanz-Rico G.*: Treatment of Chronic Lead Poisoning with Calcium Ethylenediaminetetraacetate (Ca-EDTA), Riv. clin. Esp., 57 (1955) 224.
14. *Belknap E. L., Perry M. C.*: Treatment of Inorganic Lead Poisoning with Edathamil Calcium-Disodium, Arch. Ind. Hyg. Occ. Med., 10 (1954) 530.
15. *Whitaker J. A., Austin W., Nelson J. D.*: Versenate Diagnostic Test for Lead Poisoning, Pediatrics, 29 (1962) 384.
16. *Emmerson B. T., Thiele B. R.*: Calcium Versenate in the Diagnosis of Chronic Lead Nephropathy, Med. J. Australia, 1 (1960) 243.
17. *Albahary C., Truhaut R., Boudene C.*: The Diagnosis of Lead Poisoning by the Test of Analyzing the Urine for Lead after Administration of Calcium Di-Sodium Versenate, Arch. maladies profess., 19 (1958) 121.

18. *Zambrano A., Rossi L., Mantovano S.*: Calcium Disodium Versenate in the Diagnosis of Occupational Lead Poisoning *Folia med.*, 38 (1955) 1248.
19. *Petrović L. J., Stanković M., Savićević M., Poleti D.*: Aerosol Inhalation of Ca Na<sub>2</sub>EDTA (Mosatil) by Workers Constantly Exposed to Lead Poisoning, *Brit. J. Ind. Med.*, 17 (1960) 201.
20. *Kneller L. A., Uhl H. S., Brem J.*: Successful Calcium Disodium Ethylenediaminetetraacetate in the Treatment of Hypercalcemia: Report of Two Cases with Autopsy Findings, *New England J. Med.*, 252 (1955) 338.
21. *Brugsch H. G.*: Fatal Nephropathy During Edatamil Therapy in Lead Poisoning, *A. M. A. Arch. Ind. Health*, 20 (1959) 285.
22. *Moeschlin S.*: The Therapy of Lead Poisoning with an Account of the Danger of Fatal Toxic Nephrosis through Ca-EDTA (Calcium Versenate), *Schweiz. med. Wschr.*, 87 (1957) 1091.
23. *Meyers J., van Dommelen C. K. U.*: Calcium Versenate in Lead Poisoning, *Med. Tijdschr. Geneesk.*, 101 (1957) 1252.
24. *Hardy H. L.*: Clinical Experience with the Use of Calcium Disodium Ethylenediaminetetraacetate in the Therapy of Lead Poisoning, *Fed. Proc.* 1961. Pt. 2., 199.
25. *Šarić M., Beritić T., Mimica M.*: Slučaj teške olovne encefalopatije izliječen kompleksomom, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 107.
26. *Majić-Prpić D., Šarić M., Beritić T., Keršanc A.*: Primjena manjih terapijskih doza kompleksona EDTA kod otrovanja olovom, *Arh. hig. rada*, 16 (1965) 125.
27. *Teisinger J., Srbova J.*: The Therapy of Chronic Lead Poisoning by Calcium Disodium Ethylenediamine Tetraacetate, *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 14 (1956) 579.
28. *Srbova J., Teisinger J.*: The Absorption of Ca Na<sub>2</sub>EDTA Administered by Mouth in the Therapy of Lead Poisoning, *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 15 (1957) 572.
29. *Shiels D. O., Thomas D. L. G., Kearley E.*: Treatment of Lead Poisoning by Edathamil Calcium Disodium, *Arch. Ind. Health*, 13 (1956) 489.
30. *Pagnotto L. D., Elkins H. B., Bayka I.*: Oral Administration of Edathamil Calcium Disodium (Calcium Disodium Versenate), *A. M. A. Arch. Ind. Health*, 17 (1958) 29.
31. *Smith H. D.*: Lead Poisoning in Children and its Therapy with EDTA, *Ind. Med. Surg.*, 28 (1959) 148.
32. *Aronson A. L., Hammond P. B., Strafuss A. C.*: Studies with Calcium Ethylenediaminetetraacetate in Calves; Toxicity and Use in Bovine Lead Poisoning, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 12 (1968) 337.
33. *Dudley H. R., Ritchie A. C., Schilling A., Baker W. H.*: Pathologic Changes Associated with the Use of Sodium Ethylenediaminetetraacetate in the Treatment of Hypercalcemia, *New Engl. J. Med.*, 252 (1955) 331.
34. *Reuber M. D., Bradley J. E.*: Acute Versenate Nephrosis *J. Am. Med. Assoc.*, 174 (1960) 263.
35. *Foreman H., Finnegan C., Lushbaugh C. C.*: Nephrotoxic Hazard from Uncontrolled Edathamil Calcium-Disodium Therapy, *J. Am. Med. Assoc.*, 160 (1956) 1042.
36. *Reuber M. D., Schmieler G. C.*: Edetate Kidney Lesions in Rats, *Arch. Environ. Health*, 5 (1962) 430.
37. *Reuber M. D.*: Accentuation of Ca Edetate Nephrosis by Cortisone, *Arch. Pathol.*, 76 (1963) 382.
38. *Williams J. D., Matthews G. A., Judd A. W.*: Oral Calcium Versenate (EDTA) in Treatment of Lead Poisoning, *Brit. J. Ind. Med.*, 19 (1962) 211.
39. *Shrand H.*: Treatment of Lead Poisoning with Intramuscular Edathamil Calcium Disodium, *Lancet*, 1 (1961) 310.
40. *Greenard J.*: Lead Encephalopathy in Children. Intravenous Use of Urea in its Management, *New Engl. J. Med.*, 264 (1961) 1027.

41. *Mehbod H.*: Treatment of Lead Intoxication Combined use of Peritoneal Dialysis and Edetate Calcium Disodium, *JAMA*, 201 (1967) 972.
42. *Andrews B. F.*: Calcium Disodium Edathamil Therapy of Lead Intoxication, *Arch. Environmental Health*, 3 (1961) 563.
43. *Aronson A. L., Hammond P. B.*: Effect of Two Chelating Agents on the Distribution and Excretion of Lead, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 146 (1964) 241.
44. *Saita G.*: Treatment of Lead Poisoning, *Med. lavoro*, 48 (1957) 307.
45. *Giannattasio R. C., Pirozzi M. J., Bedo A. U., Jennings K. G.*: BAL Therapy in Chronic Lead Poisoning, *Pediatrics*, 10 (1952) 603.
46. *Catsch A.*: Der Einfluss von Chelat bildner auf Das Verhalten von Blei im Organismus, *Arzneim, Forsch.*, 12 (1962) 924.
47. *Chisolm J., Harrison H. E.*: The Exposure of Children to Lead, *Pediatrics*, 18 (1956) 943.
48. *Boulding J. E., Baker R. A.*: The Treatment of Metal Poisoning with Penicillamine, *Lancet*, 2 (1957) 985.
49. *Walshe J. M.*: Penicillamine a new oral therapy for Wilson's disease, *Am. J. Med.*, 21 (1956) 487.
50. *Goldberg A., Smith J. A., Lochhead A. C.*: Treatment of Lead Poisoning with Oral Penicillamine, *Brit. Med. J.*, 1 (1963) 1270.
51. *Wyllie J., Petermann H., Petermann E.*: Effect of Penicillamine in Promoting Lead Excretion, *Can. Med. Ass. J.*, 88 (1963) 1155.
52. *Harris C. E. C.*: A Comparison of Intravenous Calcium Disodium Versenate and Oral Penicillamine in Promoting Elimination of Lead, *Can. Med. Ass. J.*, 79 (1958) 664.
53. *Goldberg A., Ashenbruckner H., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.*: Studies on the Biosynthesis of Heme in Vitro by avian Erythrocytes, *Blood*, 11 (1956) 821.
54. *Peters H. A., Woods S., Eichman P. L., Reese H. H.*: Treatment of Acute Porphyrria with the Chelating Agents: A Record of 21 Cases, *Ann. Inter. Med.*, 47 (1957) 889.
55. *Walshe J. M.*: Toxic Reactions to Penicillamine in Patients with Wilson's Disease, *The Postgrad. Med. J. Supp.*, v. 44 (1968) 6.
56. *Selander S.*: Treatment of Lead Poisoning: A Comparison between the Effects of Sodium Calcium Edetate and Penicillamine Administered Orally and Intravenously, *Brit. J. Industr. Med.*, 24 (1967) 272.
57. *Ohlsson W. T. L.*: Penicillamine as a Lead Chelating Substance in Man, *Brit. Med. J.*, i (1962) 1454.
58. *Cramér K., Selander S.*: Detection of Industrial Lead Poisoning, *Lancet*, 1 (1966) 544.
59. *Caccuri S., Pecora L.*: *Minerva Medica (Parte Sci)*, 56 (1965) 4543.
60. *Castellino N., Aloj S.*: Effects of Calcium Sodium Ethylene Diamine Tetra-Acetate on the Kinetics of Distribution and Excretion of Lead in the Rat, *Brit. J. Industr. Med.*, 22 (1965) 172.
61. *Mosser R. S., Bessman S. P.*: Lead Excretion Following oral Dipenicillamine with a Method for Comparing the Relative Effectiveness of Chelating Agents on the Excretion of Lead, *Bull. Sch. Med. Univ. Maryland*, 45 (1960) 47.
62. *Ambanelli U., Salvi G.*: Comparison of Beta Mercaptoethylamine and the Disodium Salt of Calcium Ethylenediaminetetraacetate in Tetraethyl Lead Poisoning, *Folia Med.*, 40 (1957) 350.
63. *Salvini M., Scudier U.*: Treatment of Tetraethyl Lead Poisoning by Intravenous Injections of Disodium Calcium Ethylenediaminetetraacetate, *Med. lavoro*, 46 (1955) 526.
64. *Moncrieff A. A., Koumides O. P., Clayton B. E., Patrick A. D., Renwick A. G. C., Roberts G. E.*: Lead Poisoning in Children, *Arch. Dis. Childh.*, 39 (1964) 1.



65. *Ohlsson U. T. L.*: Detection of Exposure to Lead by a Mobilization Test with Peroral Penicillamine, *Occ. Health Rev. (Ottawa)*, 15 (1963) 14.
66. *Selander S., Cramér K., Hallberg L.*: Studies in Lead Poisoning, *Brit. J. Indust. Med.* 23 (1966) 282.
67. *Fellers F. X., Shahidi N. T.*: The Nephrotic Syndrome Induced by Penicillamine Therapy, *Amer. J. Dis. Child.*, 98 (1959) 669.
68. *Aronson A. L., Hammond P. B.*: Effect of Two Chelating Agents on the Distribution and Excretion of Lead, *J. Pharmacol. Exp. Toxicol.*, 146 (1964) 241.
69. *Catsch A.*: The Effect of Chelating Agents on the Behaviour of Lead in the Body, *Arzneimittel Forsch.*, 12 (1962) 924.
70. *Jampolskaja B. A., Dašaš A.*: Puti vivedenija svinca u bolnih s hroničskoj intoksikacij svincom pod vlijanjem kompleksoterapii pentacinom (Ca Na<sub>2</sub> DTPU), *Gigiena Truda i Profes. Zabol.*, 3 (1968) 54.
71. *Catsch A.*: Experimenteller Beitrag zur Frage der Bleidekorporation durch Chelatbildner, *Arzneim. Forsch.*, 17 (1967) 493.
72. *Brugsch H. G., Colombo N. J., Pagnotto L. D.*: Chelation by Calcium Trisodium Pentetate (DTPA) in Workers Exposed to Lead, *New Engl. J. Med.*, 272 (1965) 993.

#### Summary

#### CHELATING AGENTS IN THE THERAPY OF PLUMBISM

The application and mode of action of chelating agents in lead intoxication are dealt with particular reference to the comparative studies of the effect of BAL, EDTA and penicillamine. Data from literature are presented indicating that in the treatment of plumbism penicillamine is the most efficient among chelating agents.

*Institute for Medical Research  
and Occupational Health, Zagreb*

*Received for publication April 27, 1970*