

## PRIMJENA MANJIH TERAPIJSKIH DOZA KOMPLEKSONA EDTA KOD OTROVANJA OLOVOM

DANICA PRPIĆ-MAJIĆ, M. ŠARIĆ, T. BERITIĆ i  
ANTONIJA KERŠANC

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb*

*(Primljeno 20. IV 1965)*

Ispitana je primjena manjih terapijskih doza kompleksona EDTA kod 17 bolesnika otrovanih olovom. Dnevna doza apliciranog lijeka iznosila je u grupi od 10 bolesnika 2,4 g, a kod ostalih od 0,2 do 2,4 g. Laboratorijski nalazi pokazuju da nema značajnijih razlika među grupama u odnosu na izlučivanje olova urinom i koncentracije olova u krvi, ali sa stajališta nekih kliničkih simptoma otrovanja, doze od 2,4 g pokazale su se povoljnije. U toku terapije nisu primijećene nikakve toksične popratne pojave.

Otrovanje olovom se već duže vrijeme uspješno liječi kompleksonima. U traženju vlastitih iskustava iznijeli smo u svoje vrijeme rezultate o učinku različitih – pretežno većih – doza kompleksona EDTA na kliničke i laboratorijske znakove otrovanja olovom (1). Pri tom je bilo dragocjeno saznanje o odsustvu bilo kakvih toksičnih popratnih nuspojava u toku terapije čak i kod primjene visokih doza. Ali, budući da je pokusima sa  $C^{14}$  utvrđeno da se samo relativno mali dio EDTA koristi za keliranje, dok se ostatak izlučuje neupotrijebljen (2, 3), prevladavaju danas tendencije k manjim terapijskim dozama (4–8). U ovom saopćenju iznosimo rezultate koji se odnose na primjenu manjih doza EDTA – od 2,4 g na dan pa niže – do samo 0,2 g na dan.

### NAČIN LIJEČENJA I LABORATORIJSKE PRETRAGE

Primijenjen je  $Na_2CA$  EDTA (Mosatil forte – Bayer), a promatrano je ukupno 17 bolesnika. Među njima je bilo jedno dijete od 5 godina, dok su ostali bolesnici bili u dobi od 21 do 67 godina. Po spolu je bilo više muškaraca (12) nego žena (5). U odraslih je osoba u 6 slučajeva

izvor otrovanja bio profesionalnog karaktera, dok su se ostali bolesnici otrovali ingestijom zbog upotrebe zemljanog posuda gledeisanog olovnom gledi. Način otrovanja kod djeteta nije utvrđen. Po tipu, u 15 slučajeva radilo se o gastrointestinalnom, a u 2 o miješanom obliku saturnizma.

Lijek je apliciran u infuziji 5% glukoze. Grupa od 10 bolesnika primala je dozu od 2.4 g kompleksona na dan, dok su se u ostalih 6 odraslih bolesnika dnevne doze kretale od 0.6 do 2.4 g. Bolesno dijete primilo je dozu od svega 0.2 g na dan. Dnevna doza je dijeljena na jutarnju i popodnevnu, osim u bolesnika B. A. (dijete), kojemu je lijek davan jednokratno. Kod većine bolesnika (13 slučajeva) primijenjene su ukupno dvije kure s razmakom od 4 do 7 dana, a svaka kura je trajala 3 dana. Izuzetak je bolesnik (G. J.) kod koga je druga kura trajala 4 dana. U ostalih bolesnika terapija se svela na samo jednu kuru, dok su kod dva bolesnika aplicirane tri kure.

Prije primjene kompleksona, u svim su slučajevima, osim kod jednog (bolesnik L. F.), određeni u nekoliko navrata bazofilno punktirani eritrociti (BpE) Hamelovom metodom (9), koproporfirini u mokraći modificiranom Fisherovom metodom (10), olovo u krvi i olovo u mokraći modificiranom ditizonskom metodom (11). Pored toga, u svih bolesnika ispitano je i funkcionalno stanje bubrega uobičajenim bubrenim testovima (pokus koncentracije, pokus fenolskim crvenilom i urea-klirens pokus).

U toku terapije praćeno je izlučivanje olova u mokraći, zatim promjene koncentracije olova u krvi, broja BpE i količine koproporfirina u mokraći.

#### REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati su prikazani u tablici 1, 2, 3 i 4 odvojeno za grupu bolesnika koji su primali 2.4 g  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA na dan (grupa I) i odvojeno za ostale bolesnike, koji su primali manje količine lijeka: od 0.2 do 2.4 g  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA na dan (grupa II).

Svi su bolesnici podnosili lijek vrlo dobro. Ni u jednom slučaju nisu opažene nikakve štetne popratne pojave. Komplekson u količini od 2.4 g na dan ubrzo je stišavao kolike. Takav efekt nije, međutim, zabilježen kod svih onih bolesnika koji su primali manje doze (0.6 i 1.2 g  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA na dan). Zbog toga je u nekim slučajevima (bolesnik M. D. i G. D.) bilo potrebno već u toku prve kure povećati dnevnu dozu lijeka. Iz istih je razloga kod trojice bolesnika (L. F., G. J. i G. D.) povećana u drugoj kuri dnevna doza na 2.4 g kompleksona.

Iz laboratorijskih nalaza prikazanih u tablicama očituje se općenito povoljan utjecaj primijenene terapije kompleksonom na povećano izlučivanje olova urinom (tablica 1) i smanjenje olova u krvi (tablica 2), pad bazofilno punktiranih eritrocita (tablica 3) i koproporfirina u urinu (tablica 4).

U bolesnika B. M. i B. A. (tablica 1), koji su primili samo jednu kuru lijeka, količine su izlučenog olova nakon aplicirane kure dvadeset puta veće od prethodno određenih. U ostalih bolesnika iz grupe I, koji su primili ukupno dvije kure, izlučivanje olova iza prve kure povećano je 13-66 puta, a iza druge kure od 8 do 78 puta. U bolesnika iz grupe II povećano je izlučivanje olova iza prve kure 3-36 puta prema onom prije terapije, a iza druge kure od 8 do 65 puta. Kod bolesnika M. D. i G. J., koji su primili i treću kuru, izlučivanje olova je povećano iza te kure 13-18 puta. U bolesnika L. F. nije učinak prve kure na izlučivanje olova izračunan, budući da se zbog kliničkog stanja moralo pristupiti terapiji neposredno po primitku bolesnika na liječenje.

Iz prikazanih rezultata se dalje vidi da su kod ovih bolesnika, kao i pri ranijim istraživanjima uz primjenu većih doza (1) najviše vrijednosti olova u urinu zabilježene, gotovo u pravilu, odmah nakon prve doze lijekova. To vrijedi i za slučajeve kad je lijek apliciran u sasvim maloj količini, kao što je 0.2 g na dan (bolesnik B. A.), kao i za doze od 1.2 g kompleksona na dan.

Nivo olova u krvi (tablica 2) pokazuje tendenciju pada, iako to ne vrijedi za sve slučajeve. U nekih bolesnika dolazi nakon prve doze lijeka do povećanja olova u krvi (bolesnici H. A., J. H., Š. A.), a u nekih čak i nakon prve ili neposredno nakon druge kure kompleksona (M. M., B. S., S. B., Š. A., L. F., G. J., G. D.). Na taj način je i kod primjene lijeka u količini od 2.4 g (ili manje) na dan potvrđeno prethodno zapažanje - da pod utjecajem terapije dolazi do mobilizacije olova i njegova prelaženja iz depoa u cirkulaciju (12). Ipak je u svim slučajevima, osim kod trojice bolesnika (H. A., J. H. i G. D.), nakon druge kure lijeka došlo do normalizacije nivoa olova u krvi.

Kao i kod aplikacije većih doza kompleksona (1) praćenje broja BpE i koproporfirina u urinu (tablica 3 i 4) pokazalo se vrlo korisnim za ocjenu ne samo stepena otrovanja, već i učinka terapije. Nakon provedenog liječenja, bazofilno punktirani eritrociti su pokazivali izrazitu tendenciju pada. Koproporfirini u mokraći su se također redovito smanjivali; u nekim slučajevima (B. A. i Š. A.) pali su čak na vrlo niske vrijednosti, koje se praktički nisu mogle ni izmjeriti. Kod četvorice bolesnika (K. M., J. H., G. J. i G. D.) bio je pad koproporfirina relativno spor.

Ako se prema laboratorijskim nalazima među sobom usporede bolesnici svrstani u grupu I i II, vidi se da među njima nema znatnijih razlika. Statistička obrada također je pokazala da nema značajnijih razlika između te dvije grupe. Povoljan terapijski učinak dobiven je i s veoma malim količinama kompleksona. Izuzme li se bolesnik B. A. (dijete) i promatraju li se samo odrasli bolesnici, vidi se da se i dozama od 1,2 g na dan postiže promptno izlučivanje olova urinom, koje je u jednom slučaju dostiglo vrijednosti čak od 3.409  $\gamma$ , a to je 65 puta više od prethodno određene vrijednosti.

## ZAKLJUČAK

Upotrijebljene doze kompleksona  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA pokazale su zadovoljavajući terapijski efekt. U toku terapije nisu ni u prikazanoj grupi od 17 bolesnika – kao što je to bilo i s grupom kod koje su primijenjene veće dnevne i ukupne doze, i o kojoj je prije referirano – primijećene nikakve toksične popratne pojave. Sudeći prema laboratorijskim nalazima, nema statistički značajnih razlika u količini izlučivanja olova urinom i koncentracije olova u krvi između grupe bolesnika koja je na dan primala 2,4 g  $\text{CaNa}_2$  EDTA i onih koji su primali 1,2 g ili manje doze kompleksona. Manje dnevne doze, međutim, ne zadovoljavaju potpuno sa stajališta smirivanja kliničkih simptoma (kolika); čini se da su za tu svrhu doze od 2,4 g povoljnije.

## Literatura

1. Prpić-Majić, Danica, Šarić, M., Berić, T., Keršanc, Antonija: Arh. hig. rada, 13 (1962) 29.
2. Foreman, H., Vier, M., Magec, M.: J. Biol. Chem., 203 (1953) 1045.
3. Foreman, H., Trujilo, T. T.: Lab. Clin. Med., 43 (1954) 566.
4. Belknap, L. E.: J. Occup. Med., 3 (1961) 380.
5. Bell, R. F.: Industr. Med., 28 (1959) 153.
6. Leckie, W. J. H., Tompsett, S. L.: Quart. J. Med., 27 (1958) 65.
7. Foreman, H.: Federation Proc., 20 (1961) 191.
8. Kahn, H. A.: Gig. truda, 7 (1963), br. 8, 33.
9. Hamel, C.: Dtsch. Arch. klin. Med., 67 (1900) 357.
10. Schudel, L.: Leitfaden der Blutmorphologie, 2. dio, Thieme, Leipzig, 1938.
11. Weber, A. O., Voloder Kata, Vouk, V. B.: Arh. hig. rada, 3 (1952) 296.
12. Rieders, F., Dunnington, W. G., Brieger, H.: Ind. Med. Surg., 24 (1955) 195.

## Summary

## APPLICATION OF SMALL THERAPEUTIC DOSES OF THE COMPLEXING AGENT EDTA IN LEAD POISONING

Application of small therapeutic doses of  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA was examined in altogether 17 patients poisoned by lead. Daily doses of the complexing agent amounted to 2,5 g in 10 patients and varied from 0,2 to 2,4 g in other patients. Laboratory findings – elimination of lead in urine, blood lead level, the count of basophilic stippled cells, the concentration of coproporphyrin in urine – showed equally favourable therapeutic effects in both groups of patients. No statistically significant differences between the two groups were found. In the course of therapy no toxic side-effects were noticed. Smaller daily doses, however, were not quite satisfactory from the point of view of reducing clinical symptoms (abdominal pain), so that daily doses of 2,4 g  $\text{Na}_2\text{Ca}$  EDTA seemed to be the most efficient.

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

*Received for publication  
April 20, 1965*