Clinica del Lavoro « L. Devoto » dell'Università di Milano
Direttore: Prof. E. C. VIGLIANI

PROFILASSI E TERAPIA DELL'INTOSSICAZIONE DA PIOMBO CON FARMACI CHELANTI: RASSEGNA CRITICA

ALESSIO L. FARINA G.

Il trattamento delle intossicazioni da metalli pesanti viene oggi attuato con chelanti, farmaci capaci di legarsi stabilmente ai metalli tossici e di formare complessi solubili privi di tossicità che possono essere eliminati attraverso le normali vie di escrezione dell'organismo. Tali farmaci competono con gruppi ad attività chelante presenti nei sistemi biologici e consentono quindi di prevenire ed eventualmente di rendere reversibili i legami fra « chelanti biologici » e metalli tossici. Le principali proprietà richieste a questi medicamenti sono la capacità di legarsi stabilmente con i metalli pesanti mediante la formazione di un anello eterociclico, la solubilità in acqua e la buona tollerabilità (MELLOR, 1964; MOESHLIN, 1965; GLEASON, 1969; LEVINE, 1970).

Una delle più frequenti malattie professionali da metalli pesanti è ancor oggi l'intossicazione da piombo; in base a dati epidemiologici recentemente segnalati da CHISOLM (1971) essa risulta inoltre, in patologia extraprofessionale, fra le più comuni cause di encefalopatia nella popolazione infantile di alcune grandi città americane.

L'uso dei medicamenti chelanti trova largo impiego sia nella profilassi del saturnismo, sia nelle diverse fasi precliniche e cliniche dell'intossicazione (*). I farmaci attualmente utilizzabili nella terapia e nella prevenzione dell'intossicazione saturnina sono il dimercaprolo, la penicillamina ed il versenato di calcio.

Dimercaprolo (BAL; British Anti-Lewisite; 2,3-dimercapto-1-propanolo).

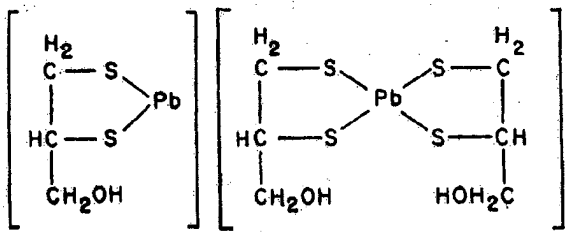
Il farmaco, introdotto in terapia quale antidoto dei vescicanti arsenicali usati come gas bellici durante la seconda guerra mondiale, rappresenta tuttora il medicamento di elezione nella terapia delle intossicazioni da mercurio, arsenico, oro. Largamente usato in passato nel trattamento dell'intossicazione saturnina, è stato parzialmente abbandonato in seguito alla utilizzazione di altri chelanti ad attività più specifica (HARVEY, 1965).

Il BAL è chimicamente un ditiolo i cui gruppi sulfidrilici competono con i gruppi sulfidrilici dei sistemi biologici nei confronti del metallo. La sostanza, oltre a proteggere i gruppi biologici suscettibili di subire una inattivazione ad opera del piombo, è in grado di riattivare sistemi enzimatici già inibiti (BARRON e KALNITSKY, 1947; BARRON e coll., 1947; STOCKEN e THOM-

(*) I termini « assorbimento di piombo » e « intossicazione da piombo » sono stati usati seguendo le definizioni proposte da BELKNAP (1949), ZIELHUIS (1961) e WALDRON (1971). Assorbimento: introduzione di piombo nell'organismo attraverso differenti vie, che può condizionare o meno una intossicazione; gli esami atti a svelare un assorbimento di piombo sono la piombemia e la piomburia. Intossicazione: può essere « preclinica » o clinica. La prima è presente quando il piombo assorbito determina, in assenza di segni clinici, alterazioni metaboliche, in particolare a carico della sintesi dell'eme, svelabili con la determinazione dei precursori dell'eme nelle urine e nei globuli rossi; l'intossicazione clinica si manifesta con sintomi soggettivi e segni obiettivi di malattia.

N40759

PSON, 1949; PETERS e coll., 1955). Il piombo può legarsi ad una o due molecole di BAL: in questo secondo caso il complesso che ne risulta è più stabile (fig. 1).



a) *b)*

Fig. 1 - Complesso chelato Pb-BAL.
a) il Pb è legato a 1 molecola di BAL
b) il Pb è legato a 2 molecole di BAL

Iniettato per via intramuscolare, il dimercaprolo compare in circolo entro la prima ora, raggiunge i massimi livelli ematici fra la seconda e la terza ora (PETERS e coll., 1947; SPRAY e coll., 1947) e viene totalmente escreto, in parte coniugato con acido glicuronico, fra la sesta e la ventiquattresima ora. Esso si distribuisce in tutti i tessuti dell'organismo, incluso il tessuto cerebrale, e raggiunge le massime concentrazioni nel fegato e nel rene (PETERS e coll., 1947); induce inoltre una rapida e transitoria riduzione delle concentrazioni di piombo a livello degli eritrociti (RYDER e coll., 1947).

Nel corso della terapia possono comparire molteplici effetti collaterali, in genere rapidamente reversibili: blefarospasmo, lacrimazione, parestesie, nausea, tachicardia, aumento della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica (STOCKEN e THOMPSON, 1949); la tollerabilità del farmaco può essere ridotta da una compromissione della funzionalità epatica poichè una larga quota di esso viene eliminata attraverso l'apparato epato-biliare (GINSBURG e WEATHERALL, 1948; ARONSON e HAMMOND, 1964).

Il dimercaprolo viene somministrato per via intramuscolare alle dosi singole di 2,5-5 mg/Kg di peso, a seconda della gravità dell'intossicazione. Il suo effetto farmacologico si esaurisce praticamente in 4 ore (STOCKEN e THOMPSON, 1949) e di conseguenza, soprattutto nella terapia d'attacco, sono necessarie somministrazioni ripetute nel corso della giornata. LEVINE (1970) propone il seguente schema terapeutico: una somministrazione ogni 4 ore nei primi quattro giorni di terapia, due somministrazioni nel corso del terzo giorno, una somministrazione quotidiana per almeno altri cinque giorni o fino a remissione della forma morbosa.

L'uso del BAL è stato recentemente riproposto nel trattamento dell'encefalopatia saturnina infantile, in associazione con versenato di calcio. Mentre la terapia con il solo versene può indurre durante le prime 48-72 ore un aggravamento della sintomatologia neurologica (CHISOLM, 1962 e 1968; SMITH, 1964) ed un ulteriore aumento della pressione del liquor (CHISOLM e HARRISON, 1957), tale associazione sembra ridurre significativamente sia la mortalità che le sequele della encefalopatia (COFFIN e coll., 1966; CHISOLM, 1968). Il BAL integra infatti l'attività terapeutica del versenato di calcio:

DUP050058703

supera la barriera emato-encefalica, penetra con facilità nei tessuti molli, viene escreto con la bile ed è pertanto capace di legare il piombo ancora presente nell'intestino impedendone l'assorbimento e, chelando direttamente il piombo eritrocitario, esplica una più rapida attività disintossicante.

Penicillamina (β-β-dimetil-cisteina)

Il farmaco, impiegato per la prima volta nel morbo di Wilson quale chelante del rame (WALSHE, 1956), rappresenta il presidio terapeutico di elezione in tale malattia (HARTLEY e WALSHE, 1963; STERNLIEB e SCHEIMBERG, 1964; STERNLIEB e WARNER, 1966; LANGE, 1967). Utilizzato nella terapia della intossicazione da oro (EYRING e ENGLEMEN, 1963), da mercurio (TEISINGER e SRBOVÀ, 1964) e della cistinuria (CRAWHALL e coll., 1964) ha trovato nei paesi anglosassoni larga applicazione anche nella terapia e nella profilassi della intossicazione saturnina (HARRIS, 1958; GOLDBERG e coll., 1963; SELANDER, 1967). La penicillamina è chimicamente una β-β-dimetil-cisteina che lega il metallo mediante atomi di S e di N (figura 2).

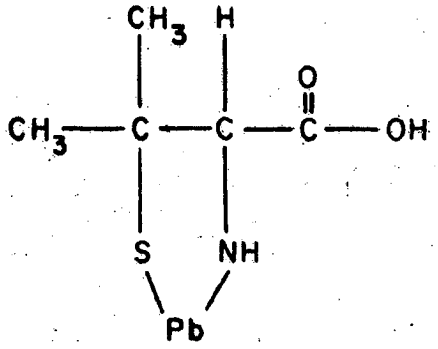


Fig. 2 - Complesso chelato Pb-penicillamina.

Il farmaco viene preparato per idrolisi dalla penicillina: in terapia viene usato il d-isomero poichè gli isomeri l e d-l possono provocare numerosi effetti collaterali e, in particolare, essi esercitano una azione inibente su enzimi piridossino-dipendenti, come la transaminasi glutammico-ossalacetica (WALSHE, 1960; PEROL e coll., 1962; TU e coll., 1963; JAFFE e coll., 1964).

La spiccata stabilità del gruppo SH, altamente resistente alla ossidazione in vivo, consente alla penicillamina di essere efficace per via orale.

La escrezione del complesso piombo-penicillamina avviene sostanzialmente attraverso l'emuntorio renale, mentre trascurabile è l'escrezione con le feci: l'aumentata eliminazione di piombo con le urine che si ottiene con la terapia per os è dovuta ad una mobilizzazione del metallo dai tessuti e non è conseguente ad un assorbimento di piombo presente nell'intestino sotto forma di chelato, verosimilmente perchè il farmaco viene in massima parte assorbito già a livello gastrico.

La somministrazione di penicillamina induce una rapida normalizzazione della biosintesi dell'eme inibita ad opera del piombo, documentata da una

DUP050058704

progressiva riduzione dei valori di acido delta-amino-levulinico e di coproporfirine nelle urine (GOLDBERG e coll., 1963; CACCURI e PECORA, 1965). A differenza del BAL il farmaco non rimuove direttamente il piombo dagli eritrociti in quantità significative (HAMMOND e ARONSON, 1960).

In corso di terapia con penicillamina sono stati descritti gravi effetti collaterali a carico del rene con manifestazioni di tipo nefrosico (FELLERS e SHAHIDI, 1959; ROSEMBERG e HAYSLETT, 1967; STEIN e SMYTHE, 1968) e sperimentalmente sono state evidenziate lesioni necrotiche tubulari (AGNOLETTO e coll., 1963). Altri effetti collaterali sono rappresentati da manifestazioni di tipo allergico caratterizzate da eritemi cutanei, epidermolisi bollosa (BEER e COOKE, 1967), leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi (STERNLIEB e SCHEINBERG, 1964). Soggetti sensibili alla penicillina possono presentare reazioni allergiche alla penicillamina per la affinità di struttura delle due molecole (ROSENBERG e HAYSLETT, 1967).

La terapia con penicillamina per via orale prevede un dosaggio medio di 1 g pro-die; dosi superiori sono da utilizzare solo in caso di particolare gravità (WYLLIE e coll., 1963; SELANDER e coll., 1966). Il dosaggio non dovrebbe superare 40 mg/Kg di peso al giorno (GIBBS e WALSCHE, 1966); con posologie superiori si rende necessario un apporto dietetico supplementare di piridoxina. Il farmaco deve essere somministrato almeno 1 ora prima dei pasti (CHISOLM, 1970).

Il trattamento per via venosa induce una maggiore eliminazione di piombo; tuttavia, poichè la terapia orale permette di conseguire risultati del tutto soddisfacenti, nella maggior parte dei casi tale via di somministrazione viene preferita per la sua facile attuabilità (SELANDER, 1967). Prima dell'inizio del trattamento è necessario escludere una eventuale sensibilità alla penicillina e, a scopo precauzionale, la prima dose somministrata non dovrebbe essere superiore a 250 mg; nel corso della terapia è inoltre opportuno effettuare periodici controlli della crasi ematica e delle orine (ROSENBERG e HAYSLETT, 1967). La penicillamina è stata anche utilmente impiegata per la profilassi del saturnismo in operai al lavoro. Secondo l'esperienza di SELANDER (1967) un ciclo di trattamento non dovrebbe essere protratto oltre le 4 settimane e gli operai dovrebbero essere contemporaneamente allontanati dal lavoro pericoloso; la dose di 600 mg al giorno, impiegata anche per periodi di 2-3 mesi, è stata tuttavia ben tollerata e ha indotto una marcata escrezione di piombo e una normalizzazione dei livelli urinari di acido delta-amino-levulinico e di coproporfirine (GOLDBERG e coll., 1963).

Il farmaco può essere infine utilmente impiegato a scopo diagnostico per svelare precocemente condizioni di abnorme assorbimento di piombo: a tal fine OHLSSON (1962) consiglia la somministrazione serale di una dose di 450 mg per os e la successiva determinazione della quantità di piombo escreta con le orine della notte.

Versenato di calcio (sale monocalcico-bisodico dell'acido etilendiamminotetracetico, versene, Ca Na_2 EDTA).

L'acido etilendiamminotetracetico è stato utilizzato per la prima volta nel 1935 nell'industria tessile quale decalcificante delle acque di lavaggio, grazie alla sua spiccata capacità di chelare gli ioni calcio. Introdotto in terapia come chelante in forma di sale sodico, a dosi elevate ha provocato gravi sindromi ipocalcemiche con tetania; al fine di eliminare tale rischio è stato

DUP050058705

in seguito preferito l'impiego del sale monocalcico bisodico (POPOVICI e coll., 1950; SPENCER e coll., 1952).

Il farmaco ha dimostrato una notevole attività chelante per il piombo ed è stato utilizzato per la prima volta nel trattamento della intossicazione saturnina da BESSMAN e RIED (1952) con brillanti risultati. Si è dimostrato inoltre efficace nella terapia delle intossicazioni da rame, ferro, manganese e vanadio e nel trattamento locale delle ulcere da cromo e degli eczemi da nickel. Esso induce anche una escrezione orinaria di plutonio, torio e uranio (DEICHMANN e GERARDE, 1969).

Il $CaNa_2$ EDTA agisce scambiando lo ione calcio della sua molecola con uno ione piombo che si lega quindi ad atomi di ossigeno e di azoto (SCHUBER e LINDENBAUM, 1960) con formazione di un chelato piuttosto stabile (fig. 3).

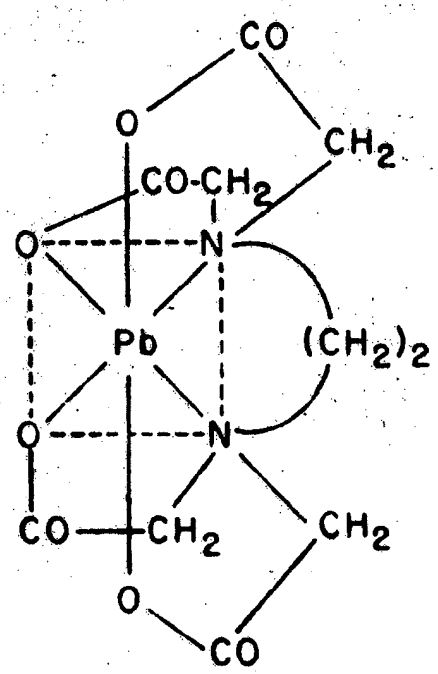


Fig. 3 - Complesso chelato Pb-EDTA.

Il farmaco non viene metabolizzato dall'organismo (FOREMAN e TRUJILLO, 1954) e per il 70 % viene escreto con le urine durante le prime 4 ore dalla infusione venosa.

Il versenato di calcio, somministrato per via parenterale, induce un notevole incremento nella escrezione urinaria di piombo. Studi sperimentali (ARONSON e HAMMOND, 1964; CASTELLINO e ALOJ, 1965) hanno dimostrato che contemporaneamente all'aumento della piomburia si verifica una riduzione nella eliminazione di piombo con le feci. Ricerche di TEISINGER e

DUP050058706

coll. (1958) condotte su organi isolati hanno d'altra parte evidenziato una riduzione della escrezione del piombo attraverso le vie biliari: il versenato di calcio chelerebbe il metallo presente nel fegato trasferendolo in circolo. Studi condotti in soggetti con intossicazione saturnina hanno invece messo in luce, oltre ad un incremento della piomburia, anche una aumentata eliminazione di piombo con la bile e con le feci (SAITA e MOREO, 1958).

Contrariamente al BAL il farmaco supera molto lentamente la barriera emato-encefalica e non rimuove il piombo dai globuli rossi (HAMMOND e ARONSON, 1960). TEISINGER e coll. (1958) e CASTELLINO e ALOJ (1965) affermano che il versenato di calcio chela soltanto il piombo extra-cellulare: la riduzione dei livelli plasmatici del piombo crea un gradiente cellule/plasma che si annulla lentamente e pertanto dopo i primi giorni di terapia con dosi elevate la piomburia si riduce notevolmente ed è necessario sospendere per qualche giorno la somministrazione del farmaco perchè si ristabilisca un equilibrio nella distribuzione del piombo fra cellule e plasma e si possa quindi riottenere una elevata escrezione del metallo (SAITA, 1956). Secondo HAMMOND e coll. (1967) il versene è capace di chelare rapidamente anche il piombo depositato nel tessuto osseo.

Nel corso della terapia con versenato di calcio sono stati segnalati effetti tossici a carico del rene: di frequente osservazione è il rilievo di albuminuria ed iperazotemia, che scompaiono in genere dopo la sospensione del farmaco (FOREMAN e coll., 1956; GRISLER e coll., 1969; CARDANI e FARINA, 1970); in patologia umana e sperimentale sono state descritte lesioni tubulari che possono esitare in una necrosi massiva (DUDLEY e coll., 1955; FOREMAN e coll., 1956; JOHNSON e SEVEN, 1960; ALTMAN e coll., 1962; FOREMAN, 1963; REUBER e LEE, 1966). In letteratura sono anche citati casi di coma uremico mortale in seguito a trattamento con dosi particolarmente elevate del farmaco (VOGT e COTTIER, 1957; MOESCHLIN, 1957; WEINIG e SCHWERD, 1959; REUBER e BRADLEY, 1960). Secondo CHENOWETH (1968), tuttavia, la frequenza di danni renali da versenato di calcio in patologia umana non è rilevante.

Effetti collaterali minori sono rappresentati da tromboflebite in sede di iniezione, reazioni febbrili, mioartralgie, cefalea, anoressia, nausea e vomito, pollachiuria, reazioni istamino-simili, dermatosi diffuse (CLARKE e coll., 1955; FOREMAN e coll., 1956; PERRY e SCHROEDER, 1957; SEVEN e JOHNSON, 1960; SCOTTI e GHEZZI, 1965; LEVINE, 1970). Nel corso di prolungati e ripetuti cicli terapeutici con versenato di calcio sono stati inoltre osservati stati carenziali di piridoxina (PERRY e SCHROEDER, 1957) correlati verosimilmente ad una deplezione di zinco (PERRY e PERRY, 1959), per cui può essere opportuno incrementare l'assorbimento enterico di questo metallo aumentandone la quota alimentare globale o somministrando per os zinco solfato in capsule (FARINA e coll., 1970).

Il farmaco può essere somministrato per via venosa, per via intramuscolare e per os.

Nel trattamento venoso la dose consigliata è di 15-25 mg/Kg di peso al dì, preferibilmente per infusione lenta; è generalmente controindicato superare la dose di 75 mg/Kg (FOREMAN, 1963).

È da rilevare che in corso di intossicazioni particolarmente gravi, soprattutto quando sia presente una encefalopatia, devono essere inizialmente uti-

DUP050058707

lizzati dosaggi elevati: infatti dosi inadeguate di chelante possono causare una mobilizzazione dai depositi di piombo ionizzato e pertanto tossico. Solo un eccesso di sostanza chelante in circolo è in grado di legare il piombo mobilizzato neutralizzandone la tossicità (CHISOLM, 1968).

La somministrazione di $CaNa_2EDTA$ per vena associata a dialisi peritoneale consente di ottenere una eliminazione di piombo con il liquido di dialisi di gran lunga superiore a quella urinaria (SMITH e coll., 1965); MEHBOD (1967) consiglia l'impiego di tale metodologia in casi di grave intossicazione, quando si sospetti che il versene in alte dosi possa risultare tossico, e quando esista una nefropatia saturnina in stadio avanzato.

Mentre la casistica di soggetti con intossicazione saturnina trattati con versenato di calcio per via venosa è ormai vastissima e l'efficacia di tale trattamento è stata chiaramente dimostrata, l'esperienza con l'uso del chelante per via intramuscolare è ancora modesta. Il numero dei pazienti finora trattati è piuttosto limitato (FOREMAN e TRUJILLO, 1954; GRAOVAC-LEPOSAVIC e coll., 1968; ALBAHARY, 1968; NESTORESCU e coll., 1969) e solo del tutto recentemente l'impiego del farmaco è stato esteso a più larghi gruppi di soggetti (GRISLER e coll., 1969; SACHS e coll., 1970). Dagli studi condotti risulta che il versene per via intramuscolare è ben tollerato localmente ed in senso generale e che gli effetti collaterali sono assai scarsi e di modesta entità.

Le dosi consigliate sono di 100-600 mg al giorno; la posologia varia in relazione con il grado dell'assorbimento di piombo o con la gravità dell'intossicazione (CARDANI e FARINA, 1970; PISANI e coll., 1970). La somministrazione intramuscolare induce un buon effetto piomburico: GRISLER e coll. (1969) hanno utilizzato dosi di 100 mg/die nel trattamento di 5 operai ricoverati per intossicazione saturnina ed hanno rilevato durante i primi tre giorni di terapia una escrezione totale media di piombo urinario di 4,23 mg. Gli stessi Autori hanno somministrato inoltre 1000 mg/die di versene per vena a 6 soggetti che presentavano segni laboratoristici di intossicazione saturnina analoghi a quelli riscontrati nel gruppo precedente ed hanno osservato durante i primi tre giorni una eliminazione totale media di piombo con le urine di mg 12,6. Pertanto dosi dieci volte superiori somministrate per vena hanno indotto una piomburia di 2,7 volte superiore a quella ottenuta con trattamento intramuscolare. È evidente quindi che la terapia per via intramuscolare consente di attuare con efficacia trattamenti ambulatoriali e presso le infermerie di fabbrica.

L'uso del versene per os è attualmente molto esteso, soprattutto con intendimenti profilattici nei confronti di operai al lavoro che presentano segni di abnorme assorbimento di piombo o segni laboratoristici di intossicazione. Tuttavia le opinioni dei vari Autori sulla sua efficacia e tollerabilità risultano alquanto contrastanti (GRIFFINI e BARTOLOZZI, 1955; MANVILLE e MOSER, 1955; BELL e coll., 1956; SACEVIC e coll., 1959; BARTOLOZZI e ZURLO, 1960; ROTTA e PARIGI, 1961; BELKNAP, 1961; WILLIAMS e coll., 1962; REINHOLD e HOLZAPFEL, 1967; SROCZYNSKI, 1969). Il versene per os possiede un limitato effetto disintossicante in relazione al suo scarso assorbimento gastroenterico, che non supera il 2-10 % della dose somministrata (FOREMAN e TRUJILLO, 1954; SRBOVÀ e TEISINGER, 1957; FOREMAN, 1960). Inoltre a livello del lume intestinale si formerebbe un complesso piombo-versene che, facilmente assorbito, determinerebbe un aumento dei livelli ematici di piombo

DUP050058708

e conseguentemente della piomburia, per cui l'uso del farmaco per tale via è secondo alcuni Autori controindicato (SIDBURY e coll., 1953; KEHOE, 1955; RIEDERS e BRIEGER, 1955; PAGNOTTO e coll., 1958; BYERS, 1959; RIEDERS, 1960; OSER e coll., 1963; SELANDER, 1967; CHENOWETH, 1968). In base a queste affermazioni il versene per os può essere eventualmente somministrato solo a soggetti che siano stati previamente allontanati dal lavoro pericoloso per un adeguato periodo di tempo; la durata di tale periodo è però difficile da valutare poichè particelle di piombo ingerite possono permanere a lungo e per tempi variabili sulla parete intestinale. È pertanto evidente che l'uso del chelante per via orale è particolarmente controindicato in operai ancora al lavoro.

Il versenato di calcio somministrato per via parenterale, sia venosa che intramuscolare, può essere infine di prezioso ausilio diagnostico, soprattutto per evidenziare un iniziale o un pregresso abnorme assorbimento di piombo: in entrambe queste situazioni, infatti, i comuni esami bioumorali forniscono spesso risultati normali (KEHOE, 1955; TEISINGER e SRBOVÀ, 1959; RIEDERS, 1960; SACHS e coll., 1970).

A conclusione della nostra rassegna possiamo affermare che la farmacologia clinica ha posto a disposizione del medico del lavoro un gruppo di farmaci validamente utilizzabili nella terapia e nella profilassi dell'intossicazione saturnina. L'uso di tali farmaci non risulta tuttavia agevole in Italia: infatti sono oggi in commercio sotto forma di specialità farmaceutiche soltanto il BAL ed il $CaNa_2$ EDTA per os, mentre il versene per via venosa viene fornito come preparato galenico soltanto ad enti assistenziali, il versene per via intramuscolare viene attualmente preparato, per quanto è a nostra conoscenza, solo da alcune farmacie ospedaliere per uso interno e la penicillamina non è per niente disponibile. Particolarmente difficoltoso risulta l'impiego dei chelanti presso i servizi medici di fabbrica, poichè dei due farmaci in commercio il BAL viene ormai considerato superato ed il $CaNa_2$ EDTA per os presenta numerosi inconvenienti, tanto che attualmente si tende ad abbandonarlo, particolarmente nei confronti di operai al lavoro. D'altra parte il versene per vena, disponibile solo come preparato galenico, presenta lo svantaggio di poter essere usato solo in pazienti ospedalizzati, perchè la sua somministrazione deve essere preferibilmente eseguita con perfusione lenta, ed i soggetti in trattamento devono essere sottoposti a frequenti controlli laboratoristici. Pertanto il farmaco viene usualmente adoperato solo nella terapia di pazienti con intossicazione clinica in atto e non viene invece somministrato a soggetti che presentano segni di abnorme assorbimento di piombo o di intossicazione preclinica.

Attualmente per tali soggetti la sola misura profilattica resta l'allontanamento dal lavoro a contatto con il piombo, misura che, se consente di prevenire l'insorgenza di manifestazioni cliniche, non permette di ottenere una significativa eliminazione del metallo depositatosi nell'organismo: i livelli di piombo presenti soprattutto nel tessuto osseo risultano infatti molto elevati anche dopo lunghi periodi di allontanamento dal lavoro e il deposito osseo costituisce una potenziale sorgente perenne di piombo capace di scatenare una sintomatologia acuta (VIGLIANI e BONSEMBIANTE, 1944; TEISINGER e

DUP050058709

SRBOVÀ, 1959; SAITA, 1962; GOSSMANN e HEILENZ, 1967; BARRY e MOSSMANN, 1970).

La disponibilità di un agente chelante efficace per via intramuscolare come il versenato di calcio o efficace per os e ben tollerato come la penicillamina, consentirebbe di intervenire precocemente con trattamenti ambulatoriali atti a prevenire l'instaurarsi di un accumulo di piombo nell'organismo dei lavoratori esposti a rischio e di ottenere una valida azione disintossicante nei soggetti che presentano solo segni di intossicazione preclinica e che in genere non necessitano di ricovero in ambiente ospedaliero.

È quindi auspicabile che possano essere al più presto disponibili anche in Italia il versenato di calcio per via intramuscolare e la penicillamina, farmaci dimostratisi assai validi sia nel trattamento sia nella profilassi dell'intossicazione da piombo.

I buoni risultati ottenuti con questi farmaci non devono tuttavia indurre a sottovalutare la preminente importanza della prevenzione tecnologica negli ambienti di lavoro atta a rendere nullo il rischio di intossicazione da piombo; non è infatti accettabile che una malattia debba essere la fatale conseguenza di una attività lavorativa.

RIASSUNTO

Viene sottoposto a revisione critica, sulla base di una ricerca bibliografica, il problema della terapia e della profilassi con farmaci chelanti della intossicazione da piombo di origine professionale. In particolare vengono presi in considerazione il dimercaprolo, la penicillamina, ed il versenato di calcio: di questi farmaci sono valutati caratteristiche chimiche, meccanismo d'azione, vie di somministrazione, posologia, efficacia terapeutica, tollerabilità ed effetti collaterali. Il dimercaprolo risulta utile nel trattamento della encefalopatia saturnina in associazione con il versenato di calcio; la penicillamina, utilizzabile per os, consente di ottenere un buon effetto disintossicante, tuttavia devono essere tenuti in attenta considerazione i molteplici effetti collaterali; il versenato di calcio somministrato per via parenterale risulta il farmaco più efficace e meglio tollerato nel trattamento dell'intossicazione da piombo. Per la profilassi del saturnismo in operai al lavoro sono particolarmente indicati la penicillamina ed il versenato di calcio per via intramuscolare.

SUMMARY

ALESSIO L., FARINA G. — *Prophylaxis and treatment of lead poisoning with chelating agents: a critical review.*

The problem of treatment and prophylaxis of occupational lead poisoning with chelating drugs is critically reviewed on the basis of a bibliographic study. Dimercaprol, penicillamine and calcium versenate are particularly taken into consideration. An evaluation is made of the chemical characteristics, mechanism of action, routes of administration, dosage, therapeutic effects, tolerability, and side-effects of these drugs. Dimercaprol in association with calcium versenate is useful in treating saturnine encephalopathy. Penicillamine, which can be administered by oral route, enables to obtain a good detoxifying effect, but its numerous side-effects must be carefully taken into consideration. Calcium versenate by parenteral route is the most efficient and best tolerated drug in the treatment of lead poisoning. Penicillamine and calcium versenate by intramuscular route are the drugs of choice for the prophylaxis of lead poisoning in workers at work.

ZUSAMMENFASSUNG

ALESSIO L. und FARINA G. — *Prophylaxe und Therapie der Bleivergiftung mit Chelatbildnern - eine kritische Übersicht.*

Auf Grund von Literaturstudien wird das Problem der Therapie und der Prophy-

DUP050058710

laxe der beruflich verursachten Bleivergiftung mit Chelatbildnern einer kritischen Nachprüfung unterzogen.

Hierbei werden das Dimercaprol, das Penicillamin und das Calcium-Versenat besonders berücksichtigt. Die Beurteilung dieser Medikamente stützt sich auf die chemischen Eigenschaften, den Wirkungsmechanismus, die Art der Verabreichung, die Dosierung, die therapeutische Wirkung, die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen. Das Dimercaprol erwies sich in Verbindung mit Calciumversenat als nützlich bei der Behandlung der Bleiencephalopathie. Penicillamin ist peroral anwendbar und lässt eine gute entgiftende Wirkung erwarten. Allerdings müssen verschiedene Nebenwirkungen sorgsam beachtet werden. Das parenteral angewandte Calciumversenat ist das wirksamste und am besten verträgliche Medikament für die Behandlung der Bleivergiftung. Für dig Prophylaxe der Bleivergiftung am Arbeitsplatz (ohne Arbeitsunterbrechung) kommt besonders das Penicillamin und das intramuskulär anzuwendende Calciumversenat in Betracht.

BIBLIOGRAFIA

AGNOLETTO A., CARNELUTTI M., CONTI D., FOÀ V. (1963): Med. Lavoro, *54*, 214. — ALBAHARY C. (1968): Conferenza sul piombo inorganico. Amsterdam. — ALTMAN T., WAKIM K. G., WINKELMANN R. K. (1962): J. Invest. Derm., *38*, 215. — ARONSON A. L. e HAMMOND P. B. (1964): J. Pharmacol. and Exper. Therap., *146*, 241. — BARRY P. S. I. e MOSSANN D. B. (1970): Brit. J. Industr. Med., *27*, 339. — BARRON E. S. G. e KALNITSKY G. (1947): Biochem. J., *41*, 346. — BARRON E. S. G., MILLER Z. B., BARTELL G. R., MEYER J. e SINGER T. P. (1947): Biochem. J., *41*, 69. — BARTOLOZZI O. e ZURLO N. (1960): Med. Lavoro, *51*, 607. — BEER W. E. e COOKE K. B. (1967): Brit. J. Dermat., *79*, 123. — BELKNAP E. L. (1949): J.A.M.A., *139*, 818. — BELKNAP E. L. (1961): Occupat. Med., *3*, 380. — BELL R. F., GILLILAND J. C., BOLAUD J. R. e SULLIVAN B. R. (1956): Arch. Industr. Health, *13*, 366. — BESSMAN S. P., RIED H. e RUBIN M. (1952): Med. Ann. D.C., *21*, 312. — BYERS R. K. (1959): Pediatrics, *23*, 585, — CACCURI S., PECORA L. (1965): Min. Med., *56*, 4543. — CARDANI A., FARINA G. (1970): Med. Lav., *61*, 220. — CASTELLINO N. e ALOI S. (1965): Brit. J. Industr. Med., *22*, 172. — CHISOLM J. J. Jr. e HARRISON H. E. (1957): Pediatrics, *19*, 2. — CHISOLM J. J. Jr. (1962): J. Pediat., *60*, 1. — CHISOLM J. J. Jr. (1968): J. Pediat., *73*, 1. — CHISOLM J. J. Jr. (1970): Pediatr. Clin. North Am., *17*, 591. — CHISOLM J. J. Jr. (1971): Scientific American, *224*, 15. — CLARKE N. E., CLARKE C. N., MOSHER R. E. (1955): Am. J. Med. Sci., *229*, 142. — COFFIN R., PHILLIPS J. L., STAPLES W. I. e SPECTOR S. (1966): J. Pediat., *69*, 198. — CRAWHALL J. C., SCOWEN E. F., WATTS R. W. E. (1964): British Med. J., *1*, 1411. — DEICHMANN W. B. e GERARDE H. W. (1969): Toxicology of Drugs and Chemicals Acad. Press, New York, London, p. 236. — DUDLEY H. R., RITCHIE A. C., SCHILLING A., BAKER W. H. (1955): New Engl. J. Med., *252*, 331. — EYRING E. L., ENGLEMEN E. P. (1963): Arth. e Rheum., *6*, 216. — FARINA G., GRIFFINI A. M., GRISLER R. (1970): Med. Lavoro, *61*, 372. — FELLERS F. X. e SHAHIDI N. T. (1959): Amer. J. Dis. Child., *98*, 669. — FOREMAN H. e TRUJILLO T. T. (1954): J. Lab. and Clin. Med., *43*, 566. — FOREMAN H., FINNEGAN C. e LUSHBAUGH C. C. (1956): J.A.M.A., *160*, 1042. — FOREMAN H. (1960): In Metal Binding in Medicine, Proc. Symp. Hahnemann Medical College, Philadelphia. Ed. Seven M. J., p. 82, Lippincott, Philadelphia. — FOREMAN H. (1963): J. Chron. Dis., *16*, 319. — GIBBS K. e WALSHE J. M. (1966): Lancet, *1*, 175. — GINSBURG M. e WEATHERALL M. (1948): Brit. J Pharmacol., *3*, 223. GLEASO M. N., GOSSELI R. E., HODGE H. C. e SMITH R. P. (1969): in Clinical Toxicology of commercial products, III ed., Baltimore, Williams e Wilkins Co. — GOLDBERG A., SMITH J. A., LOCHHEAD A C. (1963): Brit. Med. Journal, *1*, 1270. — GOSSMANN H. H., HEILENZ S. (1967): Dtsch. Med. Wschr., 92/49, 2267. — GRAOVAC-LEPOSAVIC L. e DODIC S. (1968): Atti Simposio Intossicazione da piombo. Trepca - Jugoslavia (pag. 155). — GRIFFINI A. M. e BARTOLOZZI O. (1955): Atti XX Congr. Naz. Med. Lavoro, Padova. — GRISLER R., FARINA G., ZURLO N., MOLTENI G. (1969): Med. Lavoro, *60*, 288. — HAMMOND P. B. e ARONSON A. L. (1960): Ann. New York Acad. Sc., *88*, 498. — HAMMOND P. B., ARONSON A. L., OLSON W. C. (1967): J. Pharmac. Exp. Ther., *157*, 196. — HARRIS C. (1958): Canad. Med. Ass. Journal, *79*, 664. — HARTLEY B. S. e WALSHE J. M. (1963): vol. II, Lancet, 434. — HARVEY S. C. in GOODMAN L. S. and GILMAN A. editors « The Pharmacological Basis of Therapeutics », Third Ed., The Macmillan Company, New York, 1965. —

DUP050058711

JAFFE J. A., ALTMAN K., MERRYMAN P. (1964): J. Clin. Invest., *43*, 1869. — JOHNSON L. A. e SEVEN M. G. (1960): in Metal-Binding in Medicine, Ed. Seven M. J., J. B. Lippincott, Philadelphia. — KEHOE R. A. (1955): J. Amer. Med. Ass., *157*, 341. — LANGE J. (1967): Deutsche med. Wchnschr., *92*, 1657. — LEVINE W. G.: In GOODMAN L. S. and GILMAN A. editors: The Pharmacological Basis of Therapeutics, London-Toronto, 1970. The Macmillan Company LTD, chap. 45, p. 944. — MANVILLE I. A. e MOSER R. (1955): Arch. Industr. Health, *12*, 528. — MEHROD H. (1967): J.A.M.A., *201*, 152. — MELLOR D. P.: In DWYER F. P. and MELLOR D. P. editors: Chelanting Agents and Metal Chelates, New York, 1964, Academic Press, Inc. Chap., *1*, pp. 15-46. — MOESCHLIN S. (1957): Schweiz Med. Wschr., *87*, 1091. — MOESCHLIN S. (1965): in Poisoning and treatment, New York, Grune and Stratton, l. 45. — NESTORESCU B., VLAD A., WINTER D., SAUVARD S., STANESCU C. (1969): Med. Lavoro, *60*, 499. — OHLSSON W. T. L. (1962): Brit Med. J., *1*, 1454. — OSER B. L., OSER M., SPENCER H. C., (1963): Toxicol. Appl. Pharmacol., *5*, 142. — PAGNOTTO L. D., ELKINS H. B., BAYKA I. (1958): A.M.A. Arch. Industr. Health, *17*, 29. PEROL R., GRAVELEAU J., POTTER M., MARIN M. (1962): Sem. Hôp. Paris, *38*, 3342. — PERRY H. M. Jr. e SCHROEDER H. A. (1957): Am. J. Med., *22*, 168. — PERRY H. M., PERRY E. F. (1959): J. Clin. Invest., *38*, 1452. — PETERS R. A., SPRAY G. H., STOCKEN L. A., COLLIE C. H., GRACE M. A. e WHEATLEY G. A. (1947): Biochem. J., *41*, 370. — PETERS R. A. (1955): Bull. Johns Hopkins Hosp., *97*, 1. — PISANI W., PREVOT P. A. e BONZANINO A. (1970): Lavoro e Medicina, *24*, 99. — POPOVICI A., GESCHICKTER C. F., REINOVSKY A. e RUBIN M. (1950): Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., *74*, 415. — REINHOLD R. e HOLZAPPEL G. (1967): Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., *23*, 155. — RENBER M. D. e BRADLEY Y. E. (1960): J.A.M.A., *174*, 263. — REUBER M. D. e LEE C. W. (1966): Arch. Environm. Health, *13*, 554. — RIEDERS F. e BRIDGER H. (1955): Proceedings of Seventh Annual Meeting of the American Academy of Occupational Medicine, p. 83. RIEDERS F. (1960): in Metal-Binding in Medicine. Proc. Symp. Hahneman Medical College, Philadelphia Ed. Seven, M. J. p. 143. Lippincott, Philadelphia. — ROSEMBERG L. E. e HAYSLETT J. P. (1967): J.A.M.A., *201*, 698. — ROTTA C. e PARIGI A. (1961): Med. Lavoro, *12*, 769. — RYDER H. W., CHALAK I. e KEHOE R. A. (1947): Science, *106*, 63. — SACHS H. K., BLANKSMA L. A., MURRAY E. F., O'CONNEL M. J. (1970): Pediatrics, *46*, 389. — SAITA G.: Atti XXI Congr. Naz. Med. Lavoro, Merano, 1956. — SAITA G., MOREO L. (1958): Med. Lav., *49*, 376. — SAITA G. (1962): Malattie causate da piombo, leghe e composti. Ed. INAIL, Roma. — SAVICEVIC M., PETROVIC L., STANCOVIC M., DJORDJEVIC J. (1959): Zentralb. Arbeits Med. und Arbeitsschutz., *9*, 188. — SCHUBER J. e LINDENBAUM A. in Metal-binding in Medicine - Seven M. J. Editor, Philadelphia (1960), J. B. Lippincott Company, p. 73. — SCOTTI P., GHEZZI I. (1965): Lavoro Umano, *17*, 509. — SELANDER S., CRAMER K. e HALLBERG L. (1966): Brit. J. Industr. Med., *23*, 282. — SELANDER S. (1967): Brit. J. Industr. Med., *24*, 272. — SAVEN M. J. e JOHNSON L. A. (1960): Metal-binding in Medicine. Ed. Lippincott, Philadelphia. — SIDBURG J. B. Jr., BYNUM J. C., FETZ L. L. (1953): Proc. Soc. Exper. Biol. Med., *82*, 226. — SMITH H. D. (1964): Arch. Environm. Health, *8*, 256. — SMITH H. D., KING L. R., MARGOLIN E. G. (1965): Amer. J. Dis. Child., *109*, 322. — SPRAY G. H., STOCKEN L. A. e THOMPSON R. H. S. (1947): Biochem. J., *41*, 362. — SPENCER H., VANKINSCOTT V., LEWIN I. e LASZLO D. (1952): J. Clin. Invest., *31*, 1023. — SRBOVÀ J. e TEISINGER J. (1957): Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., *15*, 572. — SROCZYNSKY J., URBANOVICZ H., KUBICKA J. e BUCZKOWSKI M. (1969): Arch. Mal. Profess., *30*, 685. — STEIN J. e SMYTHE H. A. (1968): Con. Med. Assoc. J., *98*, 505. — STERNLIEB I., SCHEIMBERG I. H. (1944): J.A.M.A., *189*, 748. — STERNLIEB I., WARNER R. R. (1966): J.A.M.A., *198*, 1311. — STOCKEN L. A. e THOMPSON R. H. S. (1949): Physiol. Rev., *29*, 168. — TEISINGER J., LUSTINEC K. e SRBOVÀ J. (1958): Arch. Industr. Health, *17*, 302. — TEISINGER J. e SRBOVÀ J. (1959): Brit. J. Industr. Med., *16*. 148. — TEISINGER J., SRBOVÀ J. (1964): Pracovni Lekarstvi, *16*, 433. — TU J., BACKWELL R. Q., LEE P. F. (1963): J. Am. Med. Ass., *185*, 83. — VIGLIANI e BONSEMBIANTE (1944): Med. Lavoro, *35*, 53. — VOGT W. e COTTIER H. (1957): Schweiz Med. Wschr, *87*, 665. — WALSHE J. M. (1956): Am. J. Med., *21*, 487. — WAHSHE S. M. (1960): Ann. Intern. Med., *53*, 1090. — WEINIG E. e SCHWERD W. (1959): München Med. Wschr., *100*, 1788. — WILLIAMS J. D., MATTHEWS G. A. e JUDD A. W. (1962): Brit. J. Industr. Med., *19*, 211. — WYLLYE J., PETERMAN H., PETERMAN E. (1963): Canadian Med. Assoc. J., *88*, 1155. — ZIELHUIS R. L. (1961): Pure and appl. Chem., *3*, 292.

DUP050058712

Estratto da « *La Medicina del Lavoro* »
Vol. 62 - N. 10 - 1971 (Pagg. 451-461)

Stabilimento Tipografico cav. GIOVANNI CAPELLA & Figli - Ciriè

DUP050058713