

O POPRATNIM POJAVAMA KOD LIJEČENJA ZLATOM

T. DÜRRIGL

Centralna reumatološka stanica, Zagreb

(Primljeno 15. III. 1959.)

Na nizu od 80 bolesnika s kroničnom reumatskom upalom, liječenih solima zlata, promatrane su i analizirane popratne pojave auroterapije.

Egzacerbacija reumatskog procesa u toku primjene zlata smatra se »reakcijom na auroterapiju«. Ona se obično javlja u početku liječenja, ali može nastati i kasnije.

»Popratne pojave« u pravom smislu očituju se na koži, sluznicama, bubregu, živčanom sistemu i krvi. Te popratne pojave katkad zahtijevaju prekid auroterapije. 62,5% bolesnika je završilo auroterapiju, a 32,5% moralo je prekinuti liječenje zbog popratnih pojava.

Veliko značenje pridaje se profilaksi popratnih pojava. U tu svrhu potrebna je redovna kontrola kože i sluznica, te laboratorijski pregledi krvi i mokraće. Doze zlata treba povisivati postepeno i oprezno. Važno je, da se rani znaci intolerancije pravovremeno uoče i odmah primijene odgovarajuće mjere, jer se tako može izbjeći opasnost po bolesnika.

Liječenje kronične reumatske upale još je neriješeni problem. Za suzbijanje te teške bolesti primjenjuju se sredstva i metode, za koje je iskustvo pokazalo da suzbijaju simptome bolesti, održavaju funkcionalni kapacitet aficiranog lokomotornog sistema i općenito zaustavljaju evoluciju patološkog procesa. Jedno od takvih sredstava, koje se s uspjehom primjenjuje, su soli zlata. Za razliku od ranijih vremena, zlato se danas primjenjuje gotovo isključivo u reumatologiji. Auroterapija je reumatološka terapija (*Ramos i Barrós, 1958*).

Popratne pojave, koje se opažaju u toku liječenja solima zlata, vrlo su raznolike po svom izgledu, po lokalizaciji, po karakteru i intenzitetu, pa po značaju za samu bolest i za bolesnika. Dok su neke od njih bezazlene, druge mogu biti veoma teške, pa treba prekinuti aplikaciju zlata, a kod nekih provesti i energičnu antidotsku terapiju.

UČESTALOST

Koliko je opširna literatura o auroterapiji, toliko variraju i podaci o frekvenciji popratnih pojava. *Sundelin* je (1941) sakupio podatke iz 1930.–1939. i našao, da se popratne pojave javljaju kod 41%–67,5%

liječenih. Ako se uzmu u obzir samo pojave ozbiljnije prirode, njihova je frekvencija oko 22%. Sam *Sundelin* našao je (730 bolesnika sa 1095 kura zlatom) komplikacije na koži u 33,2% (7,5% teških), na sluznicama u 8%, bubrežima 1,9%, dišnim putovima 3,8%, živčanom sistemu 26%, anemije u 2,6%, granulocitopenije u 3,6%, limfopenije u 2,4%, a trombopenije u 3,1% (34) slučajeva. I drugi autori se slažu u tome, da su od popratnih pojava one na koži najčešće. Po *Comroeu* one zauzimaju 63%, stomatitis 32%, a oštećenje bubrega 29% (!), dok su gastrointestinalna poremećenja, bronhitis i purpura rijetke (6). Francuski autori ne spominju tako česte popratne pojave. *Forestier* ih je našao u 10%, a *Françon* u 15% slučajeva (15). Težina i trajanje same bolesti, kao i preparat zlata i doze ne utječu bitno na učestalost popratnih pojava, naročito otkad se toksičniji preparati zlata više ne primjenjuju. Ako je kod bolesnika u prvoj kuri bilo popratnih pojava, tad je u idućoj opasnost od njih veća (15). Neki drže, da nema razlike u čestoci popratnih pojava prema životnoj dobi bolesnika. Skandinavski su autori našli, da stariji bolesnici lošije podnose zlato (27), a djeca veoma dobro (9).

PATOGENEZA

O patogenezi popratnih pojava nema još sigurnih saznanja. Neki smatraju, da su one posljedica toksičnog djelovanja metala ili pak toksemije nastale zbog djelovanja zlata na bakterije. Drugi ih drže alergičnim odnosno anafilaktičnim pojavama, to više, što je u koži takvih bolesnika nađeno zlato (3). Neki ih smatraju posljedicom intolerancije pojedinih osoba prema zlatu. *Milian* je iznio teoriju biotropizma, po kojoj popratne pojave nastaju zato, što zlato stimulira latentnu virulenciju nekih klica (3, 34).

PODACI IZ LITERATURE

Reakcije na auroterapiju nisu posljedica toksičnog djelovanja zlata, već proizlaze iz osjetljivosti bolesnika prema lijeku, naročito kod davanja većih doza (8), ili su uzrokovane evolutivnim fenomenima same reumatske bolesti (30). Nekoliko sati ili dana iza injekcije može doći do subjektivnog i objektivnog pogoršanja bolesti, koje se *lokalno očituje* pojačanim bolovima i rigidnošću zglobova, pa i jačim oteklinama, a *općenito* blagom zimicom, porastom temperature, ubrzanjem sedimentacije i općim lošim osjećanjem. Neki smatraju te znakove pretečama popratnih pojava, ali većina autora drži, da se auroterapija može nastaviti, jer te reaktivne pojave prolaze, ako se doza lijeka na neko vrijeme smanji (8).

Popratne pojave predstavljaju »komplikacije« auroterapije (34). *Edström* ih naziva »kompleksom reakcija preosjetljivosti« (8). One rjeđe nastaju naglo, već se obično razvijaju postepeno. Sve one, osobito po

prognozi, nisu jednako teške. Zato je već *Forestier* razlikovao »male« od »teških« akcidenata.

Koža. »Kožne auride« javljaju se u različitom obliku. Dermatitis nastaje u obliku ograničenih eritematoznih mrlja nepravilnog izgleda, koje mogu proći za nekoliko sati ili dana. Obično su smještene na fleksornim stranama ekstremiteta. Eflorescencije mogu biti polimorfne i nema tipične promjene, koja bi ukazivala na oštećenje zlatom. Dermatitis može i persistirati, a ako je generaliziran, predstavlja težu popratnu pojavu. Katkad se opaža samo poneka urtika sa svrbežom, ili omet lokalizirana keratodermija, osobito na dlanovima i tabanima. Iza pojedine injekcije može se pojaviti i difuzna urtikarijalna reakcija s temperaturom ili bez nje.

Najteža popratna pojava na koži je eritrodermija. Ona se danas sreće rjeđe nego prije (možda zato, što se primjenjuju manje pojedinačne doze zlata), ali se u doba prije otkrića antibiotika i BALa znala i fatalno završiti (26).

Često se, međutim, javlja svrbež bez objektivnih promjena na koži, koji je obično generaliziran i noću intenzivniji. On može spontano nestati u daljem toku auroterapije.

Sluznice. »Mukozne auride« javljaju se nešto rjeđe od kožnih. Obično je zahvaćena sluznica usne šupljine, gdje su promjene lokalizirane na stražnjoj trećini vanjskog ruba jezika, na unutarnjoj strani obraza ili na gingivama. Tu nastaju bjelkaste, bezbolne pjege poput malih ovalnih ploča, koje se ne daju skinuti od podloge, a na dodir su hrapave. Ako su difuzno rasprostranjene, obično su bolne, katkad s eksudatom i malim centralnim ulceracijama, pa otežavaju žvakanje i gutanje. Može nastati i difuzni stomatitis.

Mnogo češća od tih promjena je pojava metaličnog okusa u ustima, koja, slično pruritusu na koži, može spontano nestati (6, 34), ali može biti i preteča organskog oštećenja.

Gastrointestinalne popratne pojave mnogo su rjeđe, mahom benigne prirode i obično spontano prolaze bez prekida auroterapije. Rijetko se opaža nauzeja, vrlo rijetko povraćanje, katkad proljev.

I sluznice dišnih putova mogu biti aficirane, pa se prije mnogo pisalo, osobito u francuskoj literaturi, o »grippe aurique« (»gold-bronchitis« američkih autora, 6). No čini se, da se kod tih slučajeva radilo samo o dijelu opće reakcije preosetljivosti organizma, pa se takvim promjenama danas ne pridaje gotovo nikakva važnost.

Jetra. Oštećenjima jetre prije se pridavalo veliko značenje. Opisivani su i slučajevi s pojavom ikterusa; no već pred Drugi svjetski rat (*Sundelin*), a i u najnovije doba (*Ramós*) prevladava mišljenje, da su prava oštećenja jetre zlatom vrlo rijetka (30, 34).

Bubreg. Oštećenja bubrega znače »teške akcidente«. Ne nastaje, kako se prije mislilo, nefritis ni glomerulitis, nego toksična nefroza s albumi-

nurijom i cilindurijom (15). Ako albuminurija persistira i iznosi više 0,15 g^o%, treba prekinuti davanje zlata (30).

Živčani sustav. Prije su onisivani pojedini slučajevi oštećenja živčanog sustava, ali je tim podacima nedostajala precizna neurološka dokumentacija. *Sundelin* je međutim opažao oštećenja centralnog i perifernog živčevlja, najčešće u obliku vrtoglavice, simptoma laganog encefalitisa, pa i psihičkih smetnja (34).

Osjetni organi aficirani su izuzetno rijetko.

Krv. Zlato djeluje na hemopoezu i na morfološki sastav krvi. To je djelovanje izrazito, pa se tu mogu opaziti najteže popratne pojave. Prvo takvo opažanje iznio je *Hauck*, koji je 1913. opisao kod jednog bolesnika pojavu ikterusa s povećanom jetrom i leukopenijom od 600 do 700 leukocita (34). Redovne hematološke pretrage veoma su važne, jer se tako većina tih alteracija ipak može pravodobno uočiti i auroterapija po potrebi prekinuti.

Sedimentacija eritrocita obično nije važan putokaz kod auroterapije. Veću joj pažnju treba obratiti samo onda, ako naglije poprimi izrazito više vrijednosti, jer tad ukazuje na aktivaciju upalnog procesa, pa treba i auroterapiju privremeno ili potpuno obustaviti.

Hemoglobin može povremeno pasti na niže vrijednosti, ali taj pad je prolazan, a hemoglobin doseže iza završene kure opet početne vrijednosti.

Anemija se opaža rijetko, ali u njezinoj ocjeni treba biti oprezan, jer i sama kronična reumatska upala izaziva sekundarnu anemiju.

Leukocitima treba obratiti osobitu pažnju. Katkad se iza prve injekcije opaža neutrofilna leukocitoza, koja nema značenja. Eozinofiliji u toku auroterapije prije se nije pridavalo veće značenje. No danas vlada mišljenje, da treba smanjiti doze zlata, ako ona konstantno ostaje preko 5% (30). Isto tako se smatra, da eozinofilija preko 8% ukazuje na prijetuću popratnu pojavu (35). Neki su autori opažali i bazofiliju do 2%. Znatno češće opaža se leukopenija s neutropenijom. Umjereni pad broja leukocita još ne predstavlja opasnost, ali zahtijeva oprez, naročito ako i dalje pada. Može, naime, iako rijetko, doći do agranulocitoze, koja predstavlja veoma tešku toksikozu.

O *limfocitima* podaci su oskudni. U slučaju opće reakcije s temperaturom broj im opada.

Broj *trombocita* se također često smanjuje (37, 38). Do smanjenja može doći i ako nema nikakvih promjena u koštanoj moždini (32). Ono može doseći do 50% od početne vrijednosti. Hemoragična purpura bila je jedna od prvih opaženih popratnih pojava (34). Ona se danas rjeđe susreće. Opazilo se u posljednje vrijeme, da kombinacija auroterapije s primjenom kortizona smanjuje pojavu incidenata, pa se čini, da kortizon podiže toleranciju organizma prema zlatu. Ipak treba kontrolirati trom-

bocita obratiti naročitu pažnju, jer je nedavno opažen jedan slučaj purpura, unatoč kombinaciji s kortizonom (21). Opaženo je osim toga, da se u toku liječenja zlatom snizuje i kapilarna resistencija (13).

VLASTITA ZAPAZANJA

Bolesnici. Promatran je neprobrani niz od 80 bolesnika s kroničnom reumatskom upalom, koji su u posljednje 3 godine liječeni solima zlata. Od njih je bilo 60 bolesnica u dobi od 24–72 godine i 20 muškaraca u dobi od 27–63 godine. Bolesnike po dobnim grupama prikazuje tab. 1.

Tablica 1

Bolesnici liječeni zlatom po dobnim grupama

	Do 30 g.	31–40	41–50	51–60	60 i više	Svega
Žene	1	11	16	21	11	60
Muški	3	1	8	7	1	20

Primjena lijeka. Indikacija za auroterapiju postavljena je samo kod slučajeva, koji su pokazivali kliničke ili laboratorijske znakove aktivnosti upalnog reumatskog procesa. Kod svih je primijenjen preparat Solganal B oleosum (aurotioglukoza suspendirana u ulju, sa 50% zlata), osim kod jedne bolesnice, koja je primala Aurodetoksin (u kojem je zlato vezano za hidrolizat keratina, topljiv u vodi; sadržava 13% zlata). Prema suvremenim principima davane su malene doze od 0,01 g, a katkad i 0,005 g, postepeno povisujući do 0,05 g, a samo u pojedinim slučajevima do 0,1 g. Injekcije su davane dva puta na tjedan, a veće doze i jedamput na tjedan, već prema individualnoj podnošljivosti. Za vrijeme slučajnih interkurentnih gripoznih infekcija u zimsko doba, kao i u vrijeme menstruacije prekidano je liječenje na nekoliko dana. Ukupna količina lijeka u jednoj kuru iznosila je prosječno 1,0–1,5 g. Svi bolesnici primili su po jednu kuru zlata. Uz to davan je svima redovno vitamin C per os u količini od 2 g na dan.

Bolesnici su redovno pregledavani klinički i laboratorijski. Klinički je dva puta na tjedan kontrolirana koža, usna šupljina i živčani sistem. Pored toga su traženi podaci o metaličnom okusu, svrbežu i drugim smetnjama. Laboratorijski je svakih 7 ili 14 dana kontrolirana crvena i bijela krvna slika, trombociti, sedimentacija eritrocita i mokraća, a u nešto većim razmacima vršeni su i hepatalni testovi. Po završenom liječenju bolesnici su nekoliko mjeseci zadržani pod liječničkim nadzorom.

Reakcije na auroterapiju pojavile su se kod 17 bolesnika (21,2%). Te reakcije su se očitovale pojačanim bolovima u bolesnim, pa i u dru-

gim dotad klinički »mirnim« zglobovima, katkad s jačim otokom, uz opće loše osjećanje. Od njih je bilo 12 ženskih, a 5 muških bolesnika; polovina njih je imala preko 50 godina. Takvi simptomi očitovali su se nezavisno od primljene količine zlata. U jednom slučaju nastale su subfebrilne temperature, koje su iza 3 dana spontano prošle.

Kad su se te smetnje pojavile, postupao sam individualno: kod 4 bolesnika reducira sam dozu, kod jednog povećao razmak među injekcijama, a kod 12 nastavio sam liječenje po predviđenom planu. Kod svih bolesnika ti su simptomi nestali za nekoliko dana. Samo kod jedne bolesnice došlo je iza 0,01 g Solganala B do pogoršanja općeg stanja u smislu egzacerbacije bolesti.

POPRAATNE POJAVE

Koža. Popratne pojave na koži utvrđene su kod 18 bolesnika (13 ženskih i 5 muških) u životnoj dobi od 44–68 godina.

Svrbež je opažen kod 12 bolesnika, a javljao se nezavisno od primljene količine lijeka. Obično je bio generaliziran, ali najjače izražen na rukama, nogama i grudima, a noću je kadšto bio jači. Kod 8 bolesnika bio je blag, javljao se postepeno i prolazio za 3–16 dana uz nastavljenu terapiju smanjenim dozama zlata. No kod 4 bolesnice nastao je naglo i bio tako uporan, da je liječenje trebalo obustaviti. Kod jedne bolesnice od 68 godina bio je svrbež tako intenzivan i proširen, da je trebalo aplicirati BAL, na što je svrbež prestao.

Eritem se pojavio kod 2 bolesnika (1 ž., 1 m.) na fleksornim stranama ekstremiteta, osobito šaka i stopala, te u pazuhu, preponi i na šiji. Liječenje je odmah prekinuto, a kožne su promjene nestale u roku od 17 do 30 dana.

Dermatitis u obliku makulo-papuloznih eflorescencija pojavio se kod 4 bolesnika (2 ž., 2 m.). Bio je srednjeg intenziteta, lokaliziran pretežno na šakama, podlakticama i podkoljenicama, te u pazuhu i preponama. Davanje zlata odmah je prekinuto. Kod 2 bolesnika apliciran je BAL, a kod 2 kalcij s vitaminom C i. v. To je dovelo do iščezavanja kožnih promjena. Samo kod jednog bolesnika pojavio se naknadno i gingivitis.

Popratne pojave na koži registrirane su dakle kod 15% liječenih. Slučajeve dermatitisa prikazuje tablica 2.

Sluznice. Metaličan okus u ustima osjetilo je 17 od promatranih bolesnika, također bez očigledne veze s količinom primljenog zlata, ali ipak pretežno u početku liječenja. Bolesnici su bili od 4. do 7. decenija života. Metaličan okus izgubio se iza 3–15 dana, a liječenje je nastavljeno bez smanjivanja doze lijeka.

Gingivitis se pojavio kod 2 muška bolesnika (od 50 i 54 godine), a manifestirao se sitnim bjelkastim i crvenkastim pjegama na sluznici gingive. Prethodio mu je metaličan okus. Subjektivno su bolesnici osjećali, da ih u ustima peče, osobito kod žvakanja hrane. Auroterapija je

kod prvog bolesnika bila blizu svršetka, ali je odmah prekinuta. Drugi je imao dermatitis; kod njega je liječenje već bilo prekinuto. Prvom je apliciran vitamin C, a drugom isti vitamin s kalcijem i. v. i na to su promjene kod obojice prošle.

Tablica 2
Bolesnici, kod kojih se pojavio dermatitis

Broj i spol	Primljena količina zlatne soli	Prethodilo	Poduzete mjere osim obustave zlata	Rezultat
40 ž	0,560 g	svrbež porast Eo pad TR	ACTH kroz 3 d., bez učinka. Zatim BAL 3 d.	Iza 3 d. bolje, za 7 d. promjene nestale
57 m	1,020 g	svrbež pad L i TR porast Eo met. okus	Kalcij i vitamin C i. v.	Dermatitis prolazi za 14 dana
74 ž	0,490 g	svrbež porast Eo pad L	BAL kroz 7 dana	Dermatitis prolazi za 10 dana
76 m	0,640 g	svrbež met. okus	Kalcij i vitamin C i. v.	Dermatitis prolazi - kasnije na- stao gingivitis

Tablica 3
Bolesnici, kod kojih je nastao gingivitis

Broj	Primljena količina zlatne soli	Prethodilo	Poduzete mjere osim obustave zlata	Rezultat
50	1,065 g	met. okus porast Eo pad L	C vitamin	Promjene nestale za 10 dana
76	0,640 g	met. okus porast Eo dermatitis	C vitamin i kalcij i. v.	Promjene nestale za 22 dana

Na želučano-crijevnom traktu opažene su popratne pojave kod 5 bolesnika. Kod 3 pojavili su se bolovi u želucu (jedna od njih bolovala je od ulkusa), kod jedne žgaravica, a kod jedne proljev. Dvaput javile su

se u početku, a kod ostale 3 bolesnice pri kraju liječenja. Kod bolesnice s ulkusom, kao i kod one, gdje se pojavio proljev, liječenje je odmah prekinuto, a tegobe su se smirile. Kod ostale 3 bolesnice liječenje je bez teškoća privedeno kraju.

Jetra. U toku auroterapije nisam ni u jednom slučaju opazio oštećenje jetre i žučnih vodova, ili pojavu ikterusa.

Bubreg. Samo je kod jedne od promatranih bolesnica (72 godine) došlo iza aplikacije od 0,540 g Solganala B do pojave bjelančevine, te rijetkih hijalinih i fino granuliranih cilindara u sedimentu mokraće. Liječenje je prekinuto, a nalaz u mokraći se za 17 dana normalizirao.

Živčani sustav. Kod jedne bolesnice od 33 godine pojavila se iza 0,980 g Aurodetoksina vrtoglavica. Konzilijarni pregledi (ORL, neurološki, očni) doveli su do zaključka, da se vrlo vjerojatno radi o toksičnom vertigu, pa je terapija odmah prekinuta. Na to su tegobe iza 16 dana popustile, ali se blaga vrtoglavica tu i tamo, iako rijetko, znala pojaviti i do 3 mjeseca iza obustave auroterapije.

Osjetni organi. Kod promatranih bolesnika nije bilo popratnih pojava s osjetnim organima.

Krv. Nešto veći porast *sedimentacije* opažen je samo kod jednog bolesnika. Tu i tamo opažene su manje oscilacije *hemoglobina*.

Broj *eritrocita* bio je kod 8 bolesnika na kraju liječenja nešto niži. Na samim eritrocitima našao sam kod 13 bolesnika prolaznu anizocitozu. Kod nekih bolesnika javile su se bazofilne punktacije u povećanom broju.

Leukociti. Kod 6 bolesnika postojala je inicijalna leukocitoza od 9.500 do 12.050, koja se u toku liječenja smanjila na 4.700–8.500 bez toksičnih pojava, a paralelno s općim poboljšanjem. Kod 26 bolesnika (32,5% od ukupnog broja) utvrđen je u toku primjene zlata umjeren pad broja leukocita do 4.050, bez upadljive veze s količinom apliciranog zlata. Kod 19 od njih vrijednosti su se kasnije opet popravile; kod preostalih 7 bolesnika trebalo je prekinuti liječenje zbog istodobnog jačeg pada trombocita, eritema, gingivitisa, vertiga ili jakog svrbeža. Leukopenija je u 73% takvih slučajeva bila prolazna.

Čini se, da su promjene broja eozinofila od veće važnosti. Kod 33 bolesnika došlo je do eozinofilije u toku primjene zlata. Kod 19 od njih bila je ona izrazita (6–15%). Tu je kod 4 bolesnika došlo do leukopenije, kod 7 do trombopenije, kod 3 do jačeg svrbeža, kod 3 do dermatitisa, kod 2 do eritema, kod 2 do gingivitisa, kod 1 do vrtoglavice, a kod 1 do lagane egzacerbacije reumatskog procesa. Ta analiza pokazuje, da je opravdano pripisati eozinofiliji izvjesnu važnost kao znaku predstojeće opasnosti.

Pojavu bazofilije našao sam kod 7 bolesnika (8,8%). Ona se obično javljala paralelno s drugim hematološkim popratnim pojavama. U broju limfocita nisam našao značajnih odstupanja.

Varijacije broja *trombocita* nastale su kod 21 bolesnika. Kod 9 bolesnica (11,2%) utvrđena je znatnija trombopenija, zbog koje je liječenje moralo biti obustavljeno. Kod 2 pojavile su se i sitne crvenkaste mrlje na koži potkoljenica odnosno podlaktica. Radilo se o blagoj trombopeničkoj purpuri, koja je po prekinutoj terapiji, uz aplikaciju vitamina, prošla za nekoliko dana. Pad trombocita je kod nekih drugih bolesnica bio veći, a da nije došlo do purpure (tablica 4).

Tablica 4

Bolesnici, kod kojih je došlo do trombopenije

Slučaj broj	Dob života	Početni broj TR	Primljena doza Solg.	Kontrolni broj TR	Auroterapija	Opaska
12	52 g.	243.300	0,265 g	150.500	prekinuta	Purpura
13	61 g.	179.340	0,090 g	169.510	„	
14	69 g.	192.770	0,100 g	159.180	„	
20	39 g.	224.560	0,450 g	166.740	„	
32	54 g.	186.500	0,100 g	153.300	„	Purpura
63	53 g.	192.280	0,480 g	158.400	„	
66	57 g.	178.000	0,050 g	120.000	„	Leukopen. 3650
68	34 g.	172.400	0,220 g	157.320	„	
80	52 g.	171.780	0,160 g	131.500	„	Leukopen. 3250

Trombopenija se javljala relativno rano, često iza nekoliko aplikacija, a redovno u prvoj polovini potrebne doze zlatne soli. Uz primjenu vitamina broj trombocita se kod svih vratio na normalu, ali auroterapija nije nastavljena.

Sve opažene popratne pojave pregledno prikazuje tablica 5.

Brojevi prikazuju pojedine popratne pojave, a ne bolesnike, jer je kod nekih nastalo i više tih pojava istodobno ili konsektivno.

26 bolesnika moralo je prekinuti liječenje. Razloge za prekid prikazuje tablica 6. Pritom treba istaknuti, da nijedna od nastalih popratnih pojava nije ostavila trajnog oštećenja, već su sve nestale, ali liječenje zlatom nije nastavljeno.

Tablica 5

Pregled opaženih popratnih pojava

Grupa	Vrsta popratne pojave	Broj popratnih pojava			Procenat od ukup. broja bolesnika
		m	ž	svega	
KOŽA	blag svrbež	2	6	8	10,0
	jak svrbež	0	4	4	5,0
	eritem	1	1	2	2,5
	dermatitis	2	2	4	5,0
	Svega	5	13	18	22,5
SLUZNICE	metal. okus	6	11	17	21,3
	gingivitis	2	0	2	2,5
	žgaravica	0	1	1	1,3
	bol u želucu	0	3	3	3,8
	proljevi	0	1	1	1,3
	Svega	8	16	24	30,0
BUBREG	albuminurija i cilindurija	0	1	1	1,3
	Svega	0	1	1	1,3
ŽIVČANI SUSTAV	vertigo	0	1	1	1,3
	Svega	0	1	1	1,3
KRV	leukopenija ispod 4000 L	0	5	5	6,3
	eozinofilija	5	14	19	23,8
	bazofilija	1	6	7	8,8
	trombopenija	0	9	9	11,2
	purpura	0	2	2	2,5
	Svega	6	36	42	52,5

Za razliku od mnogih autora, nismo opazili nijednu popratnu pojavu, koja bi nastala dulje vremena po završenoj auroterapiji.

Potpunosti radi treba spomenuti, da su još dvije bolesnice morale prekinuti liječenje zlatom zbog komplikacija, koje ne možemo dovesti u vezu s njime (tromboflebitis potkoljenice, akutni obostrani adneksitis).

Dalja dva bolesnika samovoljno su napustila liječenje u polovini kure zbog dovoljnog subjektivnog poboljšanja. Kod njih nije bilo popratnih pojava. Na tablici 7 označeni su kao »odustali«.

Tablica 6
Razlozi za prekid auroterapije

Grupa	Vrsta popratnih pojava	Broj bolesnika			Ukupno
		m	ž	svega	
KOŽA	jak pruritus	0	4	4	10
	eritem	1	1	2	
	dermatitis	2	2	4	
SLUZNICE	gingivitis	1	0	1	3
	bol u želucu	0	1	1	
	proljevi	0	1	1	
BUBREG	albuminurija i cilindurija	0	1	1	1
ZIVČANI SUSTAV	vertigo	0	1	1	1
KRV	leukopenija	0	1	1	10
	trombopenija	0	5	5	
	L-pen + TR-pen.	0	2	2	
	purpura	0	2	2	
Teško opće stanje na početku auroterapije		0	1	1	1
Ukupno		4	22	26	26

Na isto tako treba istaknuti, da kod 34 bolesnika nije bilo popratnih pojava, pa su bez komplikacija završili predviđeno liječenje (42,5%). Završni, zbirni pregled toka liječenja promatranih bolesnika daje tablica 7.

Tablica 7
Pregled toka liječenja kod promatranih bolesnika

	Broj bolesnika			Procenat
	m	ž	svega	
Bez popratnih pojava	11	23	34	42,5
Prolazne popratne pojave	4	12	16	20,0
Prekid liječenja zbog teških popratnih pojava	4	22	26	32,5
Komplikacije nezavisne o zlatu	0	2	2	2,5
Odustalo od liječenja	1	1	2	2,5
Ukupno	20	60	80	100,0

Tablica 8
Primjena BALa kod težih popratnih pojava

Slučaj broj	Primljena količina zlatne soli	Popratna pojava	Poduzete mjere	Rezultat
8	0,950 g	generaliziran jaki pruritus	BAL kroz 4 dana	Svrbež popustio, zatim postepeno nestao.
40	0,560 g	dermatitis	ACTH kroz 3 dana, bez učinka Zatim BAL kroz 3 dana	Promjene nestale za 7 dana
74	0,490 g	dermatitis	BAL kroz 7 dana	Promjene nestale za 10 dana

DISKUSIJA

Sve od opaženih popratnih pojava nisu jednako teške, pa nemaju istu važnost. Kod *kožnih popratnih pojava* nisu opažene značajne razlike s obzirom na spol i starost bolesnika, ni zavisnost od težine bolesti ili od primljene količine zlatnih soli. Suglasno s podacima iz literature nije utvrđena ni zavisnost između kožnih i drugih (osobito hematoloških) promjena, osim već spomenute eozinofilije.

Svrbež se javlja relativno često (kod promatranih bolesnika u 15^{0/0}). Ako nastaje polagano i postepeno, dovoljno je, da se doza zlata smanji ili poveća razmak među injekcijama. No ako se javlja naglo i u jakoj mjeri, treba prekinuti auroterapiju. Kod promatranih slučajeva eritema i dermatitisa svrbež se javio naglo i bio je vrlo intenzivan.

Dermatitis od zlata vjerojatno je češći, nego što se misli. Teškoća u njegovu identificiranju je u tome, što naliči drugim dermatozama (pityriasis, psoriasis), i što je vrijeme latencije između auroterapije i njegove pojave kadšto dosta dugo. Eksperimentalno je *A. Bogg* našla zlato u koži 6 godina poslije provedene auroterapije, ponajviše u makularnim lezijama (3). U prosuđivanju ovisnosti kožnih popratnih pojava o zlatu trebalo bi povesti računa još i o pitanju, ne sudjeluje li u njegovu postanku i vehikulum zlata, t. j. ulje. *Batterman*, *Grossman* i *Leifer* objavili su nedavno vrlo zanimljiva opažanja, prema kojima dermatitis može biti uzrokovan i senzibilizacijom preko sezamova ulja (1). Ta opažanja nisam imao prilike provjeriti.

Još jedno mišljenje zaslužuje da bude spomenuto. Mnogi su autori potvrdili prvobitnu opasku *Feldta* iz 1920. godine, da zglobni simptomi kronične reumatske upale bolje reagiraju na auroterapiju, ako u njezinu toku dođe do popratnih pojava na koži. Zbog čega je tome tako, nije do danas protumačeno.

Od kožnih popratnih pojava treba razlikovati ulceracije kože, uzrokovane reumatskim upalnim procesom, obično na donjim partijama nogu. Te su pojave opisali *Laine* i *Vainio* kod 12 od 2000 bolesnika (20). Takvih pojava kod promatranih bolesnika nije bilo.

U slučaju *proljeva* treba obustaviti davanje zlata, jer se tu pretpostavlja toksično oštećenje sluznice (34). Nastup bolova kod bolesnice s *ulkusom ventrikuli* potkrepljuje stajalište, da kod bolesti želuca i crijeva auroterapija nije indicirana.

Oštećenja jetre zlatom još su predmet diskusije, no čini se, da su vrlo rijetka. Mnogi su autori našli, da je oštećenje funkcije jetre uzrokovano reumatskim upalnim procesom (18, 23). Neki smatraju, da kod kronične reumatske upale uvijek postoji i kronična upala u jetri (11). Mišljenje, da kožne popratne pojave nastaju zbog oštećenja jetre zlatom, može se danas odbaciti, jer su nedavno *Laine* i *sur.* utvrdili, da u slučajevima kožnih aurida nema većih oštećenja jetre nego prosječno kod kroničnih poliartritičara (19).

U području *hematoloških promjena* treba obratiti najveću pažnju ukupnom broju leukocita i trombocita. U počecima primjene zlata opaženo je, da su neki slučajevi dermatitisa bili popraćeni leukopenijom, pa se smatralo, da su te dvije pojave među sobom zavisne. No u novije doba *Steinberg* je uvjerljivo dokazao, da u slučajevima dermatitisa ne

dolazi do depresije elemenata koštane moždine ni do smanjenja broja leukocita u perifernoj krvi (32). I kod 2 promatrana bolesnika utvrđen je uredan nalaz u koštanoj srži.

Ako broj leukocita padne ispod 4000, bolje je obustaviti davanje zlata. Takav pad utvrdio sam kod 5 bolesnika (6,3%). Kod dvije je liječenje kasnije nastavljeno, no kod treće je leukopenija ostala stacionarna, a kod 2 se uz to javila i trombopenija, pa auroterapija nije nastavljena.

Jača trombopenija predstavlja indikaciju za prekid auroterapije. *Sundelin* je postavio granicu od 150.000 i opazio pad ispod tog broja u 3,1% (34). Tako nizak pad utvrdio sam samo kod 2 bolesnice (=2,5%). *Ramos* i *Barrós* našli su, da pad trombocita kao i ostale hematološke popratne pojave mogu nastupiti u svakoj fazi auroterapije, pa i dva mjeseca iza njezina prestanka (30), što se kod promatranih bolesnika nije desilo.

Mehanizam postanka trombopenije nije razjašnjen. *Moeschlin* spominje akutnu alergičnu trombopeniju pod djelovanjem zlata (26). U novije je vrijeme utvrđeno, da postoje alergične medikamentne trombopenije (od kinina, kinidina, zlata, sedormida i t. d.), gdje se u serumu bolesnika nalaze »alergična« antitijela, koja djeluju samo u prisutnosti medikamenta, koji je izazvao alergiju. Što se tiče mehanizma djelovanja tih antitijela, koja pripadaju globulinima, još se ne zna, da li je antigen kompleks trombocita i alergena, ili alergen najprije reagira s jednim slobodno cirkulirajućim antitijelom i tek sekundarno aglutinira trombocite (36).

LIJEČENJE POPRATNIH POJAVA

Ako dođe do težih popratnih pojava (eritem, dermatitis, gingivitis, stomatitis, oštećenje bubrega i krvnih elemenata), treba odmah prekinuti auroterapiju, a često i provesti liječenje samih tih pojava. Katkad će dostajati aplikacija vitamina (C i kompleks B), te antialergika. Dobri rezultati postižu se i. v. aplikacijom kalcijevih soli uz visoke doze vitamina C (12, 35).

U teškim slučajevima suvereno je sredstvo BAL (dimerkaptopropanol), sintetski ditiol, koji je s obzirom na položaj svojih SH-skupina jači receptor arsena i nekih teških metala nego prirodni tkivni ditioli. Iza uspješnih eksperimentalnih i kliničkih rezultata (*Ragan* i *Boots* 29, *Edström* 8, *MacLeod* 25) našao je BAL širu primjenu kod težih popratnih pojava. Biokemizam i primjenu BALa uopće, kod nas je opisao *Beritić* (2). Taj se lijek daje u dozi od 2,5 do 3 mg na kg tjelesne težine, prva dva dana svaka 4 sata, trećeg dana svakih 6 sati, a od 4. do 10. dana daje se ista doza dva puta na dan (2). Općenito se dobro podnosi i samo katkad izaziva popratne pojave (nauzeja, povraćanje, salivacija, porast krvnog tlaka, grčevi u mišićju i t. d.). Na mjestu injekcije često se javlja bol. Teža oštećenja jetre smatraju neki kontraindikacijom za BAL (8).

Mi smo primijenili domaći preparat Dimerkaptopropanol kod 3 bolesnika: kod 1 teškog pruritusa i 2 dermatitisa (tablica 8).

Davali smo male doze od oko 200 mg na dan, a učinak nije izostao. Osim lokalne boli na mjestu i. m. aplikacije nismo zapazili smetnja od strane BALa. U novije doba daju se kod popratnih pojava kortikosteroidi i ACTH, pa *Holbrook* i sur. tvrde, da ACTH djeluje bolje od BALa (14). Kod jedne bolesnice s dermatitisom primijenio sam najprije ACTH, no kako nije bilo uspjeha, morao sam aplicirati BAL, na što se dermatitis izgubio.

PROFILAKSA

Profilaksa popratnih pojava mnogo je važnija od liječenja. No tako dugo, dok se ne otkrije pravi razlog postanka popratnih pojava, bit će i profilaksa ograničena na mjere opreznosti.

Profilaksa počinje zapravo već kod postavljanja indikacije, a zatim kod izbora preparata, jer po podacima iz literature, svi oni nisu jednako toksični. Prethodno testiranje osjetljivosti prema zlatu nije moguće izvršiti (34).

Svim bolesnicima davao sam paralelno sa zlatom vitamin C u dozi od 2 g na dan per os. To je uobičajena metoda u našoj ustanovi (37, 38). I neki drugi autori prakticiraju tu kombinaciju (7, 12, 30, 35).

Treba paziti na eventualne urtikarijalne reakcije u početku liječenja i stalno pažljivo nadzirati kožu, sluznicu usne šupljine i redovno vršiti laboratorijske pretrage krvi i mokraće (albuminurija, mikrohematurija!), po mogućnosti svakog tjedna. Doze zlata treba povisivati oprezno i postepeno.

Preporučuje se oprez kod bolesnika, kod kojih se očituju »reaktivne« pojave u smislu egzacerbacije reumatskog procesa, a osobito kod pojave eozinofilije.

Ako se pojavi svrbež, gorko-metaličan okus i umjereni pad broja leukocita ili trombocita, treba smanjiti dozu zlata i uključiti veći razmak između pojedinih injekcija.

Ako unatoč tome dođe do izrazitih težih popratnih pojava, treba auroterapiju odmah prekinuti i prema težini tih pojava primijeniti opisano liječenje.

Relativno mali broj popratnih pojava kod promatranih bolesnika i činjenica, da nije bilo nijednog zaista teškog poremećenja, pokazuju, da auroterapija uz opisane mjere opreza ima svoje opravdanje i da je treba zadržati u antireumatskom terapijskom planu, sve dok se ne nađe drugo, bolje i uspješnije sredstvo.

Literatura

1. *Batterman, R. C., A. J. Grossman i P. Leifer: Arthritis and Rheumatism 1* (1958) 167.
2. *Beritić, T.: Saopćenja 3* (1958) 10.
3. *Bogg, A.: Acta Rheum. Scand. 4* (1958) 86.
4. *Böni, A.: Schweiz. med. Wschr. 87* (1957) 208.
5. *Cohen, A., J. Goldman i A. W. Dubbs: J. A. M. A. 133* (1947) 749.
6. *Hollander, J. L.: Comroe's Arthritis and allied Conditions, Lea & Febiger, Philadelphia* 1954.
7. *Drescher, R.: Z. Rheumaforschg. 15* (1956) 84.
8. *Edström, G.: Ann. rheum. Dis. 9* (1950) 109.
9. *Edström, G. i P. Gedda: Acta Rheum. Scand. 3* (1957) 129.
10. *Freyberg, R. H.: J. Chron. Dis. 5* (1957) 723.
11. *Gros, H.: Schweiz. med. Wschr. 87* (1957) 999.
12. *Happel, P. i W. Meyer: Medizinische* (1953) 175.
13. *Heikinheimo, R. i O. Sallas: Acta Rheum. Scand. 4* (1958) 49.
14. *Holbrook, W. P. i dr.: J. A. M. A. 164* (1957) 1469.
15. *Isemin, L. i A. Fournier: La Polyarthrite chronique évolutive, Masson et Cie, Paris* 1956.
16. *Jeffrey, M. R., H. F. Freundlich i D. M. Baileyn: Ann. rheum. Dis. 17* (1958) 52.
17. *Kulonen, E., P. Mäkinen i A. Telkkä: Acta Rheum. Scand. 4* (1958) 60.
18. *Laine, U. i dr.: Acta Rheum. Scand. 1* (1955) 184.
19. *Laine, U. i dr.: Acta Rheum. Scand. 1* (1955) 198.
20. *Laine, U. i K. Uainio: Acta Rheum. Scand. 1* (1955) 113.
21. *Lamache, A. i dr.: Rev. rhumat. 22* (1955) 140.
22. *Lande, K.: Münch. med. Wschr. 74* (1927) 1132.
23. *Lefkovits, A. i I. Farrow: Ann. rheum. Dis. 14* (1955) 162.
24. *Lockie, L. M., B. M. Norcross i D. J. Riordan: J. A. M. A. 167* (1958) 1204.
25. *Macleod, J. G.: Ann. rheum. Dis. 7* (1948) 143.
26. *Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, G. Thieme, Stuttgart* 1952.
27. *Okka, M. i J. Kytälä: Acta Rheum. Scand. 3* (1957) 249.
28. *Pick, E.: Wikliwo 40* (1927) 1175.
29. *Ragan, Ch. i R. H. Boots: J. A. M. A. 113* (1947) 752.
30. *Ramos, F. H. i B. Barrós: A. I. R. 1* (1958) 103.
31. *Stanojević, B.: Bolesti lokomotornog aparata. Reumatske bolesti i artropatije, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb* 1958.
32. *Steinberg, Ch. L.: Ann. rheum. Dis. 7* (1948) 256.
33. *Steinbrocker, O. i dr.: J. A. M. A. 140* (1949) 659.
34. *Sundelin, F.: Die Goldbehandlung der chronischen Arthritis unter besonderer Berücksichtigung der Komplikationen, Acta Med. Scand. suppl. 1941.*
35. *Voit, K.: Ther. Gegenw. 97* (1958) 293.
36. *Weinrich, J.: Dtsch. med. Wschr. 82* (1957) 2077.
37. *Zdunić, A.: Lij. vjes. 76* (1954) 461.
38. *Zdunić, A.: Reumatizam 1* (1955) 111.

Summary

SIDE-EFFECTS IN GOLD TREATMENT

In our series of 80 patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with gold-salts the side-effects have been observed and analyzed. The results obtained are compared with data from literature. The symptoms of the basic disease growing worse in the sense of the exacerbation of the rheumatic process, which usually occurs at the beginning of the treatment but may appear also later, are regarded as »the reaction to aurotherapy«. In one case they manifested themselves in a serious general clinical picture.

Side-effects manifest themselves on the skin, on the mucous membranes, on the kidneys, on the nervous system and in the blood, and should always be met with caution; it is often necessary to discontinue aurotherapy or to apply a special treatment. But there are several gradations and all side-effects are not equally heavy. In pruritus, a light itching, appearing gradually and usually ceasing when the dose of gold is reduced, is to be distinguished from a sudden, intense itching which is often an alarm for an imminent dermatitis. Dermatitis was observed in four patients. Relatively frequent is a bitter metallic taste in the mouth, which usually ceases spontaneously; gingivitis was observed only in two patients. Temporary aches in the stomach or heart-burning do not indicate a serious danger, except for gastroduodenal ulcer in which case aurotherapy is not indicated. Side-effects on the kidney are not frequent but may be serious; in one case it came to a transitory slight albuminuria and cylindruria. The most serious side-effects may occur in the blood. Three heavy leucopenias, seven thrombopenias (in two cases they were combined) and two slight purpuras were recorded. In such cases the treatment must be discontinued immediately. Eosinophilia is a frequent sign of an approaching danger. All side-effects recorded passed and there were no permanent injuries.

In 62.5% of the patients aurotherapy was fully applied, while in 32.5% it was discontinued on account of side-effects due to gold. Heavier side-effects require a special treatment: application of calcium and Vitamin C, corticosteroids, ACTH and BAL, which was applied in three patients with good results.

Great importance is attached to the prevention of side-effects. For this purpose a regular control of the skin and mucous membranes is necessary, as well as regular laboratory examinations of the blood and urine. In addition, all patients were given Vitamin C per os in doses of 2 g a day. The dose of gold should be increased gradually and cautiously. A small number of more serious side-effects shows that gold, under the precautions set forth, can successfully be applied in the therapy of rheumatoid arthritis. It is essential that the early signs of intolerance should be discovered in time and treated immediately, by which any danger for the patient is avoided.

*Rheumatology Centre,
Zagreb*

*Received for publication
March 15, 1959*