

# بررسی عوارض سدیم تیومالات طلا در درمان آرتریت روماتوئید.

دکتر بهزاد حیدری، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل  
دکتر ضیاءالدین نوروزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Complications of Gold Sodium Thiomalate Therapy in Rheumatoid Arthritis ABSTRACT

To determine the complications of gold sodium thiomalate therapy in rheumatoid arthritis (RA), 32 patients with active RA (27 female, 5 males) treated for a mean period of 28±14 weeks were studied.

From these patients, 62.5 (46 - 79) percents showed at least one drug reaction. Pruritus was the most common complication occurred in 59 (42 - 76) percents, and was accompanied by skin rash in 37 (15 - 57) percents of cases. Renal, mucosal and post-injection complication developed, each in 16 (3 - 29) and percents of patients. Hematologic and pulmonary reaction occurred in 12.5 (1 - 24) and 9 (1 - 19) percents of cases respectively. Drug reaction resulted to discontinuation of gold therapy in 19 (5 - 32) percents of patients. Majority of drug reactions occurred during the first 15 weeks of therapy.

In comparison to reports coming from other studies, drug reactions in Iranian patients were more frequent but less severe.

**Key Words:** Gold sodium-thiomalate; Rheumatoid arthritis; Drug reaction.

## چکیده

درصد (۲۴-۱) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) و عوارض ریوی در  $9 \pm 5$  درصد (حدود اطمینان ۹۵ درصد، ۱۹-۱) بیماران بروز نمود. در  $19 \pm 7$  درصد (۳۲-۵) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) بیماران به علت عوارض دارویی درمان قطع شد. در بقیه بیماران با ادامه درمان، عوارض برطرف گشت. عوارض دارویی در اکثریت بیماران در ۱۵ هفته اول درمان ظاهر شد. در مقایسه با آمارهای خارجی تعداد بیماران مبتلا به عوارض زیادتر ولی شدت آنها کمتر است.

## مقدمه

املاح طلا از داروهای اساسی درمان آرتریت روماتوئید هستند که می‌توانند به تنهایی یا همراه با داروهای دیگر در اوایل بیماری و یا حتی در موارد پیشرفته برای کنترل فعالیت

هدف از این مطالعه، بررسی عوارض سدیم تیومالات طلا در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی بابل و مقایسه آن با آمارهای خارجی بود.

تعداد ۳۲ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال (۲۷ زن و ۵ مرد) به مدت  $28 \pm 14$  هفته به روش استاندارد با این دارو درمان شدند.

در مدت درمان، ۶۲/۵ درصد بیماران (۷۹-۴۶) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) حداقل یک نوع عارضه دارویی را نشان دادند. شایعترین عوارض دارویی خارش بود که در  $59 \pm 8$  درصد (۷۶-۴۲) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) بیماران بروز کرد و در  $37 \pm 11$  درصد (۵۹-۱۵) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) با راش پوستی همراه بود. عوارض مخاطی، کلیوی و واکنش‌های دارویی پس از تزریق هرکدام در  $16 \pm 6$  درصد (۲۹-۳) با حدود اطمینان ۹۵ درصد) و عوارض خونی در  $12/5 \pm 6$

بیماری مورد استفاده قرار گیرند (۵-۱). درحین درمان با املاح طلا  $\frac{1}{3}$  بیماران عوارض دارویی نشان می‌دهند. از این عوارض، ۶۰-۷۰ درصد آنرا عوارض پوستی و مخاطی که اکثراً جزئی و گذرا هستند تشکیل می‌دهد و عوارض مهم خونی، کبدی و کلیوی نادر است (۶-۱۲ و ۲).

واکنش‌های پس از تزریق (Post-injection Reactions) که ممکن است بصورت سریع یا بطئی پس از تزریق عضلانی بروز کنند در ۳۴٪ بیماران گزارش شده است (۲). عوارض خطیر خونی، کلیوی املاح طلا در صورت عدم تشخیص و تداوم درمان می‌تواند منجر به ضایعات غیر قابل برگشت و گاهی منجر به مرگ بیمار گردد (۹ و ۶ و ۲).

آشنایی با عوارض دارو و قطع به موقع آن مرگ و میر ناشی از عوارض را از ۴ درصد در ابتدای مصرف دارو به ۵/۰ درصد در زمان حاضر تقلیل داده است. لذا قبل از تجویز دارو باید از بیمار، تاریخچه دقیق از سوابق آلرژی و مصرف قبلی دارو به دست آورد و در فواصل زمانی مناسب آزمایشات لازم را برای تشخیص عوارض انجام داد (۶ و ۴ و ۳ و ۲). گرچه املاح طلا با عوارض متعددی همراه هستند ولی با تجویز صحیح آن می‌توان از بروز ضایعات تخریبی مفصل جلوگیری کرد و حتی در مواردی نیز ممکن است باعث ترمیم ضایعات مفصلی گردند (۵-۲).

مشاهدات ما نشان می‌دهد که در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران تحت درمان با طلای تزریقی، بعلت بروز عوارض پوستی باید درمان را قطع کرد. به همین سبب به منظور بررسی و آشنایی با عوارض طلای تزریقی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی بابل و مقایسه آن با آمار گزارش شده خارجی، مطالعه حاضر انجام شده است.

است. حداقل سه ماه قبل از شروع درمان با طلا، مقدار داروهای قبلی بیمار ثابت نگاه داشته شده و در طول مدت مطالعه نیز بدون تغییر ادامه داده شد. تزریق GST به مقدار ۵۰ میلی‌گرم در هفته تا ۲۰ هفته، سپس ۵۰ میلی‌گرم هر دو هفته تا سه تزریق؛ و ۵۰ میلی‌گرم هر یک هفته تا سه تزریق انجام شد و تزریق نگاه دارنده به مقدار پنجاه میلی‌گرم در ماه ادامه یافت. قبل از درمان، تستهای کامل خونی، کبدی، کلیوی برای همه بیماران انجام شد. آزمایشات CBC، شمارش پلاکتها و آزمایش کامل ادرار در چهار هفته اول درمان قبل از تزریق و سپس به فاصله هر دو تا چهار هفته تکرار گردید و در مدت درمان نگاه دارنده نیز به فواصل هر ۱-۲ ماه آزمایشات کامل انجام شده است. در صورت بروز عوارض، دارو به مقدار کمتر یا به فواصل طولانی‌تر تجویز گردید و یا به صورت موقتی تا برطرف شدن عوارض قطع و مجدداً ادامه داده شد. در صورت بروز عوارض شدید یا عود عوارض، بعد از شروع مجدد درمان، GST بصورت کامل قطع گردید.

کلیه بیماران قبل از شروع درمان با GST علایم فعالیت بیماری را به نشانه درد و تورم مفصلی حداقل در ۶ مفصل، سفتی صبحگاهی به مدت بیش از ۴۵ دقیقه؛ سرعت سدیمان بیش از ۳۰ میلی‌متر در ساعت؛ و تغییرات رادیوگرافیک آرتریت روماتوئید مرحله II یا بالاتر طبقه‌بندی steinbrocker (۱۴) داشتند. بیمارانی که قبلاً با GST درمان شده بودند یا حساسیت به آن نشان دادند و همچنین بیماران کبدی، کلیوی، خونی و زنان حامله از مطالعه خارج گردیدند. داده‌های بدست آمده بصورت میانگین و انحراف معیار جمع‌آوری شد. مقایسه متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای دو به عمل آمده است.

## یافته‌ها

در مدت مطالعه، ۳۲ بیمار (۲۷ زن و پنج مرد) که ۶۹ درصد آنان سرپوزیتیو بودند به مدت  $14 \pm 28$  هفته تحت درمان با GST تزریقی قرار گرفتند (جدول ۱). مقدار داروی تجویز شده برای هر بیمار  $350 \pm 964$  میلی‌گرم بوده است. در بیست نفر حداقل یک نوع عارضه دارویی که عمدتاً پوستی مخاطی بوده مشاهده شد (جدول ۲). این عارضه در ۱۴ نفر یا

## روش و مواد

تشخیص آرتریت روماتوئید با معیارهای تجدید نظر شده ۱۹۸۷ کالج روماتولوژی آمریکا (۱۳) تأیید شده است. داروی مورد استفاده، سدیم تیوماتلات طلا Gold sodium thiomalate (GST) است که بصورت تزریق عضلانی به تنهایی یا همراه با داروهای قبلی بیمار (جدول ۱) بکار رفته

## بحث

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که عوارض GST در بیماران ما نسبت به آمار گزارش شده خارجی زیادتر است (۶۲/۵٪ در مقابل ۳۴٪). با این حال عوارض خطیر خونی کلیوی در این مدت کوتاه درمانی مشاهده نشده است. علت قطع دارو بجز در یک مورد که به علت پنومونیت بوده، در بقیه موارد فقط عوارض پوستی شدید و پیشرفته همراه با خارش مزاحم می‌باشد. نوع عارضه و شدت آن در این بررسی به مدت درمان و مقدار داروی تجویز شده ارتباط نداشته است و اکثراً عوارضی که منجر به قطع درمان شده قبل از هفته پانزده بروز کرده است.

عوارض ترکیبات مختلف املاح طلا متفاوت است و بسته به نوع داروی مصرفی، نوع عوارض و شیوع آن در مطالعات مختلف متفاوت بوده است (۲).

داروی مورد استفاده در این مطالعه GST است که نسبت به املاح دیگر آلودگی بیشتری به نیکل دارد. درحین درمان با GST، نیکل یا ترکیب طلا هرکدام می‌توانند به تنهایی باعث حساسیت دارویی گردند (۱۵).

مکانیسم ایجاد حساسیت دارویی با املاح طلا، ممکن است ناشی از رسوب دارو در بافتها، واکنش‌های وابسته به ایمنی، آلرژی تماسی و یا آلودگی املاح طلا به نیکل باشد. دخالت هریک از این عوارض ممکن است با زمینه ژنتیکی خاصی ارتباط داشته باشد (۱۵، ۲۰ و ۷ و ۸). باید دانست که زمینه آلرژی در کسانی که به املاح طلا حساسیت نشان می‌دهند بیشتر از افراد عادی نیست (۸).

شیوع نسبتاً بالای عارضه دارویی در بیماران مورد مطالعه علاوه بر نوع داروی مورد استفاده ممکن است به زمینه ژنتیکی بیماران نیز ارتباط داشته باشد زیرا بعضی از عوارض املاح طلا در ارتباط با آنتی‌ژنهای بافتی خاصی بروز می‌کند (۲۰ و ۱۷ و ۱۱).

در همه بیمارانی که در این مطالعه عوارض دارویی نشان داده‌اند پس از قطع GST با وجود ادامه درمان با داروهای دیگر، عوارض بطور کامل برطرف گشته و تجویز مجدد GST باعث ظهور دوباره عوارض شده است، لذا این عوارض را باید به GST ارتباط داد و داروهای دیگر نباید مسئول عوارض در بیماران باشند، زیرا برطرف شدن واکنش دارویی به دنبال قطع

۷۰ درصد (۹۰-۵۰ با حدود اطمینان ۹۵ درصد) ضمن ادامه درمان برطرف گردید ولی در پنج بیمار بعلت عوارض شدید پوستی و یک بیمار بعلت پنومونیت درمان قطع شد. بدین ترتیب در ۱۹ درصد کل بیماران مورد مطالعه (۳۲-۵ با حدود اطمینان ۹۵ درصد)، بعلت عوارض دارویی درمان قطع شده است.

شایعترین عارضه دارویی در بیماران ما خارش بود که در ۵۹±۸ درصد بیماران (۷۶-۴۲ با حدود اطمینان ۹۵ درصد) ظاهر شد. از این تعداد فقط در ۳۷±۱۱ درصد (۵۹-۱۵ با حدود اطمینان ۹۵ درصد) با راش پوستی همراه بود.

در ۳ بیمار عارضه ریوی ناشی از GST بصورت سرفه، هموپتیژی و تنگی نفس ظاهر شد که در ۲ نفر با ادامه درمان برطرف گردید. در ۱۶ درصد بیماران (۲۹-۳ با حدود اطمینان ۹۵ درصد). عوارض مخاطی بصورت زخم مخاط دهان و زبان همراه با درد بروز کرد که با ادامه درمان برطرف شد. عوارض خونی بصورت لوکوپنی موقت در دو بیمار و لکوسیتوز در یک نفر و عوارض کلیوی به شکل پروتینوری گذرا و هماتوری و سیلندر اوری در ۵ نفر ظاهر شد که با ادامه درمان برطرف گردید. عوارض پس از تزریق مثل تشدید دردهای مفصلی، احساس داغ‌شدگی، درد شکم و تاری موقتی دید جمعاً در ۵ بیمار مشاهده شد که با ادامه درمان برطرف شد.

زمان بروز عوارض از هفته دوم تزریق تا هفته ۳۴ متفاوت بوده است ولی اکثریت بیماران قبل از هفته پانزدهم عوارض دارویی را نشان داده‌اند. ۷۲ درصد بیمارانی که عوارض دارویی نشان داده‌اند سرپوزیتیو بوده‌اند درحالی‌که فقط ۴۰ درصد بیماران سرورنگاتیو بوده‌اند (جدول ۳). این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود؛ همچنین ۸۰ درصد مردان و ۵۹ درصد زنان تحت درمان با GST دچار عوارض دارویی شدند که تفاوت معنی‌دار نبود. همچنین ۸۰ درصد مردان و ۵۹ درصد زنان تحت درمان با GST دچار عوارض دارویی شده‌اند که تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۴). در همه بیماران پس از بروز عوارض شدید دارویی، تزریق GST بطور موقت قطع گردید و درمان با داروهای دیگر ادامه داد شد و پس از برطرف شدن عارضه، مجدداً تجویز GST در همه بیماران بجز در یک بیمار مبتلا به پنومونیت شدید صورت گرفت و پس از بروز مجدد عوارض دارویی، در صورت شدید بودن GST بطور کامل متوقف شد.

یک دارو، نشانه ارتباط آن عارضه با آن دارو است و بروز عارضه با تجویز مجدد همان دارو این ارتباط را تقویت می‌کند (۲۱).

جدول ۱- مشخصات بیماران مورد مطالعه

تعداد	مشخصات بیماران
۳۲	تعداد کل بیماران
۲۷/۵	مرد / زن
	سن (سال)
حدود (میانگین $\pm$ SD) =	حدود (میانگین $\pm$ SD) =
۱۴-۷۳ (۴۵ $\pm$ ۱۱)	مدت بیماری (ماه)
حدود (میانگین $\pm$ SD) =	حدود (میانگین $\pm$ SD) =
۲-۳۶۰ (۷۸ $\pm$ ۴۵)	فاکتور روماتوئید
۲۲/۱۰	منفی / مثبت
	مدت درمان با طلا (هفته)
حدود (میانگین $\pm$ SD) =	حدود (میانگین $\pm$ SD) =
۲-۱۰۴ (۲۸ $\pm$ ۱۴)	مقدار کلی طلای تجویز شده برای هر بیمار (میلی‌گرم)
حدود (میانگین $\pm$ SD) =	حدود (میانگین $\pm$ SD) =
۵۰-۲۳۵۰ (۹۴۴ $\pm$ ۳۵۰)	داروهای مورد استفاده بیمار بغیر از طلا (تعداد بیماران)
۲۱	کلروکین
۱۸	پردنیزولون
۳۲	داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
۶	سولفاسالازین

جدول ۲- عوارض مشاهده شده در طول مدت درمان با سدیم تیومالات طلا

نوع عوارض	تعداد بیماران	(درصد)	حدود اطمینان
عوارض پوستی	۱۹	(۵۹ $\pm$ ۸)	۴۲-۷۶
خارش	۱۲		
خارش همراه با بثورات جلدی	۷		
عوارض مخاطی	۵	(۱۶ $\pm$ ۶)	۳-۲۹
استوماتیت	۳		
گلوستیت	۲		
عوارض خونی	۴	(۱۲/۵ $\pm$ ۶)	۱-۲۴
لوکوپنی	۳		
لوکوسیتوز	۱		
عوارض کلیوی	۵	(۱۶ $\pm$ ۶)	۳-۲۹
پروتنینوری	۲		
سیلندر هیالن	۱		
هماتوری	۱		
لوکوسیتوزی	۱		
عوارض ریوی	۳	(۹ $\pm$ ۵)	۱-۱۹
هموپتزی	۲		
پنومونیت	۱		
واکنش‌های پس از تزریق	۵	(۱۶ $\pm$ ۶)	۳-۲۹
تشدید درد مفصلی	۲		
احساس داغ شدگی			
تاری موقتی دید	۱		
درد شکم	۱		

جدول ۳- شیوع عوارض دارویی در بیماران سروپوزیتوو و سرونکاتیوو

مشخصات بیماران	تعداد بیماران
بیماران مورد مطالعه	۲۲
بیمارانی که دچار عوارض دارویی شده‌اند	۱۶
سروپوزیتوو	۱۰
سرونکاتیوو	۴

جدول ۴- شیوع عوارض دارویی در بیماران مرد و زن

مشخصات بیماران	تعداد بیماران
تعداد بیماران مورد مطالعه	۲۷
بیمارانی که دچار عوارض دارویی شده‌اند	۱۶
مرد	۵
زن	۴

این بررسی نشان می‌دهد که در درمان کوتاه مدت آرتريت روماتوئید با GST عوارض جدی خونی، کلیوی و کبدی در بیماران ما نادر است و مشکل عمده درمان، بروز عوارض پوستی و مخاطی است. چون اکثر این عوارض پوستی با خارش همراه هستند، با پرسش از بیماران می‌توان از وجود آن آگاه شد. با توجه به افزایش شیوع عوارض در بیماران سروپوزیتوو و بیماران مرد، توجه به این نکته خصوصاً در سه ماهه اول درمان می‌تواند از خطرات ناشی از دارویی جلوگیری نماید.

## منابع

- 1- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on clinical Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-22.
- 2- Gordon DA. Gold Compounds and penicillamine in the rheumatic disease. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, sledge, editors. *Textbook of Rheumatology*. Fifth edition, Philadelphia, WB Saunders, 1977:759-69.
- 3- Congham PG, Brooks P. Disease Modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1998;3: 167-73.
- 4- Katel W. Current status of basic antirheumatic therapy. *Fortschr Med* 1994;112: 419-22.
- 5- De Asit N, Le Loet X, Czernichowp, et al. How do French rheumatologist treat early rheumatoid arthritis. *Rev Rheum Eng Ed* 1996;63: 188-98.
- 6- American college of Rheumatolog Ad Hoc Committe on clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39: 723-31.
- 7- Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM. Contact and irritant stomatitis. *semin cutan Med Surg* 1997;16: 314-19.
- 8- Silva R, Periera F, Bordalo O, et al. Contact Allergy to gold sodium thiosulfate. *Clinical Dermatitis* 1997;37: 78-81.
- 9- Music E, Tomsic M, Logar D. Gold salt alveolitis in 3 patients with rheumatoid arthritis. *Pnomologic* 1995;49: 367-72.
- 10- Zaazura JS, de-la-Fuente AM, Rodriguezjc, Garcia GB, Rodrigues AP. Obstructive sialadenitis caused by intraparotid deposits of gold salts, a case report. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod* 1996;81:619-51.
- 11- Sakkas LI. Gold-induced nephropathy in rheumatoid arthritis and HLA class II genes *Ann Rheum Dis* 1993;52: 300.
- 12- Smith RW, Leppard B, Barnett NL, Millawrd sadler GH, Mecrae F, Cawley MI. Chrysiasis revisited, A clinical and pathological study, *Br J Dermatol* 1995;133:671-8.
- 13- Arnett Fc, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association, 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 315-24.
- 14- Steinbrocker O, Trager CH, Batterman RC. Radiographic staging system for rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949;140:659.
- 15- Choy EH, Gambling L, Best SL, et al. Nickel contamination of gold salts, Link with gold-induced skin rash. *Br J Rheumatol* 1997;36:1054-8.
- 16- Wooley PH, Griff in J, Panayl GS, Batchelor IR, Welsh KI, Gibson TJ. HLA -DR antigens and toxic reactions to sodium thiomalate and D-penicillamin in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1980;30:300.
- 17- Bruze M, Bjorkner B, Moller H. Skin testing with gold sodium thiomalate and gold sodium thiosulfate. *Contact Dermatitis*, 1995;32:58.
- 18- Rodrigues - Perez. Association of HLA-DRS with mucocutaneous lesion in patients with rheumatoid arthris receiving gold sodium thiomlate. *J Rheumatol* 1994;21:41.
- 19- Kermarrec N, Dubay C, De Gouyon B, et al. Serum IgE concentration and other immune manifestation of treatment with gold salts are linked to the MHC and IL-4 region in the rat. *Genomics* 1996;31:11-4.
- 20- Kermarrec N, Blanpied C, Pelletive L, et al. Genetic study of gold - induced immune disorders in the rat. *Nephrol Dial transplant* 1995;10:2181-91.
- 21- Wood AJ. Advers reactions to drugs. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal Medicine*. 13th edition Philadelphia McGraw-Hill inc, 1994:405-412