

CONTRIBUȚII LA ACȚIUNEA BUTAZOLIDINEI ASUPRA PARENCHIMULUI HEPATIC

F. *Biró*, L. *Kasza*, G. *Biró*, A. *Nagy*

Părerile cu privire la acțiunea exercitată de butazolidină asupra parenchimului hepatic diferă. Unii autori (6, 10, 11, 13, 24) presupun o acțiune hepatotoxică, în timp ce alții (4, 5, 12, 20) contestă acest fapt. Există autori care utilizează butazolidina chiar și în îmbolnăvirile însoțite de leziuni hepatice, ca de ex. pentru suprimarea febrei cirotice (3) sau în sindromul hepato-renal (16). Experiențele noastre au fost efectuate în scopul de a lămuri această problemă discutată.

Metoda de examinare

Observațiile noastre le-am făcut utilizând material clinic și animale de experiență.
I. Am examinat funcțiunile hepatice la 115 bolnavi tratați cu butazolidină, urmărind

reacția de timol și activitatea transaminazei acidului glutamic și a acidului acetic-oxalic din ser. Bolnavilor li s-au administrat 4—5 fiole butazolidină în mușchi.

II. Experiențele pe animale au fost efectuate folosind 100 de șobolani albi. În timpul experiențelor, animalele au fost supuse unui regim alimentar obișnuit. Greutatea lor a variat între 100—150 g.

A. În prima serie de experiențe ficatul șobolanilor tratați cu butazolidină a fost examinat histologic în mai multe serii de experiențe. 70 de animale au fost împărțite în următoarele grupe:

1. 20 de șobolani au primit o cantitate corespunzătoare unei doze terapeutice umane.
2. 20 de șobolani au primit o cantitate de 10 ori mai mare decât doza terapeutică.
3. 20 de animale au primit o cantitate de 15 ori mai mare decât doza terapeutică.
4. 10 animale au fost păstrate pentru efectuarea controlului histologic. Șobolanii au fost sacrificați la intervale de 7—10 zile. Ficatul lor l-am fixat în formol neutru 1:9, preparând secțiuni de 6—8 microni, colorate cu hematoxilină-eozină. Van-Gieson și Sudan III.

B. În a doua serie de experiențe, rezultatele examinărilor noastre histologice au fost completate cu examinarea funcțiilor hepatice ale animalelor cărora li s-a administrat butazolidină. În acest scop am utilizat 30 de șobolani, care au fost împărțiți în 3 grupe de câte 10 animale. 10 animale au primit o doză terapeutică de butazolidină, 10 o cantitate de 10 ori mai mare decât doza terapeutică, iar 10, care au servit ca martori, au primit intramuscular ser fiziologic. După 10 zile de tratament, animalele au fost sacrificate prin decapitare, iar singele prelevat l-am centrifugat. Pentru examinarea funcțiilor hepatice am considerat că cea mai indicată metodă este stabilirea conținutului în transaminază a acidului glutamic și a acidului acetic-oxalic din serul sanguin, precum și proba de turbiditate cu timol.

În afară de examenul morfo-funcțional al ficatului am studiat, atât macroscopic, cât și microscopic, mucoasa gastrică la 30 șobolani tratați cu 100 mg/kg butazolidină.

Rezultate experimentale

I. *Rezultatele observațiilor clinice.* După tratamentul cu butazolidină, dintre cei 115 bolnavi numai la 8 proba de turbiditate cu timol a prezentat pozitivitate. La 4 dintre acești 8 am obținut valori limită, iar la ceilalți 4, în antecedentele persoanele figura hepatita epidemică, deci semnele care indicau o leziune hepatică au fost observate la internare.

La toți bolnavii, valorile transaminazei au variat între 10—35 unități, ceea ce înseamnă că am obținut un rezultat negativ.

II. Examinările pe animale de experiență.

A. Rezultatele examenului histologic al ficatului

1. Ficatul șobolanilor aparținând grupei 1, cărora li s-a administrat butazolidină în cantitate corespunzătoare unei doze terapeutice, nu a prezentat la microscop nici o modificare patologică. Tabloul histologic a avut același aspect ca și structura histologică a ficatului animalelor martori.

2. Animalelor de experiență din grupa a 2., li s-a dat o cantitate de 10 ori mai mare decât doza terapeutică. La 19 dintre cei 20 șobolani din această grupă am găsit o structură hepatică complet intactă (Fig. nr. 1). Numai într-un singur caz am pus în evidență eozinofilie nucleară sporadică.

3. Animalelor din grupa a 3., li s-a administrat o cantitate de 15 ori mai mare decât doza terapeutică. În ficatul aproape al tuturor șobolanilor am observat o hiperemie foarte pronunțată atât în sinusuri, cât și în secțiunile vasculare (Fig. nr. 2 și 3). La 15 animale ficatul a prezentat un aspect normal. În 3 cazuri în secțiunea hepatică am găsit infiltrație limfocitară și histiocitară în focare în regiunea periportală (Fig. Nr. 4).

La 2 animale am pus în evidență în ficat semne care indicau focare de

BIRO F. ŞI COLAB.: CONTRIBUȚII LA ACȚIUNEA BUTAZOLIDINEI ASUPRA
PARENCHIMULUI HEPATIC

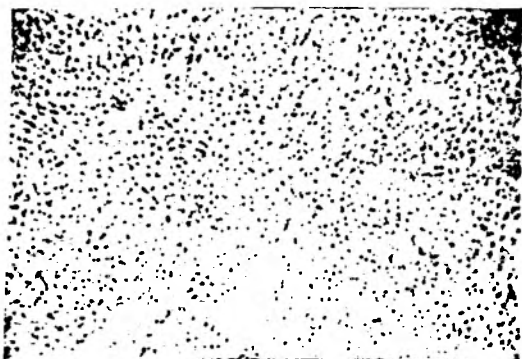


Fig. nr. 1. - Ficatul unui șobolan cărui i s-a administrat o doză de 100 mg/kg de butazolidină. Structura ficatului complet normală.

He. Eo. Oc. 6 x; Ob.: 6/0.16.

Fig. nr. 2. - Ficatul unui șobolan cărui i s-a administrat o doză zilnică de 150 mg/kg de butazolidină. Se observă o biperemie destul de accentuată în secțiunile vasculare transversale.

He. Eo. Oc. 6 x; Ob.: 6/0.16.

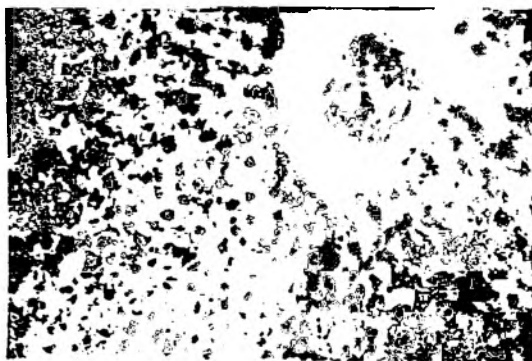
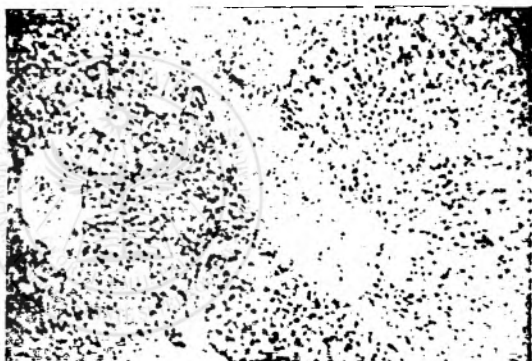


Fig. nr. 3. - Tabloul corespunzător figurii de mai sus. Se observă că biperemia se extinde și asupra sinusurilor.

He. Eo. Oc. 6 x; Ob.: 6/0.16.

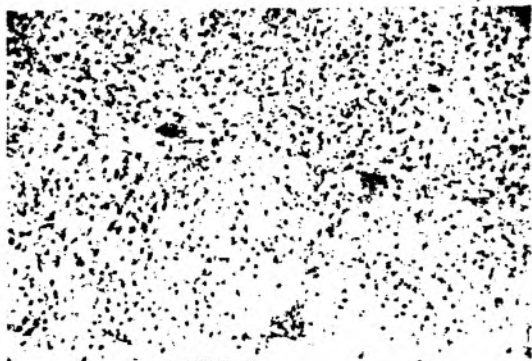


Fig. nr. 4. - Ficatul unui șobolan cărui i s-a administrat 150 mg/kg de butazolidină. Infiltrație limfocitară perivasculară (Uneori se observă și în ficatul rozătoarelor netratate).



Fig. nr. 5. - Stomac de șobolan. În partea glandulară se observă nenumărate ulceratii de dimensiuni mai mici sau mai mari.

degenerescență parenchimatooasă: protoplasmă vacuolară cu cavități de mărime mijlocie. În nucleii celulelor am observat semne de microdegenerescență: picnoză și eozinofilie nucleară.

B. Rezultatele examinării probelor hepatice funcționale ale animalelor de experiență.

Tabelul Nr. I.

În tabelul Nr. 1 prezentăm rezultatele probelor hepatice funcționale la șobolanii cărora li s-a administrat o doză zilnică de butazolidină de 10 mg/kg.

Nr. curent	Transaminaza	Timol
1	15	Ø
2	30	Ø
3	20	2
4	25	Ø
5	40	2
6	35	Ø
7	40	Ø
8	45	2
9	20	Ø
10	30	Ø

Tabelul Nr. II.

În tabelul Nr. 2 prezentăm rezultatele probelor hepatice funcționale la șobolanii cărora li s-a administrat o doză zilnică de butazolidină de 100 mg/kg.

Nr. curent	Transaminaza	Timol
1	40	Ø
2	35	Ø
3	15	Ø
4	20	Ø
5	25	Ø
6	20	Ø
7	40	Ø
8	25	2
9	15	Ø
10	35	Ø

Tabelul Nr. III.

Grupa de animale martori.
Probele hepatice funcționale la șobolanii cărora li s-a administrat ser fiziologic.

Nr. curent	Transaminaza	Timol
1	25	Ø
2	20	2
3	25	Ø
4	15	Ø
5	25	Ø
6	35	Ø
7	40	Ø
8	25	Ø
9	35	2
10	15	Ø

După cum rezultă din datele cuprinse în tabele, cantitatea de transaminază din serul sanguin nu s-a ridicat la o valoare patologică nici după administrarea unei doze terapeutice și nici după administrarea unei doze toxice de butazolidină.

La fel și reacția de turbiditate cu timol a fost negativă la ambele grupe. Examinând stomacul șobolanilor tratați cu o doză toxică de butazolidină am observat următoarele:

— la 63,3% dintre animale am găsit ulcerații multiple bine vizibile macroscopic;

— nișele ulcerose acute observate pe partea glandulară a stomacului s-au localizat pe virful pliurilor, prezentînd o dispoziție convergentă radială spre pilor (Fig. nr. 5).

Discuții:

Luînd în considerare rezultatele cercetărilor noastre clinice și experimentale putem afirma că doza curativă de butazolidină nu lezează parenchimul hepatic.

Evident că această constatare nu are un caracter absolut, deoarece există și excepții (de ex. idiosincrasia).

Chiar o cantitate de butazolidină de 10 ori mai mare decât doza terapeutică nu a provocat decât sporadic, în 5% a cazurilor, semne indicând leziuni minime ale parenchimului hepatic vizibile la microscop.

Nici sporirea dozei toxice pînă la o cantitate de 15 ori mai mare decât doza curativă, nu a cauzat leziuni hepatice la toate animalele de experiență, ci numai la 25% dintre acestea am observat modificări de focar inflamatoare și degenerative.

Observațiile noastre nu confirmă acțiunea hepatotoxică a butazolidinei. Cercetările noastre experimentale pledează pentru justetea acelei observații clinice, potrivit căreia, în cursul tratamentului cu butazolidină, efectele secundare apar în primul rînd din partea stomacului.

Cu prudență, respectînd contraindicațiile și controlînd în permanență bolnavii, complicațiile pot fi evitate.

Sosit la redacție: 6 iulie 1961.

Bibliografie

1. AROSINA Z. G., BEKLIJEVA N. V.: Sov. Med. (1959) 1. 119; 2. ARON E. M. M., ARMAND R., JOBARD P.: Arch. Mal. App. Dig. (1955), 44, 453; 3. ARON E. M. M., BERTRAND J.: Arch. Mal. App. Dig. (1955), 44, 525; 4. ARON E. M. M., LEFREIN H., JOBARD P.: Arch. Mal. App. Dig. (1956) 45, 496; 5. BARTH E.: Zschr. I. ges. inn. Med. (1955), 4, 181; 6. BEKLEMISEV N. D.: Klinics. Med. (1959) 3, 18; 7. BERCU L., RADU M., SEGAL U., CASPROSKI E.: Viața Med. (1957) 2, 60; 8. BIRO F., SZOMBATHELYI L., BANCU E.: Rev. Med. (1960) 4, 438; 9. BUKSPAN M. K.: Therapeut. Arch. (1959) 7, 22; 10. BOURNE W. A.: Lancet (1953), 1, 47; 11. CHITI E., Arch. Merogol. Pat. Clin. (1955) 10, 1225; 12. CSERNAY L., JAVOR I., VARRO V.: Gastroenterologi (1959) 37, 453; 13. DASCALAKIS M. M., PAPACHARALAMBOUS N., CHRISOSPATIS P.: Arch. Mal. App. Dig. (1959), 45, 116; EKREINDLIN J.: Sov. Med. (1953) 3, 112; 15. ENGLEMAN E., KRUPP M., RINEHART J., JONES R.: J.A.M.A. (1956) 98, 956; 16. GIRARD M.: Therapie (1959) 155, 160; 17. GUNTHER R.: Med. Klin. (1959) 11, 467; 18. HARLASIN V. I.: Klin. Med. (1960) 3, 93; 20. HILLEMANN P., COCOVINIS S. C.: Bull. et. Mem. Soc. Med. Hop. Paris (1955), 7, 512; 20. HÖHFELD H. H.: Medizinische (1958) 42, 281; 21. KURASOVA M. V.: Klin. Med. (1960). 1, 137; 22. LASKINA I. M.: Klin. Med. (1959) 2, 129; MAKARENKO I. I.: Sov. Med. (1955) 7, 44; 24. NEGOITA C., NEGOITA M.: Viața Med. (1960) 7, 577; 25. PALLADE N., ROSNER I., BRUCKNER I.: Studii și cercet. Fiz. (1958) 1, 65; 26. ROSEN-ZWEIG S., PALLADE N.: Viața Med. (1956) 9, 88; 27. RUSEV L. R., NIKOROV D. S.: Klin. Med. (1960) 1, 137; 28. SNAIDER E. B.: Klin. Med. (1960) 2, 138; 29. STEIN-BROCKER O., BERKOVITS S., EHRlich M., ELKIND M., CARP S.: J.A.M.A. (1952) 150, 10, 87; 30. WILHELMI G., SCHWEIZ: Med. Wschr. (1956) 80, 936.