

KÍSÉRLETES ADATOK AZ ISONIKOTINSAVHYDRAZID TOXIKUS HATÁSÁRÓL

K. Ajtay Mária, dr. Molnár V., Szőcs Jozefa, Balogh Éva

A tuberkulosztatikumok adása, a gyógyhatáson kívül számos mellékhatást vált ki, amelyek ismerete nélkülözhetetlen az elkülönítő kórisme, a kezelés, illetve megelőzés érdekében.

A mellékhatások és toxikus tünetek a gyógyszer huzamos vagy túl-
adagolásánál, de leggyakrabban szándékos, illetve véletlen (gyógyszer-
csere) mérgezési esetekben lépnek fel. A heveny mérgezések viszonylagos
gyakorisága az INH jelentős toxicitásából ered, a DL_{50} egérre per os 190
mg/kg, patkányra 650 mg/kg.

Az INH toxicitására vonatkozó adatok bővítése céljából tanulmányoz-
tuk e szer hatását egyes biokémiai állandókra acut és subchronikus kísér-
leti mérgezésben.

Anyag és módszer

Kísérleteinket 150—200 g súlyú hím fehérpatkányokon végeztük. Heveny mérgezés kiváltására 320 mg kg INH-t adagoltunk intraperitoneá-
lisan, míg a kontroll csoport fiziológiás konyhasót kapott. A vizsgálatok
céljára 2, 6, 12, 24 és 48 óra múltán feláldoztunk 10—10 állatot. Subchro-
nikus mérgezésben minden állatnak napi 100 mg/kg INH-t adtunk 21 na-
pon át.

Meghatároztuk a serum és máj aldoláz, transamináz és succindehid-
rogenáz, a vér kataláz és cholinesteráz, a máj savanyú és alkalikus fosz-
fatáz aktivitását, a májsejtek glikogen tartalmát és zsíros beszűrődését,
valamint a serumfehérjék arányát. A meghatározásokat az általánosan
használt módszerekkel végeztük. Az eredményeket statisztikailag értékel-
tük Student szerint.

Eredmények

Az aldoláz aktivitása szignifikánsan nő a heveny mérgezés egész időtartama alatt mind a vérben, mind a májban ($p < 0,001$). Az emelkedés a legkifejezettebb az adagolás után 6 órával (40^{0/0}-os), és kissé mérséklődik 12 órára. Subchronikus mérgezésben viszont az aktivitás jelentősen csökken a serumban és májban is.

A vér kataláz aktivitása heveny mérgezésben enyhén csökken az első 12 órában, majd az élettani szintre tér vissza. Ismételt adagolásnál az aktivitás szignifikánsan csökken ($p < 0,001$).

A máj succindehidrogenáz aktivitása szignifikánsan csökken az első 12 órában ($p < 0,001$), majd 24 óra múlva az élettani szintre tér vissza. Subchronikus mérgezésben is kifejezett az aktivitás-csökkenés.

A serum GOT aktivitása heveny mérgezésben nő. Az emelkedés a legkifejezettebb 2 és 24 óránál ($p < 0,001$). A májban az emelkedés mérsékeltebb, majd 24 óra múlva csaknem az élettani értékekre süllyed. Subchronikus mérgezésben az aktivitás a májban és serumban enyhén nő.

A serum GPT aktivitása az első 6 órában nagymértékben fokozódik (az átlag értékek mintegy háromszorosára, $p < 0,001$), azután csaknem normális értékekre tér vissza. A májszövetben az aktivitás szintje a kísérleti időszak egész tartama alatt igen magas. Subchronikus mérgezésben is szembetűnő emelkedés van a májban ($p < 0,001$), míg a serumban enyhe csökkenés észlelhető.

A GOT/GPT arány értékeit a kísérletek különböző időszakában az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat

	Heveny mérgezés					Subchronikus mérgezés
	2	6	12	24	48 óra	
Serum	0,8	1,2	1,4	12,8	19	5
Máj	0,7	6,5	0,4	0,6	0,04	1,1

A vér cholinesteráz aktivitása a heveny mérgezés első 12 órájában hirtelen csökken, és mindvégig alacsony szinten marad ($p < 0,001$). Subchronikus mérgezésben normális körüli értékeket találunk.

Az alkalikus foszfatáz aktivitása 6 óráttól kezdve nő a májsejtek citoplasmájában, a savanyú foszfatáz ugyanakkor csökken. Subchronikus mérgezésben az alkalikus foszfatáz aktivitása a májszövet összes elemeiben jelentősen nő, miközben a savanyú foszfatáz aktivitása majdnem teljes egészében eltűnik.

A májsejtekben zsíros beszűrődés jelenik meg az adagolás után 24 órával, mely igen kifejezett subchronikus mérgezésben is. Egyes állatoknál periportalis kereksejtes beszűrődés is észlelhető.

A fehérjefrakciók arányában kompenzatorikus eltolódást észlelünk, amely az alfa- és betaglobulin-frakciók szignifikáns csökkenésében, illetve az albumin és gammaglobulin-frakciók párhuzamos növekedésében nyilvánul meg ($p < 0,001$). A kezdeti magas globulin-szintet (6 óra) a későbbiekben kifejezett csökkenés váltja fel. Ismételt adagolásnál is kifejezett a diszproteinémia, a gamma- és betaglobulin-frakciók szignifikánsan csökkennek, míg az alfa₁- és alfa₂-globulinok mennyisége nő ($p < 0,001$).

A fenti eredmények összevetése lehetővé teszi az INH okozta finomabb elváltozások jobb megismerését. A gyógyszer mérgező hatása a vizsgált tesztek jelentős eltolódásában is megnyilvánul. Ezek az eltolódások az adagolás utáni 12 órától kezdődően, illetve hosszas adagolásnál fajlagosak.

A máj transaminázok aktivitás-növekedése a fehérje anyagcsere zavarára utal, ez viszont a máj energetikus anyagcseréjének INH hatására bekövetkező csökkenéséből ered. Kísérleteinkben úgy találtuk, hogy a máj GOT emelkedési maximuma meghaladja a GPT-ét. A különbség a normális értékekre való visszatérés során is fennáll: a GPT értéknövekedése huzamosabb ideig tart.

Az INH hatására kialakult magasabb serum aldoláz és GOT-aktivitás az irodalmi adatokkal egyezik. Henke és mtsai szerint ez a növekedés a szívizomrostok károsodására utal, amit EKG-vizsgálatokkal is megerősítettek. Eredményeink a serum GOT GPT arányát illetően, amely minden esetben egységfeletti és növekvő irányzatú, szintén a szívizom károsodását jelzik. Ez az eltolódás a cukoranyagcsere INH hatására bekövetkező zavarának eredménye.

Ismételt mérgeghatásra előtérbe kerülnek az idült hepatitisre és zsírmájra jellemző szöveti elváltozások. Ezek enzimműködési zavarokban — mint GOT, GPT, alkalikus foszfatáz aktivitás növekedés, SHD aktivitás csökkenés — is megnyilvánulnak.

A kataláz aktivitás jelentős csökkenése subchronikus mérgezésben, az INH-nak az egyes metalo-enzimekre való specifikus hatásából ered, melynek során a vizsgált gyógyszer ezen enzimek fémionjait komplex formájában leköti.

A serum proteinogram változásai közül a gammaglobulin-szint csökkenése a legjelentősebb, ami a szervezet ellenállóképességének csökkenését is jelzi.

A szerkesztőségbe érkezett: 1974. június 19-én.