

Klinika Gastroenterologii. Instytut Chorób Wewnętrznych. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Pokora
Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zdzisław Kleinrok

Janusz CZARNECKI, Jan POKORA,
Daniel CHIBOWSKI, Piotr RADWAN,
Krzysztof CELIŃSKI, Zofia SIEZIENIEWSKA,
Anna CHODKOWSKA

**Badania doświadczalne nad interakcją i indukującym wpływem imuranu
(Azathioprine) na zdrową i uszkodzoną komórkę miąższową wątroby
szczurów**

Экспериментальные исследования интеракции и индуцированного
влияния имурана (Azathioprine), на здоровую и поврежденную
паренхиматозную клетку печени крыс

Experimental Examination of the Interaction and of the Inducing Influence
of Imuran (Azothioprine) on the Healthy and Injured Parenchymatous
Cell of the Rats' Liver

Zagadnienie wpływu leków i mechanizmów ich działania na zdrową i uszkodzoną komórkę wątrobową od dawna stanowi interesujący temat badań, zarówno klinicznych, jak i doświadczalnych (6, 7, 10). Z jednej bowiem strony wiele leków bądź ich metabolitów, w zależności od dawki, czasu stosowania, stanu morfologicznego wątroby czy osobniczej wrażliwości, może niekorzystnie wpływać na funkcję i na stan morfologiczny jej komórek (6, 7, 8, 10). Z drugiej — prowadzone badania zmierzają do lepszego poznania złożonych procesów metabolicznych komórki miąższowej wątroby uszkodzonej przez ostry lub przewlekły proces chorobowy i do poszukiwania takich metod leczenia, które pozwoliłyby te zaburzenia szybko usunąć, a przynajmniej je zmniejszyć (4, 5, 6, 7, 8). Wśród przewlekłych schorzeń wątroby, prowadzących do różnego stopnia uszkodzenia funkcji metabolicznej hepatocytów, szczególne zainteresowanie budzą przewlekłe aktywne zapalenia wątroby (p.a.z.w.) z uwagi na nie

wyjaśnioną należyćie etiopatogenezę, różny przebieg kliniczny, różne rokowania oraz nie ustalone poglądy dotyczące leczenia (3, 9, 14). Wychoǳąc z założenia, że p.a.z.w. jest zapaleniem immunologicznym, najczęściej uruchamianym przez replikację wirusa do komórek i podtrzymwanym przez mechanizmy autoagresywne, większość autorów uważa przewlekłe stosowanie imuranu (Azathioprine) i enkortonu za podstawowe leczenie tego schorzenia, mimo wysuwanych coraz częściej kontrowersji (1, 2, 3, 9, 12, 14, 15). Już po kilku miesiącach u części leczonych chorych udaje się uzyskać wyraźną poprawę kliniczną oraz znaczną lub całkowitą normalizację wszystkich bądź większości biochemicznych wskaźników funkcji wątroby (9, 12). Obserwowanej poprawy nie da się wytłumaczyć wyłącznie hamującym wpływem leków na zaburzone mechanizmy immunologiczne i toczący się w wątrobie proces zapalny. Jak wynika z oceny kontrolnych biopunktatów wątroby, poprawa stanu morfologicznego w przebiegu leczenia występuje później niż poprawa kliniczna i normalizacja wskaźników biochemicznych (2, 3, 9, 12, 14). Również później normalizują się parametry immunologiczne (9, 12). Pozostaje więc do rozważenia, czy poza uznanym działaniem immunosupresyjnym i miejscowym przeciwzapalnym leków istnieje możliwość ich dodatkowego, korzystnego wpływu bezpośrednio na funkcje metaboliczne hepatocytów, uszkodzonych nie tylko w przebiegu procesu zapalnego, ale również toksycznego (4, 5, 6, 7, 8, 10). Wpływ kortykosterydów i ich syntetycznych pochodnych na zdrową i uszkodzoną komórkę wątrobową jest złożony i wielokierunkowy (4, 5, 10). Wiadomo jednak, że na przykład enkorton czy inne związki, jak fenobarbital, są silnymi induktorami enzymatycznymi wątroby (4, 5, 6, 7, 8). Nasuwa się więc pytanie, czy również imuran, zwłaszcza w interakcji z enkortonem i fenobarbitalem, wykazuje w określonych warunkach podobne działanie indukujące. Wyjaśnienie tego problemu skłoniło nas do podjęcia badań doświadczalnych na modelu perfuzji izolowanej wątroby szczurów zdrowych i szczurów po przewlekłym zatruciu czterochlorkiem węgla (CCl₄) w oparciu o test eliminacji amidopiryny z płynu perfundującego jako wskaźnika stopnia indukcji enzymatycznej komórek mięszzowych wątroby.

MATERIAŁ I METODA

Materiał doświadczalny stanowiły szczury, samce szczepu Wistar, o c.c. 250—270 g, w wieku 5—7 mies. Badania składały się z dwu części. Pierwsza część badań (cz. I b.) obejmowała 50 zdrowych szczurów, a druga część badań (cz. II b.) również 50 szczurów, u których wątrobę uszkadzano dootrzewnowym podawaniem CCl₄ w ilości 0,1 ml co 7 dni przez 12 tygodni. Zwierzęta cz. I b. w zależności od rodzaju stosowanego leku czy leków podzielono na 5 grup liczących po 10 szcu-

rów: IO — kontrolną, w której nie stosowano żadnego leku, IA — szczurom podawano dootrzewnowo imuran (2 mg/kg c.c.), IB — stosowano imuran (2 mg/kg c.c.) + fenobarbital (5 mg/kg c.c.), IC — szczury otrzymywały imuran (2 mg/kg c.c.) + enkorton (1 mg/kg c.c.) oraz ID — stosowano imuran (2 mg/kg c.c.) + enkorton (1 mg/kg c.c.) + fenobarbital (5 mg/kg c.c.). Leki podawano zwierzętom codziennie, a czas ich stosowania wynosił 14 dni. Szczury w cz. II b. podzielono również na 5 grup doświadczalnych, liczących po 10 zwierząt. Zasada podziału na grupy, ich symbole literowe O, A, B, C, D oraz sposób podawania leków, ich rodzaj i dawki były takie same jak w cz. I b. Cyfra II przed symbolem literowym grupy oznacza jej przynależność do cz. II b.

Po zakończeniu stosowania leków, tj. 15 dnia, szczury usypiano, a ich wątroby perfundowano przez 2 godz., według metody Millera w modyfikacji Hafta (11). Do płynu perfundującego przed rozpoczęciem perfuzji dodawano amidopirynę (Aminophenazone) do stężenia 30 $\mu\text{g/ml}$, oznaczonego według metody Reinicka (13). Po 2 godz. perfuzji ponownie oznaczano w płynie perfundującym stężenie amidopiryny, porównując otrzymane wyniki z wartością wyjściową. Z każdej z grup doświadczalnych cz. I i II b. po upływie 14 dni stosowania leków wybierano losowo po 2 szczury. Wątroby tych zwierząt nie były perfundowane. Sporządzano z nich preparaty barwione H+E, a w mikroskopie świetlnym oceniano budowę drobnowidową i powstałe w niej zmiany.

Wyniki oznaczeń amidopiryny poddano analizie statystycznej według testu *t* Studenta. Kontrolę stanowiły wyniki uzyskane w grupach IO dla cz. I b. i IIO dla cz. II b., w których nie stosowano przed perfuzją wątroby żadnych leków.

WYNIKI

Uzyskane wyniki zestawiono w tab. 1 i 2 oraz na ryc. 1. We wszystkich preparatach mikroskopowych sporządzonych z wątroby zwierząt poszczególnych grup doświadczalnych stwierdzono prawidłowy jej obraz, bez zmian. U szczurów zdrowych (cz. I b.) różnica między średnimi stężeniami amidopiryny grupy kontrolnej IO i IA nie była statystycznie znamienne ($p > 0,2$). Natomiast różnice między średnimi w grupach IB, IC i ID oraz grupą kontrolną IO były wysoce statystycznie znamienne ($p < 0,001$). U szczurów zdrowych (cz. I b.) najniższe średnie wartości stężeń ($11,35 \pm 0,49 \mu\text{g/ml}$) stwierdzono w grupie ID, w której zwierzęta przed perfuzją otrzymywały imuran + enkorton + fenobarbital. Średnia w tej grupie była statystycznie znamienne niższa niż w grupach IA i IC ($p < 0,001$) i również niższa, ale nieznamienne statystycznie, niż w grupie IB. U szczurów w cz. II b. zmiany w wątrobie, wywołane dootrzewnowym podawaniem CCl_4 , oceniane w mikroskopie świetlnym, były jednakowe we wszystkich grupach doświadczalnych i polegały na rozległym stłuszczeniu hepatocytów, ich pojedynczej martwicy, powstaniu tzw. przegród biernych, pojedynczych guzków regeneracyjnych oraz nacieków zapalnych w okolicy triad. U szczurów w cz. II b. średnie wartości stężenia amidopiryny w grupach doświadczalnych IIA, IIB, IIC i IID były staty-

Tab. 1. Różnice między średnimi stężeniami amidopiryny (\bar{x}_2) w perfuzatach wątroby perfundowanej przez 2 godz. u szczurów zdrowych i szczurów po przewlekłym zatruciu CCl_4 , według testu t Studenta

Differences between the mean concentrations of amidopirine \bar{x}_2 in perfusates of the liver penetrated for 2 hrs in healthy rats and in rats after lasting intoxication with CCl_4 after t Student test

$\bar{x}_2 \mu\text{g/ml}$		$\bar{x}_2 \mu\text{g/ml}$		$\bar{x}_2 \mu\text{g/ml}$		$\bar{x}_2 \mu\text{g/ml}$		$\bar{x}_2 \mu\text{g/ml}$	
IO	IIO	IA	IIA	IB	IIB	IC	IIC	ID	IID
19,9 $\pm 1,649$	28,29 $\pm 0,286$	13,7 $\pm 1,063$	17,71 $\pm 0,83$	11,92 $\pm 1,4$	10,84 $\pm 1,29$	17,16 $\pm 1,64$	9,06 $\pm 1,29$	11,35 $\pm 0,49$	8,89 $\pm 1,28$
$t = 13,2543$ $p < 0,001$		$t = 15,6667$ $p < 0,001$		$t = 1,5$ $p < 0,2$ $p > 0,1$		$t = 10,2532$ $p < 0,001$		$t = 4,7308$ $p < 0,002$	

Objaśnienia: O — grupa kontrolna, zwierzęta otrzymujące: A — imuran (2 mg/kg c.c.), B — imuran (2 mg/kg c.c.) + fenobarbital (5 mg/kg c.c.), C — imuran (2 mg/kg c.c.) + enkorton (1 mg/kg c.c.), D — imuran (2 mg/kg c.c.) + fenobarbital (5 mg/kg c.c.) + enkorton (1 mg/kg c.c.).

Explanation: O — control group, animals receiving; A — imuran (2 mg/kg body weight), B — imuran (2 mg/kg body weight) + fenobarbital (5 mg/kg body weight), C — imuran (2 mg/kg body weight) + encorton (1 mg/kg body weight), D — imuran (2 mg/kg body weight) + fenobarbital (5 mg/kg body weight) + encorton (1 mg/kg body weight).

stycznie znamienne niższe niż w grupie kontrolnej IIO ($p < 0,001$). Najniższe wartości średniego stężenia ($8,89 \pm 1,28 \mu\text{g/ml}$), a więc największą eliminację amidopiryny z perfuzatów i najsilniejszą indukcję enzymatyczną stwierdzono w grupie IID. Średnia w tej grupie była statystycznie znamienne niższa od średniej w grupach IIA, IIB ($p < 0,02$ i $p < 0,05$), a również niższa, ale statystycznie nieznamienne, w grupie IIC ($p < 0,2$). Analiza statystyczna średnich analogicznych grup doświadczalnych szczurów zdrowych (cz. I b.) i szczurów z uszkodzoną wątrobą (cz. II b.) wykazała, że w grupie kontrolnej IO u szczurów zdrowych stężenie amidopiryny było statystycznie znamienne niższe niż w grupie IIO ($p < 0,001$). Natomiast średnie w grupach IIA, IIC i IID okazały się wyraźnie statystycznie niższe niż w analogicznych grupach szczurów zdrowych IA, IC i ID. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy między średnimi w grupach IB i IIB.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wykonane badania doświadczalne i analiza uzyskanych wyników wykazały, że eliminacja amidopiryny z płynu perfundującego, obrazująca stopień indukcji enzymatycznej, przebiegała inaczej w poszczególnych

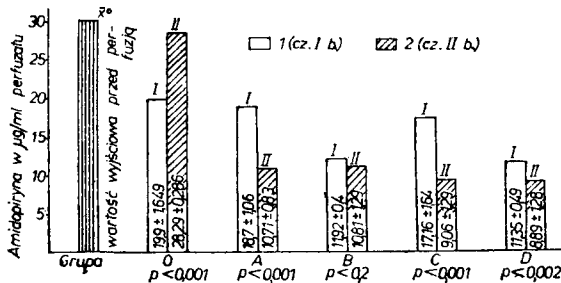
Tab. 2. Różnice między średnimi stężeniami amidopiryny \bar{x}_2 w $\mu\text{g/ml}$ perfuzatu poszczególnych grup doświadczalnych u szczurów zdrowych (IO, IA, IB, IC i ID) oraz u szczurów z uszkodzoną wątrobą (IIO, IIA, IIB, IIC i IID), według testu t Studenta

Differences between the mean concentrations of amidopirine (\bar{x}_2) in $\mu\text{g/ml}$ of perfusate of the particular test groups in healthy rats (IO, IA, IB, IC and ID) as well as in rats with injured liver (IIO, IIA, IIB, IIC and IID) after t Student test

		\bar{x}_2					
		IO 19,9 $\pm 1,649$	IA 18,7 $\pm 1,063$	IB 11,92 $\pm 1,4$	IC 17,16 $\pm 1,64$	ID 11,35 $\pm 0,49$	
\bar{x}_2	IIO		$t = 1,619$ $p > 0,2$	$t = 9,767$ $p < 0,001$	$t = 3,117$ $p < 0,02$	$t = 13,153$ $p < 0,001$	IO 19,9 $\pm 1,649$
	IIA	$t = 53,27$ $p < 0,001$		$t = 10,21$ $p < 0,001$	$t = 2,084$ $p > 0,05$	$t = 16,62$ $p < 0,001$	IA 18,7 $\pm 1,063$
	IIB	$t = 34,9$ $p < 0,001$	$t = 0,224$ $p > 0,5$		$t = 6,42$ $p < 0,001$	$t = 1,016$ $p > 0,5$	IB 11,92 $\pm 1,4$
	IIC	$t = 36,98$ $p < 0,001$	$t = 2,75$ $p < 0,05$	$t = 2,507$ $p < 0,05$		$t = 10,35$ $p < 0,001$	IC 17,16 $\pm 1,64$
	IID	$t = 38,8$ $p < 0,001$	$t = 3,25$ $p < 0,02$	$t = 2,826$ $p < 0,05$	$t = 0,64$ $p < 0,2$		ID 11,35 $\pm 0,49$
		IIO 28,29 $\pm 0,286$	IIA 10,71 $\pm 0,83$	IIB 10,84 $\pm 1,29$	IIC 9,06 $\pm 1,29$	IID 8,89 $\pm 1,28$	

Objaśnienie: różnice między średnimi wartościami \bar{x}_2 poszczególnych grup i ich znamienności statystyczne znajdują się na przecięciu poziomych i pionowych rubryk.

Explanation: differences between mean values \bar{x}_2 of the particular groups and their statistical significance are in the point of intersection of horizontal and perpendicular columns.



Ryc. 1. Zakres eliminacji amidopiryny z płynu perfundującego, obrazujący stopień uzyskanej indukcji enzymatycznej w poszczególnych grupach doświadczalnych;

1 — szczurów zdrowych, 2 — szczurów z uszkodzoną wątrobą

A range of elimination of amidopirine from the penetrating liquid, showing the degree of obtained enzymatic in the particular test groups; 1 — healthy rats, 2 — rats with injured liver

grupach doświadczalnych u szczurów zdrowych (cz. I b.) niż u szczurów z uszkodzoną wątrobą (cz. II b.). U zdrowych szczurów (cz. I b.), u których w wątrobie nie wykazano żadnych zmian histopatologicznych, imuran podawany zwierzętom przed perfuzją wątroby nie zwiększył w sposób istotny zakresu eliminacji amidopiryny z płynu perfundującego. Jeżeli jednak szczury zdrowe przed perfuzją otrzymywały imuran równocześnie z enkortonem, z fenobarbitalem, a zwłaszcza z enkortonem i fenobarbitalem, to prawdopodobnie na zasadzie interakcji na poziomie metabolicznym zakres eliminacji amidopiryny z płynu perfundującego ulegał wyraźnemu zwiększeniu (4, 5). Przemawia to za wybitnie dodatnim działaniem indukującym na siateczkę endoplazmatyczną hepatocytów stosowanych leków, a w konsekwencji zwiększonym metabolizmem amidopiryny w indukowanej wątrobie (4, 5). U szczurów w cz. II b. wątrobę uszkadzano przewlekłym dootrzewnowym podawaniem CCl_4 przez 12 tygodni, a leki, których indukujący wpływ na wątrobę był tematem badań, stosowano dopiero po tym okresie. Zakres i rodzaj wywołanych uszkodzeń wątroby oceniano u 2 zwierząt wybranych losowo z każdej z grup doświadczalnych bezpośrednio przed perfuzją, a więc po okresie stosowania badanych leków. We wszystkich ocenianych preparatach, a więc wykonanych również z wątroby zwierząt grupy kontrolnej IIO, u których nie stosowano żadnego leku, rodzaj i zakres zmian histopatologicznych był taki sam. Na tej podstawie można było wykluczyć ewentualny dodatkowy wpływ imuranu, enkortonu i fenobarbitalu na toksyczne działanie CCl_4 i wywołane przez niego zmiany morfologiczne. W grupie IIO (cz. II b.), w której szczurom nie podawano żadnego leku, zakres eliminacji amidopiryny z płynu perfundującego był minimalny, co świadczy o tym, że wywołane uszkodzenie wątroby znacznie osłabiło jej wydolność metaboliczną (4, 5). Natomiast w pozostałych grupach cz. II b., w których zwierzęta przed perfuzją otrzymywały leki, eliminacja amidopiryny z perfuzatów znacznie się zwiększyła. Tłumaczyć to można wyłącznie korzystnym wpływem leków na uszkodzone przez CCl_4 procesy metaboliczne w komórkach wątrobowych (4, 5). Działanie takie wykazał również imuran, pod którego wpływem zakres eliminacji amidopiryny uległ bardzo wyraźnemu zwiększeniu, czego w tak wyraźny sposób nie obserwowano w analogicznej grupie doświadczalnej szczurów zdrowych. Równoczesne podawanie zwierzętom w cz. II b. imuranu z fenobarbitalem lub z enkortonem, a zwłaszcza trzech badanych leków równocześnie zwiększyło eliminację amidopiryny tak, że jej zakres był nawet większy aniżeli w analogicznych grupach doświadczalnych szczurów zdrowych. Obserwacja ta potwierdza fakt, że leki, które nie wywierają wyraźnego wpływu na procesy metaboliczne w zdrowej wątrobie, mogą wpływ taki wykazać i to w bardzo znacznym stopniu w wątrobie uszkodzonej (5). W różny

sposób przebiegać może również interakcja między lekami na poziomie metabolicznym w zdrowej i uszkodzonej komórce miąższowej wątroby (4, 5). Przeprowadzone przez nas badania doświadczalne z pewnością wymagają jeszcze dodatkowych potwierdzeń na większym materiale, w różnych etapach i rodzajach uszkodzenia wątroby oraz różnych dawkach leków i okresach ich stosowania. Na pewno wyników badań doświadczalnych nie można odnosić do obserwacji klinicznych, o których wspomniano we wstępie (3, 9, 12, 14, 15). Wymaga to odrębnych badań, obserwacji i opracowań klinicznych. Jednak wydaje się, że potwierdzona została możliwość korzystnego, indukującego działania imuranu, zwłaszcza w interakcji z enkortonem i fenobarbitem, na siateczkę endoplazmatyczną nie uszkodzonej wątroby, a głównie wątroby, w której wywołano określone zmiany histopatologiczne przy użyciu CCl_4 .

W n i o s k i

1. Imuran (Azathioprine) nie wywiera wyraźnego wpływu indukującego na nie uszkodzoną wątrobę szczurów.
2. Indukujące działanie imuranu na zdrową wątrobę szczurów występuje w interakcji z fenobarbitem, a wyraźnie nasila się przy równoczesnym stosowaniu z enkortonem oraz z enkortonem i fenobarbitem.
3. Imuran wykazuje bardzo silne indukujące działanie na uszkodzoną przez czterochlorek węgla wątrobę szczurów.
4. Indukujące działanie imuranu na uszkodzoną wątrobę szczurów bardzo wyraźnie nasila się w następstwie jego interakcji z fenobarbitem, enkortonem, a zwłaszcza z fenobarbitem i enkortonem.

PIŚMIENNICTWO

1. Boye N. P. i wsp.: Azathioprine Treatment in Active Chronic Hepatitis. *Scand J. Gastroenterol. suppl.* 16/19, 1972.
2. Boyer J. L.: Chronic Hepatitis a Prospective Classification and Determinants of Prognosis. *Gastroenterology* 70, 1161, 1976.
3. Brunner C. i wsp.: Controlled Trial of Azathioprine in Chronic Agressive Hepatitis. *Digest.* 6, 246, 1972.
4. Czarniecki J. i wsp.: Krzywa eliminacji amidopiryny (Aminophenazone) jako wskaźnik indukcji enzymatycznej siateczki endoplazmatycznej perfundowanej wątroby szczurów. *Pol. Tyg. Lek.* 34, 125, 1978.
5. Czarniecki J.: Badania doświadczalne nad interakcją leków i indukcją enzymatyczną wątroby zdrowych szczurów i szczurów po przewlekłym zatruciu CCl_4 . Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna, Lublin 1978.
6. Gelehrter D.: Enzyme Induction. *New. Engl. J. Med.* 294, 522, 1976.
7. Gelehrter T. D.: Enzyme Induction. *New. Engl. J. Med.* 294, 589, 1976.

8. Gelehrtet T. D.: Enzyme Induction. *New Engl. J. Med.* **294**, 646, 1976.
9. Górski M. i wsp.: Ocena zespołowa immunosupresyjnego leczenia przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby. *Pol. Tyg. Lek.* **30**, 109, 1975.
10. Hepa J. i wsp.: Mechanizm działania glikokortykoidów. *Pol. Tyg. Lek.* **28**, 1040, 1973.
11. Miller L. L.: Technique of Isolated Rat Liver Perfusion [w:] Isolated Liver Perfusion and Its Applications (red. Bartosek I. i wsp.) Raven Press, New York 1973.
12. Pokora J. i wsp.: Wstępne wyniki leczenia immunosupresyjnego przewlekłego agresywnego zapalenia wątroby. *Pol. Tyg. Lek.* **30**, 1027, 1975.
13. Reinicke C.: Quantitative Determination of Aminophenazone in Human Whole Blood. *Pharmazie* **24**, 606, 1969.
14. Tomaszewski J., Hanzlik J.: Oznaczanie hydroksyproliny w surowicy krwi. *Diagn. Lab.* **7**, 183, 1971.
15. Weller J. V. D. i wsp.: Effects of Prednisolone (Azathioprine) in Chronic Hepatitis B Viral Infection. *Gut.* **23**, 650, 1982.

Otrzymano 30 VII 1984.

РЕЗЮМЕ

У 50 здоровых крыс и 50 крыс с поврежденной длительно внутрив брюшинным введением CCl_4 , печенью проводилось исследование энзиматической индукции гепатоцитов в результате влияния имурана (Azathioprine), а также его интеракцию с энкортоном и фенобарбиталем. Показателем степени энзиматической индукции был тест исключения амидопирина (Aminophenazone) в перфузирующем растворе изолированной печени исследуемых животных. Констатировано, что имуран не оказывает выразительного индуцированного действия на печень здоровых крыс. У здоровых животных такое действие выступает лишь только в интеракции с фенобарбиталом и энкортоном, а особенно при одновременном применении трех лекарств. У крыс с поврежденной печенью имуран вызывает очень сильное индуцирующее действие, выразительно усиливающееся в интеракции с энкортоном, фенобарбиталом и особенно при одновременном применении энкортона и фенобарбитала.

SUMMARY

In 50 healthy rats and 50 rats with the injured liver by the lasting application of CCl_4 to the peritoneum was examined the enzymatic induction of the hepatocytes under the influence of imuran (Azathioprine) and its interaction with encorton and fenobarbital. The indicator of the degree of the enzymatic induction was the test of the elimination of the amidopirine (Aminophenazone) of the liquid penetrating the isolated liver of the examined animals. It was stated that imuran does not exert distinct inducing action on the liver of the healthy rats. In the healthy rats such action appears only with the interaction with the fenobarbital and encorton and especially by the simultaneous application of the three drugs. In the rats with the injured liver imuran shows the very strong inducing action which increases distinctly in the interaction with encorton and fenobarbital which are applied simultaneously.