

Б. С. ВАЙНШЕЛЬ

О влиянии акрихина на кровоточивость

Из кафедры внутренних болезней (зав. доц. А. М. Марков) Воронежского стоматологического института и пропедевтической терапевтической клиники (зав. проф. В. А. Равич-Щербо) гос. мединститута

Последнее десятилетие обогатило нас новыми синтетически приготовленными антималярийными препаратами. Из них особого внимания заслуживает советский препарат акридинового ряда—акрихин. Начиная с 1933 года он находит у нас все более и более широкое применение при лечении малярии и в настоящее время акрихин уже является основным лечебным противомаларийным препаратом.

Ведя наблюдения над лечением акрихином, мы столкнулись с фактом появления в отдельных случаях кровотечений, что и заставило нас заняться изучением влияния акрихина на кровоточивость.

Отдельные случаи носовых кровотечений у лиц, принимающих акрихин, отметили Диаз Флорез, Грация де Гоза.

Снегоцкая наблюдала после приема акрихина маточные кровотечения у 8 женщин в периоде менопаузы.

О кровотечении как одном из побочных действий акрихина упоминает также Марков.

К настоящему моменту мы провели наблюдение над 400 больными главным образом с тяжелой или осложненной малярией, леченной акрихином в стационарных условиях. Всего отмечено нами 44 случая кровотечений, из которых наибольшее количество относится к изменению или усилению менструаций, а именно:

1) появление ранее обычного срока, до того протекавших нормально—4 случая, 2) появление в срок, но более обильных—15 случаев, 3) удлинение менструального цикла—4 случая, 4) появление после 2—4-месячного перерыва—5 случаев, 5) появление при климаксе давностью до 3 лет—1 случай. Всего 29 случаев. Приведем краткие выписки из историй болезней.

1. Б-ая М., 27 лет; холангит, малярия. Нечистый 1-й тон на верхушке сердца, легкие—всюду ясное везикулярное дыхание. Живот мягкий, печень слегка увеличена и болезненна, селезенка не прощупывается. Небольшая болезненность в правой подвздошной области (в анамнезе—заболевание яичника). Менструации каждые 3 недели, умеренные, с 13 лет. Последние менструации 2-7/III. Акрихин по 0,1 х 3 с 23/III по 30/III. 26/III сильное маточное кровотечение, прекратившееся с отменой акрихина.

2. Б-ая Б., 32 лет,—синдром Аэрза, бронхиальная астма, недостаточность сердечной мышцы, хроническая малярия. Цианоз носа, губ, конечностей. Границы сердца: правая заходит на 1 см за правый край грудины, левая на 1 палец за левую ключично-сосковую линию. Приглушение тонов особенно на сосудах на верхушке систолич. шум, на трехстворке—диастолический. В обоих легких на всем протяжении на фоне жесткого дыхания сухие свистящие и жужжащие хрипы. Печень выступает на 3 пальца, селезенка на 2 пальца из-под края реберной дуги.

Менструации задержаны 1½ месяца. Акрихин с 26/XI до 3/XII по 0,1 х 3 и с

12/XII по 18/XII. 15/XII менструация, продолжавшаяся 4 дня. Она не явилась результатом улучшения общего состояния организма, так как основное страдание прогрессировало и вскоре закончилось смертью.

3. Б-ая С., 17 лет. Ревматический полисерозит, малярия хроническая, гепато-лиенальный синдром. Сердце: систолический шумок на верхушке, небольшой акцент на 2-м тоне легочной артерии. В левом легком—небольшой шум трения плевры с наличием незначительного количества экссудата. Живот мягкий, селезенка увеличена, печень прощупывается. Менструации с 16 лет по 4 дня, небольшие, безболезненные; последние—2/II 38 г; с 17/V по 21/V акрихин по 0,1 х 3; 21/V обильные месячные при нормальной температуре, длившиеся 4 дня, сопровождавшиеся также болями в пояснице и в низу живота.

4. Б-ая Г. А., 48 лет. Субкомпенсированный порок сердца, трехдневная малярия. Климакс 3 года. Внутримышечно вводился акрихин (2 $\frac{1}{2}$ % раствор по 10,0). На третий день при нормальной температуре появилось кровотечение. Кровь выделялась 1 день, не обильно. Это не сопровождалось какими-либо сопутствующими патологическими явлениями.

5. Б-ая Ан., 26 лет. Трехдневная малярия. Сердце, легкие — N; живот мягкий, безболезненный. Менструации по 3 дня через две недели, скудные; последние окончились 28/III, длились также 3 дня. Акрихин 0,1 х 3 с 27/III по 2/IV. 2/IV появились регулы, длившиеся в течение 2 дней, небольшие, без болей.

В 5 случаях отмечалась задержка менструаций повидимому в связи с основным заболеванием,—выраженной анемией. Появление регул у этих больных можно объяснить или влиянием акрихина, или результатом общего улучшения состояния организма. Однако, последнее обстоятельство менее вероятно, так как трудно еще говорить об улучшении состояния организма, когда прошло лишь 3—5 дней с момента начала противомаларийного лечения. А в некоторых случаях это появление менструаций не сопровождалось общим улучшением. В случае с больной Б. общее заболевание неизменно прогрессировало и привело к летальному исходу. Поэтому правильно будет объяснить появление менструации влиянием акрихина.

В литературе имеются отдельные сообщения о влиянии веществ акридинового ряда на функцию половых органов. Так, Павлос при впрыскивании 0,1 см³ раствора гонакрина наблюдал изменения в половых органах самок белых мышей: расстройство вагинального цикла, изменение периодичности овуляции и изменение созревания яиц и желтого тела. При повторных инъекциях гонакрина получалась более или менее продолжительная стерильность в зависимости от дозы.

Носовые кровотечения наблюдались у 16 больных, лечившихся акрихином.

Носовые кровотечения, как известно, частое явление у лихорадящих больных, особенно при малярии. Мы останавливаемся лишь на тех случаях, где носовые кровотечения не могут быть поставлены в связь с температурой, так как они появлялись при нормальной температуре на фоне общего хорошего состояния больных, обычно на 3—4—5-й день лечения акрихином. Чаще они появлялись по утру, когда больной совершал свой утренний туалет; следовательно, в возникновении их имела значение и травматизация (сморканье и проч.). Однако в анамнезе у этих больных не было кровотечений в прошлом при таких же травматических воздействиях. Кровотечения бывали не обильны и быстро проходили; в нескольких случаях они появлялись повторно по одному разу в течение 2—3 дней. Чаще это выяснялось лишь при тщательном расспросе, сами же больные не обращали внимания на такие кровотечения.

Клиническое обследование ни в одном из этих случаев не выявило наличия геморрагического диатеза, лейкемических заболеваний или

анемии злокачественного типа. Да и быстрота прекращения кровотечения, скудность их говорит против возможности таких причин.

В качестве иллюстрации приведем следующий случай:

Б-ная Б., 34 лет. Малярия, хронический бронхит, анемия. Сердце, легкие—N. Слизистая носа—N, половые органы—N. Селезенка с 8-го ребра выступает из-под реберья на один палец, мягкая, болезненная. Акрихин 0,1 х 3. На четвертый день лечения акрихином при нормальной температуре носовое кровотечение. Утром, сидя в постели, б-ная, после того как сильно высморкнулась, обнаружила, что у нее сочится из носа каплями кровь. Это небольшое кровотечение прекратилось примерно через 3 минуты и больше не повторялось.

В единичных случаях (3) мы могли отметить незначительное кровохаркание. В двух случаях это наблюдалось у больных с сопутствующей бронхопневмонией. В одном случае кровохаркание можно расценивать как викарное кровотечение при отсутствии менструации у девушек 16 лет. В двух других случаях менструации протекали нормально. Иногда возможно было отметить появление кровотечения сразу из разных органов. Так, в одном случае (б-ная Кор.) наблюдалось одновременно кровохаркание и носовое кровотечение; в другом (б-ная Ст.)—маточное и носовое.

Во всех перечисленных случаях обращает на себя внимание то обстоятельство, что эти кровотечения протекали очень легко. Несмотря на появление подчас довольно большого кровотечения, оно быстро самопроизвольно останавливалось, повторялось в немногих случаях и ничем не сказывалось на самочувствии больных. В то же время следует отметить, что у многих больных с геморрагическим диатезом, легочнотуберкулезных больных с склонностью к кровотечениям и др., леченных акрихином, никакого кровотечения отмечать не приходилось.

Эти соображения и то обстоятельство, что в той или иной степени мы могли отметить склонность к кровотечениям в относительно большом проценте случаев, побудило нас изучать это явление и по возможности выяснить и механизм его. С этой целью нами был проведен ряд экспериментов над кроликами и поставлены клинические наблюдения над больными.

На кроликах были поставлены опыты двух видов: 1) изучение кровоточивости и изменений крови при остром отравлении кроликов акрихином; 2) то же при хронических отравлениях кроликов терапевтическими дозами акрихина в течение месяца (6 кроликов).

Острому отравлению акрихином были подвергнуты 11 кроликов. Им вводился акрихин в дозах 0,3 на 1 кг веса. Акрихин измельчался в ступке, размешивался с дистиллированной водой 1:10 и вводился через зонд в желудок.

У каждого кролика определялось: 1) содержание эритроцитов, 2) тромбоцитов, 3) свертываемость крови. Эти определения проводились до и после отравления в течение первых 2 часов каждые $\frac{1}{2}$ часа с момента отравления, а в дальнейшем каждый час, если смерть животного не наступала. Если кролик выживал, то эти определения производились и на вторые и третьи сутки с момента отравления.

Эти опыты установили, что при острых отравлениях: 1) резко ускорялась свертываемость крови. Уже через 30 мин. после отравления кровь свертывается через $1\frac{1}{2}$ —2 минуты вместо нормальных 6—7 минут. В дальнейшем свертывание крови ускорялось до $1\frac{1}{2}$ минут.

2) Количество тромбоцитов в первый час после отравления увеличивалось, а в дальнейшем, если кролик выживал, восстанавливалось, давая в иных случаях колебания в сторону понижения. В некоторых детально кончавшихся опытах отмечается падение тромбоцитов уже в первый час после отравления.

Попутно нам хотелось бы отметить значение концентрации вводимого раствора акрихина. По литературным данным смертельной дозой для кролика считается 0,3 акрихина на килограмм веса (Штейнберг). В наших опытах получались разные результаты в зависимости от того, каким количеством воды разводился акрихин. В тех случаях, где мы вводили 0,3 г на кг веса в 12% разведении наступала смерть кролика. В тех же случаях, где мы пользовались 6% раствором акрихина при том же абсолютном количестве его — кролик выживал. Следовательно, одна и та же доза, введенная в разной концентрации, дает разные результаты. Этот вопрос до сих пор в литературе мало освещен. Имеются лишь указания в работе Маркова «О побочном действии акрихина», что различные концентрации акрихина действуют различно на сосуды, мускулатуру кишечника: малые концентрации действуют тонизирующе, при воздействии больших концентраций наступает паралич мускулатуры.

На другой группе кроликов мы поставили опыты с хроническим длительным отравлением терапевтическими дозами акрихина. Кроликам ежедневно вводилось 0,5 см³ 10% раствора акрихин-лактата подкожно в течение месяца. В то же время у них один раз в пятидневку в течение всего времени отравления определялось количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, процент гемоглобина и свертываемость крови.

В результате хронического отравления акрихином у кроликов выявились следующие данные. Содержание эритроцитов заметно падало и к концу месячного отравления оно достигало половины исходного количества. У половины кроликов можно было отметить вначале небольшое увеличение количества эритроцитов, однако через 10—15 дней оно неизменно падало. Это надо объяснить тем, что вначале наблюдается раздражение костно-мозговой кроветворной ткани, сменяющееся впоследствии глубоким угнетением ее. Этому снижению эритроцитов сопутствовало и снижение гемоглобина 22—30% (вместо 50—55%, бывших до отравления).

К концу месяца у всех кроликов развилась резкая тромбопения. Уменьшение количества тромбоцитов выражено отчетливо и доходило до катастрофических малых величин (21000; 29100; 39900). Во всех случаях значительно ускорилось также и время свертывания крови. Это ускорение наступает быстро, и уже к концу 1-й шестидневки отравления свертываемость оказывается ускоренной в 2—3 раза. При дальнейшем отравлении ускорение свертываемости прогрессирует.

Помимо указанных опытов на кроликах мы у 25 больных с различными формами малярии провели наблюдения над изменениями характера и свертываемости крови. Клинические наблюдения над больными заключались в том, что у них определялось: количество эритроцитов, тромбоцитов, скорость свертывания крови и длительность кровотечения до начала лечения акрихином и после окончания 5—7-дневного цикла лечения акрихином. Мы получили следующие сравнительные данные:

1. Количество тромбоцитов после лечения увеличилось в 17 слу-

чаях, уменьшилось в 6 случаях, осталось без изменения в 2 случаях. 2. Скорость свертывания крови: увеличилась в 18 случаях, уменьшилась в 2 случаях; без изменения—5 случаев. 3. Длительность кровотечения (у 20 больных): уменьшилась—10 случаев, увеличилась—3 случая, без изменения—7 случаев.

В количестве эритроцитов существенных изменений не отмечено. Таким образом, клинические наблюдения приводят к такому же данному, что и опыты на животных, у которых эти изменения выражены более отчетливо.

Для выяснения роли сосудов в возникновении кровоточивости нами были проделаны клинические наблюдения над 60 больными. У них определялась стойкость капилляров до лечения и после лечения акрихином в течение 5—7-дневного цикла. Определение стойкости капилляров производилось вазотометром Когана, при отрицательном давлении в 200 мм ртуты в течение 10 мин. Определялся фон и количество петехий. В результате этих наблюдений мы получили из 60 б-ных после лечения акрихином: увеличение числа петехий в 25 случаях, уменьшение в 8 случаях, без изменения в 27 случаях.

Изменение общего фона в сторону усиления: розовой, интенсивной розовой и бледно-розовой наблюдалось в 30 случаях, без изменения—27 случаев и побледнение—3 случая.

Почти в половине случаев акрихин вызывает увеличение проницаемости сосудистой стенки. Этим можно, конечно, объяснить кровотечения, которые нами наблюдались среди лиц, леченных акрихином. Конечно, в возникновении их значительная роль принадлежит и общему состоянию сосудов, пораженных малярийной инфекцией. Сочетание этих двух факторов в отдельных случаях и приводит к кровотечениям. В то же время ускорение свертываемости крови следует расценивать как благоприятный фактор, который компенсирует это нарушение. Поэтому-то эти кровотечения оказываются не опасными, не внушающими тревоги, однако о них все же нужно помнить при назначении акрихина. Следует отметить, что наш отечественный акрихин, безусловно являющийся основным противомаларийным препаратом, очень мало токсичен и обладает прекрасным лечебным действием.

Те побочные явления, которые отмечались у лиц, принимающих акрихин, нисколько не умаляют его достоинств, не суживают показаний к применению акрихина и должны заставить нас еще глубже и детальнее изучить этот препарат.

В ы в о д ы

1. При лечении акрихином в целом ряде случаев (до 10%) можно отметить появление небольших кровотечений.

2. При отравлении акрихином экспериментальных животных отмечаются значительное ускорение свертываемости крови, анемия, тромбопения.

3. К концу 5—7-дневного курса лечения акрихином в половине случаев выявляется ускорение свертываемости крови и уменьшение длительности кровотечения.

4. В половине обследованных нами случаев отмечается уменьшение стойкости сосудистой стенки после 5—7-дневного курса лечения акрихином.

Поступила 27.VII. 1938.