

О. Ш. БОСТАНДЖЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ, ПОЧКИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ

Многие вопросы о влиянии сульфаниламидных гипогликемизирующих препаратов на сердечно-сосудистую систему, почки и на органы кроветворения у больных сахарным диабетом до сих пор во многих отношениях остаются невыясненными. Разноречивость суждений о влиянии сульфаниламидных препаратов, а также инсулина, на эти системы, побудила нас исследовать эти вопросы.

Под нашим наблюдением, в течение от 1 мес. до 4 лет и выше, находилось 520 больных (243 мужчин и 277 женщин).

Лечение противодиабетическими сульфаниламидными препаратами проводилось с учетом известных из литературы показаний и противопоказаний. Однако одновременно делались попытки более широкого их назначения.

Большинство наших больных было старшего возраста, из коих до 40 лет—82 чел., а выше 40 лет—438 человек (84,23%). Преобладающее большинство больных заболело сахарным диабетом в возрасте старше 40 лет—421 чел. (80,96%).

До сульфаниламидотерапии инсулин принимали 277 больных, в дозах от 20 до 100 ед. Легкая форма диабета имелась у 158 больных, средняя—у 305 и тяжелая—у 57 больных.

Мы применяли две группы противодиабетических сульфаниламидных препаратов: препараты группы карбутамида (оранил, диаборал, букарбан и др.) и препараты группы толбутамида (растинон, толбутамид, орабет и др.).

Лечение проводилось по четырем схемам: 1) ударная: назначение препарата по 2,0 до 2,5 г в день с последующим переходом к поддерживающим дозам; 2) постепенно нарастающая схема: 1-й день—0,5 г, 2-й день—1,0 г, 3-й день—1,5 г, 4-й день—2,0 г, 5-й день—2,5 г; затем постепенное снижение до поддерживающих доз; 3) продолжительное назначение препарата в средних количествах (1,0—1,5 г в день) с последующим снижением до минимальных поддерживающих доз; 4) периодическое или постоянное назначение препарата в дозах 0,25—0,5 г. В случаях, когда в течение 10 дней лечения под влиянием таблеток состояние больного оставалось без перемен или ухудшалось, мы назначали больному комбинированное лечение с инсулином или же переходили к инсулинотерапии. Подавляющее большинство больных (459—88,27%) в течение всего курса лечения приняли от 200 до 1000 г противодиабети-

ческих сульфаниламидных препаратов. Остальные 61 человек (11,73%) приняли от 1000 до 2000 г препарата.

Анализ нашего материала показал, что из 520 больных наибольшее число их (216 человек, 41,53%) страдало атеросклеротическим кардиосклерозом. Сравнительно реже встречались атеросклеротический кардиокоронаросклероз (143 чел., 27,5%), гипертоническая болезнь (86 чел., 16,54%) и склероз мозговых сосудов (82 чел., 15,77%). Инфаркт миокарда наблюдался у 12 чел. (2,31%), протекал сравнительно тяжело и часто являлся причиной стойкой инвалидизации больных.

Наслоение кардио-васкулярной патологии способствовало ухудшению течения сахарного диабета, отягощению трудового и жизненного прогноза.

Интересно отметить, что многие больные после первых дней применения сульфаниламидных препаратов, по мере улучшения углеводного обмена, отмечали наступление общего хорошего самочувствия и ощущение «легкости». Сердцебиение, одышка, боли и неприятные ощущения в области сердца, беспокоившие больных до приема таблеток, также в ряде случаев исчезали или становились менее выраженными.

Изменения сердечно-сосудистой системы, обнаруженные при клиническом исследовании, уточнялись при изучении электрокардиограммы.

Мы подвергли анализу сводные данные, полученные нами до и после 1—1½ месяцев лечения у 204 больных сахарным диабетом в возрасте свыше 40 лет, болевших диабетом легкой и средней тяжести. Интересно отметить, что наиболее характерные изменения как до, так и после лечения обнаруживались со стороны общего вольтажа зубцов и терминальной части желудочкового комплекса. Так, например, у 41% больных до лечения отмечалось снижение общего вольтажа зубцов электрокардиограммы, депрессия интервала ST с отрицательным или диффузным зубцом T, а также удлинение электрической систолы сердца (QRST) более чем на 6%. У большинства больных, лечившихся с хорошим и удовлетворительным результатом, эти изменения по мере улучшения обменных процессов становились менее выраженными, а иногда и нормализовались. Вместе с тем, мы пришли к выводу, что уровень сахара крови не всегда отражается на высоте зубца T. Мы склонны думать, как и Л. И. Фогельсон, Н. А. Шерешевский и др., что электрокардиографические изменения у больных сахарным диабетом в возрасте старше 40 лет в основном связаны с сопутствующими заболеваниями типа атеросклеротического кардио- и коронаросклероза. По-видимому, они в определенной степени обусловлены и метаболическими изменениями, происходящими при сахарном диабете в миокарде (Е. Н. Цукерштейн [9], Н. А. Якубева [10], Н. П. Шаулова [11], Э. Г. Москович и Г. С. Зефинова [2]).

Нами как при остром испытании препарата (однократная дача 6 табл. толбутамида), так и при динамическом наблюдении, с применением поддерживающих доз препарата, удлинение интервала PQ, отмеченное венгерскими авторами (Tiszai, Szücs [21]), не наблюдалось. От-

существовали также другие признаки повышения тонуса блуждающего нерва, как: брадикардия блокады и пр.

Не наблюдались отрицательные сдвиги ЭКГ и при гипертонической болезни. Эффективность сульфаниламидотерапии в этой группе оказалась высокой. У 69 больных (80,23%) был получен хороший эффект, у 7 (8,14%) он был удовлетворительным. Таким образом, положительный результат был получен у 76 (88,37%). У всех 10 чел. (11,63%), у которых одни сульфаниламидные препараты оказались неэффективными, мы применяли с успехом комбинированное лечение. Необходимо отметить, что артериальное давление под влиянием сульфаниламидных препаратов существенно не менялось.

Нами изучалось также содержание холестерина сыворотки крови у 163 больных различной тяжести, лечившихся сульфаниламидными препаратами. В отличие от А. А. Перелыгиной у большинства больных с исходной гиперхолестеринемией при стойкой компенсации углеводного обмена нами отмечалась явная тенденция к снижению холестерина. Так, например, у 40 больных (83,3%) с хорошим терапевтическим эффектом холестеринемия, в сравнении с исходной, оставалась без изменений или снижалась на 10—40%. У больных, лечившихся несистематически, а также с первичной или поздней резистентностью к сульфаниламидным препаратам, уровень холестерина повышался, причем в некоторых случаях даже на 105—120%. Что касается влияния сульфаниламидных препаратов на уровень протромбина (81 человек) и содержание фибриногена в крови (66 человек) в возрасте старше 40 лет, то следует сказать, что протромбиновый индекс независимо от эффективности препарата имел тенденцию к повышению, хотя экспериментально установлено резкое снижение этого показателя (Sirek, Sirek a. Best [20]).

Хотя фибриноген является одним из основных факторов свертывания крови, изменения его отличались от описанных выше в отношении протромбина. С улучшением углеводного обмена он имел тенденцию к нормализации, а с ухудшением, особенно при наличии ацидоза,—к снижению, что, по-видимому, связано с резким обеднением печени гликогеном.

Возвращаясь к вопросу выбора препаратов (инсулин, сульфаниламиды) при лечении диабета, осложненного кардио-васкулярной патологией, надо сказать, что окончательного разрешения его пока быть не может.

По мнению большинства авторов, введение инсулина при наличии умеренной гипергликемии и глюкозурии, при высоком артериальном давлении с резко выраженным кардиосклерозом, при стенокардии, инфаркте миокарда и больным старшего возраста не совсем безопасно (М. И. Певзнер [4], С. И. Каляева [1] и др.). Другая группа авторов (А. Т. Новиков [3], И. В. Хавин [8], А. И. Романов [6], Lutzky [15]) рекомендуют именно в этих случаях назначать инсулин, но в дробных дозах для предупреждения гипогликемических реакций. Существует также мнение, что парасимпатикотропное действие инсулина, отрицательно

влияющее на сосуды, а также гипогликемические реакции, возникают лишь при неправильной его дозировке.

Мы считаем, что при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением больных со свежим инфарктом миокарда и инсультом, сопровождающимся нередко резкой гипергликемией и ацидозом, лучше лечить сульфаниламидами. Последнее особенно справедливо в отношении амбулаторных больных, так как у них возможны случаи передозировки инсулина, недоедание, физическое перенапряжение и т. д., что способствует быстрому снижению сахара в крови со всеми его последствиями. Наконец, сульфаниламидные препараты выгодно отличаются от инсулина тем, что они избавляют и без того возбужденных больных, страдающих от ангинозных болей и гипертонических кризисов, от столь неприятных инъекций.

Мы наблюдали также за состоянием почек у всех 520 больных сахарным диабетом, принимающих сульфаниламидные препараты. У 317 из них мы имели возможность длительное время наблюдать за картиной мочи и остаточного азота крови. У 83 больных (31,55%), принимающих карбутамид, до лечения отмечалась альбуминурия, выраженная в различной степени. После лечения лишь в 4,18% случаев наблюдалось незначительное или умеренное нарастание альбуминурии, причем она не превышала 0,99%. После прекращения лечения альбуминурия у них стала уменьшаться. Изменения в моче были значительно меньше выражены при приеме препаратов толбутамида.

Наш пятилетний опыт показывает, что противодиабетические сульфаниламидные препараты можно смело применять на фоне незначительной альбуминурии (от следов до 0,033%). Мы считаем, что более выраженная альбуминурия также не является противопоказанием для применения сульфаниламидов в умеренных дозах, хотя в таких случаях требуется систематическое исследование белка, мочи и остаточного азота в крови с тем, чтобы при прогрессивном нарастании их своевременно прекратить прием препарата.

Представляет также интерес, какое влияние оказывает длительный прием препаратов (в течение 2—4 лет и выше) в количествах от 700 до 2000 г на содержание белка в моче и остаточный азот в крови. Из 29 больных у 27 в процессе лечения альбуминурия оставалась без изменений или не уменьшалась. Лишь у 2 больных наблюдалось увеличение белка в моче, сопровождающееся у одного незначительным повышением остаточного азота в крови, причем у этих больных, помимо сахарного диабета, имелся и ряд существующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, ретинопатия, кардиосклероз, нефроангионевроз, эндартериит, а у одного из них была и недостаточность кровообращения IIa—IIб степени.

В некоторых случаях после применения препаратов наблюдалось незначительное нарастание содержания белка в моче, однако нужно иметь в виду, что сульфаниламиды, выделяясь с мочой, дают с сульфоса-

лициловой или пикриновой кислотой реакцию, аналогичную белковой (Schneider и. Politzer [19]).

В отдельных случаях после лечения сульфаниламидными препаратами мы наблюдали кристаллурию (у 37 больных), причем выделялись преимущественно ураты и реже оксилаты и фосфаты. Редкие случаи выделения кристаллов с мочой, по-видимому, следует объяснить тем, что как препараты типа карбутамида, так и типа толбутамида и продукты их выделения хорошо растворимы во всех физиологических средах. В силу этого обстоятельства, в отличие от сульфидина, они не дают блокирования лоханок и мочеточников кристаллами сульфаниламидов.

Мы применяли противодиабетические сульфаниламидные препараты также у 36 больных пиэлоциститом, у 5—мочекаменной болезнью и у 9—с гипертрофией предстательной железы. При всех этих заболеваниях препараты совершенно не оказывали отрицательного воздействия, напротив, в ряде случаев, преимущественно при наличии инфекций мочевых путей, препараты карбутамида оказывали даже благотворное влияние.

Ввиду того, что некоторые авторы при лечении противодиабетическими сульфаниламидными препаратами отмечают снижение порога выведения сахара почками, мы обратили внимание на соотношение между гликемией и глюкозурией и на динамику углеводного обмена как до, так и в течение всего периода лечения сульфаниламидными препаратами. За повышение порога выведения сахара почками мы принимали условно гликемию выше 180 мг%, а за понижение—гликемию ниже 100 мг%, при которых происходит выделение сахара с мочой.

При анализе нашего материала выявилась закономерная зависимость изменения условно принятого порога от наличия или отсутствия гипертонического синдрома. В то время, как у больных с гипертоническим синдромом картина аглюкозурической гипергликемии (т. е. отсутствие сахара в моче при гликемии 180 мг% и высшее) встречалась довольно часто (22,1%), у больных без гипертонического синдрома она наблюдалась лишь изредка (2,1%).

Необходимо отметить, что в периоде лечения у больных с гипертоническим синдромом аглюкозурическая гипергликемия встречалась чаще (48,8%), чем до лечения (22,1%). Интересно отметить, что этот феномен у больных без гипертонического синдрома после лечения встречался несколько реже (до лечения—в 2,1% случаях, после лечения—в 1,7% случаях).

В ряде наблюдений отмечалось обратное: при гликемии 100 мг% и ниже с мочой выделялось 20—30 г и больше сахара в сутки (нормогликемическая глюкозурия). Если у больных старшего возраста до лечения этот феномен встречался в 13,3% случаев, а после лечения—в 23,1% случаев, то у молодых до лечения его можно было наблюдать в 30,5% случаев, а после лечения—в 47,2% случаев. Вышеописанный феномен часто встречался у больных, грубо нарушающих диету, в периоде климакса, при дисменорее, инфарктах, а также у больных, у которых впо-

следствии развивалась резистентность к сульфаниламидным препаратам. Нередко можно было наблюдать появление этого феномена также в начальном периоде лечения сульфаниламидными препаратами и исчезновение его сразу же после упорядочения углеводного обмена.

Хотя указанные выше критерии порога выведения сахара с мочой являются сугубо условными и ориентировочными, все же они при систематическом и более или менее продолжительном наблюдении до некоторой степени помогают нам судить о тенденции к повышению или понижению высоты порога выведения сахара почками. Появление того или другого феномена имеет также некоторое практическое значение, так как дает возможность выработать дальнейшую тактику в лечении больного сахарным диабетом. В то время, как при гипергликемической аглюкозурии можно применять как инсулинотерапию, так и лечение таблетками, у больных с относительно невысоким уровнем сахара в крови и выраженной глюкозурией следует дать некоторое предпочтение сульфаниламидотерапии, так как в отличие от инсулина, она почти не вызывает гипогликемическую реакцию.

У 445 больных сахарным диабетом изучалось также влияние противодиабетических сульфаниламидных препаратов на форменные элементы крови. Из этого числа больных 339 лечились препаратами карбутамида и 106—препаратами толбутамида. Нередко в первом периоде лечения отмечалась некоторая тенденция к уменьшению количества лейкоцитов. Так, например, у 358 больных с количеством лейкоцитов в пределах 5000—9000 отмечалось снижение до 4500—5000, после чего содержание их вновь нарастало, но часто не доходило до исходных цифр. Интересно, что у 29 больных, лечившихся противодиабетическими сульфаниламидными препаратами в течение 2—4 лет и выше и принявших наибольшее количество препаратов (всего 700—2000 г), назначение их не было прекращено ни в одном случае.

Всего из 393 больных лейкопения нами наблюдалась у 35 чел., т. е. в 8,9% случаев. У 29 больных (8,1%) количество лейкоцитов снизилось до 3001—4000, у 6 больных (1,67%)—до 2001—3000, однако при этом никаких клинических проявлений лейкопении не наблюдалось. При уменьшении числа лейкоцитов до 3000 и ниже мы временно прекращали лечение с тем, чтобы возобновить его, как только число лейкоцитов поднимется выше 4000—5000. Следует подчеркнуть, что лейкопения у больных, принимающих толбутаид, встречалась сравнительно реже, причем количество лейкоцитов никогда не было ниже 3000. В нашей лечебной практике гранулоцитопения от 30 до 40% встречалась лишь в 4 случаях, но носила временный характер или быстро проходила при назначении тезана.

Что же касается вопроса о том, какое влияние оказывают сульфаниламидные препараты на эозинофилы крови, то нужно отметить, что из 393 больных, при тщательном наблюдении за картиной периферической крови, у 138 человек (35,1%) было отмечено увеличение количества эозинофилов. У 91 больного (23,1%) наблюдалось также увеличение

количества моноцитов. Интересно отметить, что степень и время появления эозинофилии не всегда соответствовали степени и времени возникновения лейко- и тромбопении, но часто соответствовали степени моноцитоза. У 100 больных, лечившихся препаратами карбутамида, мы изучали количество тромбоцитов до лечения, в первые 15 дней лечения, а также спустя 6 месяцев и позже. До лечения у 88% больных количество тромбоцитов было в пределах нормы (200.000—300.000 в 1 мм³). У остальных 12% больных наблюдалась тромбоцитопения (100.000—150.000 в 1 мм³). Следует отметить, что в первые 15 дней лечения число больных с тромбоцитопенией возросло до 40%, причем в 4% случаев количество тромбоцитов снизилось до 50.000 в 1 мм³. Как правило, тромбоцитопения была нестойкой и проходила в ближайшие дни или недели без отмены препарата, причем она не сопровождалась явлениями геморрагического диатеза. По-видимому, здесь мы также имеем дело с иммунологической лейко- и тромбоцитопенией, аналогичной при приеме других лекарственных средств (пирамидон, хинидин, противоинфекционные сульфаниламиды). Предполагается (Pnemister [17]), что при определенных условиях эти препараты играют роль гаптенных, т. е. после предварительного соединения с белками плазмы или лейкоцитов и тромбоцитов больных они образуют аутоантигены.

Что касается влияния сульфаниламидов на эритропоэз, то нужно сказать, что они мало изменяют его даже при наличии изменений со стороны гранулоцито- и тромбоцитопоеза. Интересно отметить, что при длительном приеме карбутамида нами наблюдалось замедление РОЭ, при применении же толбутамида снижение РОЭ было менее заметным.

Агранулоцитоз с первых шагов применения карбутамида вызывал немало тревог. Чаще всего подобные побочные явления токсико-аллергической природы наблюдались в Западной Европе и в Америке (Blösch, Königstein и. а [12]. Prinz и. Gutscher [18], Tulloch [22], Maier [16], Field и. Federmann [13], Jackson и. Hermann [14]).

В настоящее время, обобщая результаты своей работы, мы убеждаемся, что противодиабетические сульфаниламидные препараты, в том числе и карбутаид, в принятых нами терапевтических дозах, как правило, не оказывают прямого токсического воздействия на костномозговое кроветворение, а также не вызывают каких-либо серьезных токсико-аллергических реакций, отражающихся в картине периферической крови. Мы считаем, что тщательное диспансерное наблюдение, правильный инструктаж больных и, наконец, правильная ориентация их в своей болезни лучше способствуют предупреждению ряда осложнений, чем частый контроль за форменными элементами. Лишь в течение первого месяца лечения, в случаях лейкопении и когда имеются кожно-аллергические осложнения, мы считаем целесообразным систематическое изучение картины периферической крови (один раз в 10 дней). Во всех остальных случаях при отсутствии токсических побочных явлений, исходя из практики, мы считаем вполне достаточным производить анализ крови один раз в 3—5 мес.

В ы в о д ы

1. Противодиабетические сульфаниламидные препараты, в том числе и карбутамид, в принятых нами терапевтических дозах, как правило, не оказывают токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему и на почки, а также не вызывают какие-либо токсико-аллергические реакции, отражающиеся в картине периферической крови.

2. У больных пожилого возраста с диабетом легкой и средней тяжести, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, применение сульфаниламидных препаратов не только не противопоказано, но в ряде случаев можно им дать предпочтение. Исключение в этом отношении составляют больные со свежим инфарктом миокарда и инсультом со склонностью к ацидозу.

3. Динамическое наблюдение за порогом выведения сахара почками имеет практическое значение. У больных с гипергликемической аглюкозурией можно применять как инсулинотерапию, так и лечение таблетками. У больных же с относительно невысоким уровнем сахара в крови и выраженной глюкозурией следует сульфаниламидотерапии дать предпочтение, так как она, в отличие от инсулина, почти не вызывает гипогликемической реакции.

4. Изменения, происходящие в лейко- и тромбоцитопоезе, являются транзиторными и имеют, по-видимому, иммунологический характер.

4. Тщательное диспансерное наблюдение, правильный инструктаж больных и, наконец, ориентация их в своей болезни лучше способствуют предупреждению ряда осложнений, чем частный контроль за форменными элементами крови. При отсутствии токсических побочных явлений в испытательном периоде вполне достаточно производить анализ крови один раз в 3—5 месяцев.

Ереванский медицинский
институт

Поступило 10.III.1963 г.

Օ. Շ. ԲՈՍՏԱՆԺՅԱՆ

**ՀԱԿԱՇԱՔԱՐԱԽՏԱՅԻՆ ՍՈՒՂՖԱՆԻԴԱՄԻԴԱՅԻՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ
ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄԻ, ԵՐԿԱՄՆԵՐԻ ԵՎ ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ
ԱՐՅԱՆ ՎՐԱ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է շաքարախտով տառապող 520 հիվանդների մոտ արյան մեջ շաքարի իջեցնող սուլֆանիլամիդային պրեպարատների ազդեցությունը սիրտ-անոթային համակարգության, երկամյան և արյունատեղծ օրգանների վրա: Բուժումն անց է կացված ինչպես կարբոտամիդի մեծ պրեպարատներով (օրանիլ, դիարոնալ, բուֆարաձև և այլն) նույնպես և տրոպոտամիդներով (ոսատինոն, տոլոպոտամիդ, օրաբետ) մեկ ամսից մինչև 4 տարի և ավելի ժամանակամիջոցում:

Մեր բազմամյա դիտողությունների հիման վրա հաստատված է, որ հակաշաքարախտային սուլֆանիլամիդային պրեպարատները, այդ թվում և կարբուտամիտը մեր կողմից սահմանված թերապևտիկ դոզաներով, որպես օրենք չեն ցուցաբերում տոքսիկ ներգործություն սիրտ-անոթային սխեմայի ու երիկամների վրա, և չեն առաջացնում որևէ տոքսիկո-ալերգիկ ռեակցիա պերիֆերիկ արյան կոլմից:

Թեթև և միջին ծանրության շաքարախտով տառապող հիվանդների մոտ սիրտ-անոթային հիվանդությունների առկայությամբ սուլֆանիլամիդային պրեպարատների նշանակումը ոչ թե հակացուցված է այլև մի շարք դեպքերում նույնիսկ նախընտրելի: Այդ հարցում բացառություն են կազմում սրտամկանի թարմ ինֆարկտով և ինսուլտով հիվանդները, երբ միաժամանակ կա նաև աղետոնի հակում: Երիկամներով շաքարի արտահանման դինամիկ ուսումնասիրությունները ունեն գործնական նշանակություն: Հիպերգլիկեմիկ ագլյուտոլոգորիայով տառապող հիվանդներին կարելի է նշանակել ինչպես ինսուլին, այնպես էլ սուլֆանիլամիդային բուժում: Արտահայտված գլյուկոզուրիայով և համեմատաբար արյան մեջ շաքարի տոկոսի ոչ բարձր մակարդակով հիվանդներին նախընտրելի է տալ սուլֆամիդներ, որոնք ի տարբերություն ինսուլինի, հիպոգլիկեմիկ ռեակցիա չեն առաջացնում:

Երբեմն բուժման սկզբնական շրջանում նկատվում է անցողիկ բնույթի էլկո-թրոմբոցիտոպենիա, որն ըստ երևույթին ունի իմունոլոգիական բնույթ:

Սխտեմատիկ դիսպանսերային հսկողությունը, հիվանդների ճիշտ հրահանգավորումը և վերջապես նրանց ճիշտ կողմնորոշումը իրենց հիվանդության վերաբերյալ ավելի շատ է օժանդակում բարդությունների կանխմանը, քան թե արյան ձևավոր էլեմենտների հաճախակի ստուգումը:

Փորձնական շրջանում տոքսիկ երևույթների բացակայության ժամանակ լրիվ բավարար է 3—5 ամիսը մեկ կատարվող ընդհանուր քննությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каляева С. И. Электрокардиографические наблюдения над больными сахарным мочеизнурением. Клинич. медицина, 1948, т. 26, 4, стр. 25—35.
2. Москович Э. Г., Зефирова Г. С. Изменения электрокардиограмм у больных сахарным диабетом в молодом возрасте. Сов. медицина, 1961, 7, стр. 53—58.
3. Новиков А. Т. Лечение сахарного диабета у больных с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Клинич. медицина, 1956, т. 34, 4, стр. 51—56.
4. Певзнер М. И. Основы лечебного питания. М., 1949.
5. Перелыгина А. А. Применение сульфаниламидов в клинике сахарного диабета. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, т. 5, 4, стр. 85—90.
6. Романов А. И. К вопросу о нарушении коронарного кровообращения у больных сахарным диабетом. Труды Куйбышевского мед. института, 1962, т. XX, стр. 169—172.
7. Фогельсон Л. И. Клиническая электрокардиография. М., 1957.
8. Хавин И. Б. Некоторые узловые вопросы в лечении панкреатического сахарного диабета. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, стр. 221—244.
9. Цукерштейн Е. И. Сахарный диабет. Л., 1947.
10. Якубова Н. А. Электрокардиографические изменения при сахарном диабете. В сб.: науч. труд. Ташкентского мед. ин-та, 1961, т. XIX.
11. Шаулова Н. П. Электрокардиографические сдвиги у больных сахарным диабетом при санаторно-курортном лечении в Ессентуках. В кн.: Сахарный диабет и его курортное леч. Ставрополь, 1955, стр. 54—57.

12. **Blöch J., Königstein R. P., Lackner P., Lenhardt A., Mähr G.** Zur frage der beeinflussung des blutbildes bei der dauerbehandlung von diabetikern mit sulfonylharnstoffpräparaten. wiener klin. wschr. 1962, 6, 5, 94—95.
13. **Field J. B. a. Federmann D. D.** Sudden death in a diabetic subject. during treatment with bz 55 (carbutamide) diabetes N. Y. 1957, 1, 70.
14. **lackson W. P. v. a. Hermann J. B.** Agranulozytose, hervorgerufen durch bz-55. Brit. Med. J. 1956, nr. 4992, 607.
15. **Lutzky A.** Durchblutungsstörungen bei diabetes. zbl. F. chirurgie 1956, 5, 143—151.
16. **Maier E.** Todesfall unter peroraler diabetes-behandlung mit oranil. ztschr. inn. medizin., Leipzig, 1957, 12, 567—560.
17. **Phemister M. B.** Thrombocytopenia and leukopenia following carbutamide. Brit. Med. J. 1957, 5012, p. 199—204.
18. **Prinz R. v. Gutschke A.** Agranulozytose unter oranilbehandlung. zschr. inn. Med. Leipzig, 1957, 12, 5, 905.
19. **Schneider T. a. Politzer W. M.** Bz 55, and d860 in the treatment of diabetes Mellitus. south african Journal 1957, 31, 7, 142—146.
20. **Sireka A., Sireko O. V. a. Bestch Ch. H.** The toxic effect of carbutamide (Bz 55) in diabetic dogs. diabetes N. Y. 1957, 6, 151.
21. **Tiszai A., Szücz S.** Elektrokardiographische veränderungen durch eiwirkung von Bz 55, III. kongress der internationalen diabetes-vereinigung, Düsseldorf, 1958, 355—357.
22. **Tulloch J. A.** A multiplicity of reactions to carbutamide (Bz 55) therapy diabetes. N. Y. 1958, 7, 4, 316.