В.А. КОВАЛЕВ, С.В. КОРОЛЕВА

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра урологии и андрологии ИПК ФМБА России, Москва

# Фармакотерапия эректильной дисфункции

На протяжении многих столетий человечество волновали вопросы сексуального долголетия, ученые и философы пытались познать причины сексуальных проблем, приоткрыть тайну взаимоотношений полов.

значимости сексуальной сферы в жизни мужчины свидетельствуют многочисленные древние мифы и культы поклонения фаллосу как продолжателю жизни и символу мужской силы, известные с древнейших времен (легенды о фаллосе Осириса, Амон-Ра, мифы о боге Приапе) (2). Ссылки на импотенцию как божью кару можно найти в Ветхом Завете и Библии. Проблема расстройств эрекции является актуальной и для современного мужчины. 52% мужчин во всем мире считают, что нарушения эрекции значимо понижают качество жизни в целом. Импотенция всегда являлась для мужчин настоящим бедствием, нанося вред не только отношениям с противоположным полом, но и заставляя мужчин зачастую чувствовать себя неполноценными.

Сексуальная жизнь не является лишь эквивалентом физиологического акта, с ней связаны семья, воспроизводство человеческого рода, она имеет глубочайшие, подлинно человеческие психологические и социальные аспекты. В 60% случаев причиной развода является сексуальная дисгармония на фоне развившихся эректильных расстройств. Расстройства эрекции являются нередко причиной реактивных состояний, приводят к утрате интереса к жизни и даже суицидальным попыткам, социально дезадаптируют личность. В 30-70% случаев эректильная дисфункция является причиной депрессий (5).

Эректильные расстройства – это не только мужская проблема. «Побочные эффекты» данного состояния отражаются и на сексуальных партнерах. Среди опрошенных женщин, чьи партнеры страдали эректильными расстройствами, 60% отметили снижение интереса к сексу в сравнении с 29% имеющих партнеров, не страдающих расстройствами эрекции, 44% имели проблемы с

лубрикацией в сравнении с 11%, чьи мужья не имели сексуальных проблем, и 52% отметили трудности в достижении оргазма в сравнении с 20% женщин с партнерами без каких бы то ни было сексуальных расстройств (8).

Актуальность проблемы эректильных расстройств несомненно связана с распространенностью данного состояния, что наглядно демонстрируют эпидемиологические и социальные исследования, проводимые во всем мире (8).

50% мужчин во всем мире в возрасте от 40 лет страдают расстройствами эрекции различной степени выраженности: 30 млн мужчин в США, 31 млн в Европе, 7-8 млн в России, хотя данные весьма занижены. К 2025 г., по прогнозу ВОЗ, 900 млн мужчин будут страдать расстройствами эрекции. Наибольший прирост ожидается в развитых странах, крупных индустриальных центрах (8).

Еще в 1940 г. Stekel писал, предостерегая, что «импотенция - заболевание, связанное с современной цивилизацией», а известный психиатр Ауден охарактеризовал наше столетие как «эру тревоги». Широкое распространение и неуклонный рост эректильных расстройств в популяции побудили ВОЗ отнести эректильную дисфункцию (ЭД) к одной из наиболее важных проблем современности. Более того, в 2000 г. в своде документов ВОЗ были юридически прописаны «фундаментальные

Желание партнеров самим выбирать наиболее благоприятный момент совершения коитуса, а не зависеть от диктата фарма-кологического средства, а также желание приблизить частоту сексуальных попыток к индивидуальной норме стало осуществимым при разработке селективного ингибитора 5-фосфоди-эстеразы, обладающего пролонгированным действием – тадалафила (Сиалис).



права граждан на сексуальное здоровье».

Прогрессивный рост эректильных расстройств как раз и объясняется в первую очередь демографической ситуацией в развитых странах – глобальным старением человечества, увеличением продолжительности жизни в Европе и Северной Америке.

Также ключевыми моментами данного процесса являются темпы роста факторов риска, основными из которых являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (9). По данным ряда исследователей, неуклонное возрастание к 2025 г. ЭД до 900 млн человек будет связано с аналогичным ростом заболеваемости сахарным диабетом. Возрастание частоты ЭД также связано с ростом популяции в основном за счет стран третьего мира. Ключевым является социо-экономический также фактор.

Тенденции роста эректильных расстройств неодинаковы в различных странах мира, что объясняется особенностями национальных и культурных традиций, степенью развития информационной базы и рядом других факторов.

По данным социо-демографических исследований риск развития расстройств эрекции у женатых мужчин в сравнении с разведенными и вдовцами оказывается ниже и составляет 9% против 14%.

Данные относительно взаимосвязей эректильных расстройств и уровня образования весьма противоречивы. По данным исследования, в Нидерландах и Латинской Америке мужчины со средним образованием в два раза чаще испытывают трудности в сексуальной жизни в сравнении с мужчинами, имеющими высшее образование (8). По нашим наблюдениям, в России отмечается прямая взаимосвязь между уровнем образования и частотой развития эректильных расстройств. В большей степени играет роль не образование как таковое, а род занятий, сфера увлечений мужчины. Причем чем разностороннее развита личность (что в ряде случаев образованием не определяется), тем более сложный клубок проблем в сексуальной сфере испытывает мужчина. Данное явление объяснимо. Чем выше уровень интеллекта, тем более требовательна к себе личность. Особенно высокому риску развития эректильных расстройств и сексуальных дисгармоний подвержены мужчины творческих профессий и мужчины, чья работа связана с точными науками, – физики, математики.

С возрастом частота и распространенность эректильных расстройств многократно возрастают. Если в возрасте 18-19 лет 73% мужчин не испытывают значимых затруднений с эрекциями, то в возрасте 55-69 лет данная цифра составляет лишь 33%.

С возрастом отмечается не только рост общей частоты встречаемости эректильных расстройств, но и изменение соотношения в сторону увеличения субкомпенсированных и, что наиболее важно, декомпенсированных стадий ЭД.

На частоту встречаемости эректильных расстройств оказывает влияние и такой фактор, как обращаемость пациентов за помощью. 70% случаев ЭД не диагностируются в связи с необращаемостью пациентов.

Очень часто, отметив проблемы с эрекцией, мужчины продолжают ждать довольно долго, перед тем как обратиться к специалисту, – от одного года в Италии до 3 лет в Великобритании. Пожилые мужчины рассматривают эректильные нарушения как нормальное состояние, связанное со старением организма, а молодые полагают, что проблема разрешится самостоятельно.

До 70% американцев полагают неприличным обсуждение сексуальных проблем, считают, что данное обсуждение поставит врача в неловкое положение. Из 72%

российских мужчин с признаками ЭД 42% полагали, что их нужно лечить, а 36% были готовы обсуждать проблему со специалистом. В Швеции около трети пациентов с расстройствами эрекции лишь намереваются обратиться за помощью, но только незначительная часть осуществляет свои планы. В среднем только 1 из 20 пациентов, страдающих ЭД различной степени тяжести, получает консультацию специалиста (8).

Важным фактором, влияющим на распространенность ЭД, является частота отказа пациентов от терапии эректильных расстройств. По данным исследования, в Европе 30% мужчин отметили, что предписываемое им лечение не соответствует их ожиданиям.

Анализируя вышеуказанные данные и принимая во внимание мотивацию и ожидания пациента относительно коррекции эректильных расстройств, актуальными становятся вопросы, касающиеся совершенствования терапевтических подходов. Ведь именно неадекватность терапии, в частности по показателю качества жизни, приводит к отказу пациентов от дальнейшего лечения, тем самым способствуя росту эпидемиологических показателей.

На протяжении многих столетий человечество занималось поиском идеального фармакологического средства, способного восстановить мужскую силу. История фармакотерапии эректильных расстройств отражает все основные вехи развития научной мысли, касающейся патофизиологии эрекции и сексуальной функции в целом. История фармакотерапии полна драматических и курьезных событий. Большинство открытий в данной области носили революционный характер.

Рецепты восстановления потенции имелись у древних греков и египтян. Гомер рекомендовал в качестве лекарства семена дурмана и цветки папоротника. На протяжении веков бороться с половой слабостью пытались



посредством использования афродизиаков. Аристотель был первым, кто отметил влияние кантаридина на сексуальную функцию человека. В своих оргиях маркиз де Сад использовал кантаридин, который в больших дозах приводил к летальному исходу. Кантаридин в настоящее время используется в сексиндустрии, входя в состав многих афродизиаков, и широко известен как «Испанская мушка».

В средневековой Италии бороться с половым бессилием предлагалось посредством втирания в половые органы спермы крокодила, бренди, смешанными с семенами лопуха, измельченными левым яичком трехлетнего козла и шерстью со спины белого

Данная пропись, обнаруженная нами в литературе, весьма оригинально отражает все основные механизмы патогенетические развития ЭД и содержит в себе практически все терапевтические компоненты, используемые в современной фармакотерапии. Например, андрогены и биоактивные вещества, содержащиеся в яичке молодого животного и сперме крокодила, раздражающие факторы для улучшения местного кровотока, как шерсть щенка. В древние времена в странах Юго-Восточной Азии с целью восстановления потенции предлагался суп из половых членов тигра или кроликов. В древнем Китае с такой же благородной целью предпочтение отдавали свежей крови оленя или оленьим пенисам. Данные традиции также сохранились и сегодня. Используемая древними целителями органотерапия находит свое применение и в XX столетии. В 1918 г. Lespinasse сообщает об удачном излечении больных с импотенцией посредством использования перорального экстракта из половых желез.

На протяжении многих столетий с целью продления сексуального долголетия использовались различные стимулирующие средства, многие из которых относились к разряду галлюциногенов, психостимуляторов и наркотических средств. В прошлом, а во многих частях мира и по сей день эректильные расстройства рассматриваются как результат колдовства или черной магии, а средства борьбы с половым бессилием относятся скорее к компетенции церкви, чем медицины.

Начало XX в. характеризуется всеобщим убеждением во взаимосвязи эректильных расстройств с мастурбацией, ранними сексуальными эксцессами. В 1927 г. рядом представителей фрейдистской и неофрейдистских школ психоанализа был дан отчет о том, что мастурбация в 95% случаев приводит к сексуальной дисфункции. В производство были запущены специальные устройства, препятствующие занятию мастурбацией. В настоящее время можно наблюдать регрессивное состояние проблемы, возвращение во времена Контрреформации, когда на сексуальность было наложено табу. Последствия влияния антифаллической культуры, как впрочем, и

последствия сексуальных неореформ на мораль граждан ощущаются и по сей день.

В 70-е годы XX в. происходят революционные изменения в психологическом подходе к лечению сексуальной дисфункции, инициированные работой Мастерса и Джонсона «Сексуальная неадекватность человека», заложившей основы современной секс-терапии. И еще в течение 12 лет лечение пациентов с эректильными расстройствами остается прерогативой психиатров.

Современная «новая» история фармакотерапии ЭД началась с 1982 г., когда французский хирург Virag, проводя интраоперационное орошение зоны артериокавернозного анастомоза, обнаружил, что папаверин способен вызывать эрекцию. Это событие открыло новую эру – эру вазоактивных препаратов в диагностике и лечении эректильных расстройств и явилось самым драматическим прорывом в лечении сексуальных проблем с момента внедрения секс-терапии (2, 8).

В 1983-1985 гг. интерес исследователей занимают  $\alpha$ -блокаторы, в частности фентоламин, используемый как в качестве монотерапии, так и в комбинации с папаверином. Исследование влияния фентоламина на эректильную функцию велось параллельно с исследованием Virag. Английский ученый Brindley в 1983 г., выйдя на трибуну Американской урологической ассоциации, продемонстрировал на себе действие данного препарата. Примеру Brindley в дальнейшем последовали некоторые исследователи, в том числе и наши соотечественники.

Использование фентоламина в качестве монотерапии не привело к значительным результатам. В последующем он широко использовался в составе комбинированных смесей, содержащих папаверин и простагландины.

В 1982 г. Нобелевская премия была присуждена ученым за исследование влияния простагландинов на сосудистую систему, а с

Анализируя вышеуказанные данные и принимая во внимание мотивацию и ожидания пациента относительно коррекции эректильных расстройств, актуальными становятся вопросы, касающиеся совершенствования терапевтических подходов. Ведь именно неадекватность терапии, в частности по показателю качества жизни, приводит к отказу пациентов от дальнейшего лечения, тем самым способствуя росту эпидемиологических показателей.

# Сиалис®: Наслаждайтесь жизнью без эректильной дисфункции

- Сиалис® это высокая эффективность и качество эрекции<sup>1,2</sup>
- Доказанная продолжительность действия до 36 часов<sup>1,2</sup>
- Эффективность Сиалиса не снижается после приема жирной пищи и алкоголя<sup>3</sup>
- Свобода выбора момента интимной близости<sup>4,5</sup>



#### СИАЛИС® (CIALIS®)

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Дозировка: 20 мг.

#### Фармакотерапевтическая группа

Эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор. Тадалафил является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ).

### Показания к применению

Нарушения эрекции.

#### Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- В случае приема препаратов, содержащих любые органические
- Применение у лиц до 18 лет.

#### Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Рекомендованная максимальная доза препарата СИАЛИС® составляет 20 мг. СИАЛИС® принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Максимальная рекомендованная частота приёма – один раз в сутки.

# Побочное действие

Наиболее часто отмечаемыми нежелательными событиями являются головная боль и диспепсия (11 и 7% случаев, соответственно). Нежелательные события, связанные с приёмом тадалафила, были обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата.

Другими обычными нежелательными эффектами являлись боль в спине, миалгия, заложенность носа и «приливы» крови к лицу.

#### Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг по 1, 2, 4 таблетки в упаковке.

#### Литература:

- randomised, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. BJU International 2005; **96**:1323-32
- 2. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. J Urol 2002; 168(4): 1332-1336.
- 3. Инструкция по медицинскому применнию препарата Сиалис® П N014761/01-050309 4. Shabsigh R, Burnett AL, Eardley I, *et al. Br J Urol Int* 2005; **96**: 857-63. 5. Dean J, Hackett GI, Gentile V, *et al. J Sex Med* 2006; **3**: 650-651.





1988 г. интракавернозная терапия препаратами простагландинового ряда (Каверджект, Эдекс, Виридал) занимает ключевые позиции в сексуальной адаптации пациентов с эректильными расстройствами (1). За истекшие десятилетия была проделана огромная работа в плане совершенствования методик аутоинъекций, повышения эффективности и снижения побочных эффектов, основными из которых являются боль и приапизм. В настоящее время Инвикорп, комбинированный с вазоинтестинальным полипептидом, фентоламин и Моксисилит – селективный α-адреноблокатор рассматриваются как альтернатива препаратам простагландинового ряда.

Несмотря на то, что по критерию достижения адекватной эрекции терапия интракавернозными препаратами в режиме аутоинъекций достигает эффективности 76%, общая удовлетворенность не превышает 40% на ранних сроках сексуальной адаптации. Практический интерес представляет наш опыт коррекции психогенных расстройств, в особенности синдрома ожидания неудачи и дебютантных форм, основанный на убеждении в том, что практическое осуществление коитуса обладает более мощным психотерапевтическим воздействием, чем теоретическое обоснование того, что этот коитус возможен. В настоящее время большинство пациентов отказывается от использования интракавернозной терапии в пользу пероральных средств либо оперативных методик.

После случайного введения простагландинов в головку полового члена, завершившегося развитием эрекции, начинаются разработки трансуретральных форм введения препаратов с целью избежания инвазивного пути введения. С 1996 г. распространение получает трансуретральный альпростадил – Мьюз. При мультицентровых исследованиях была выявлена достаточно низкая эффективность Мьюз, сопоставимая с эффективностью иохимбина. Причиной отказа от терапии в 63% случаях стали побочные эффекты, основными из которых явились жжение в мочеиспускательном канале и боль в половом члене. Побочные эффекты привносили значимый дискомфорт, не позволяя полноценно осуществлять коитус. Совокупность достаточно низкой эффективности и большого числа наблюдаемых побочных эффектов не позволили широко использовать трансуретральный альпростадил для сексуальной адаптации пациентов с эректильными расстройствами.

Современной пероральной терапии более 40 лет. Фармпрепараты различаются по точке мишени и разделяются на препараты центрального и периферического действия. Механизмы действия негормональных препаратов различны и основаны на блокаде  $\alpha$ -адренорецепторов (фентола-

мин, иохимбин), серотонинэргических рецепторов (тразодон), стимуляции допаминэргических рецепторов (апоморфин) и блокаде фосфодиэстераз (Виагра, Левитра, Сиалис). Данные группы препаратов возможно использовать в качестве курсовой монотерапии либо с целью сексуальной адаптации (фармакопротезирование) (3-5).

Иохимбин гидрохлорид как самостоятельное средство в коррекции расстройств эрекции начал применяться сравнительно недавно, с 1982 г., хотя данный препарат был известен достаточно давно и носил название «гидрохлорид Афродиты», так как использовался в коррекции сексуальных нарушений обоих полов. В качестве монотерапии при использовании терапевтических доз иохимбин оказался мало эффективен как при органической, так и при психогенной эректильной дисфункции. Целесообразность использования препарата в коррекции эректильных расстройств является вопросом дискуссии и по сей день.

Фентоламин использовался в медицине как антагонист адренорецепторов свыше 40 лет. Основное его применение касалось лечения артериальной гипертензии на фоне феохромоцитомы. С 1988 г. появились сообщения об успешном использовании препарата в терапии ЭД. Общая эффективность в дозах 40-80 мг составляет 48%, однако 20% пациентов прекращают терапию в связи с побочными эффектами, основным из которых является гипотензия.

Тразодон – препарат центрального действия, с 80-х гг. XX в. используется в психиатрии как антидепрессант. С 90-х гг. после описанных случаев приапизма на фоне использования данного препарата и серии анектодов на данную тему тразодон был предложен для коррекции эректильных расстройств. Эффективность препарата в суточной дозе 150 мг составляет 67% при неорганиче-

Современной пероральной терапии более 40 лет. Фармпрепараты различаются по точке мишени и разделяются на препараты центрального и периферического действия. Механизмы действия негормональных препаратов различны и основаны на блокаде α-адренорецепторов (фентоламин, иохимбин), серотонинэргических рецепторов (тразодон), стимуляции допаминэргических рецепторов (апоморфин) и блокаде фосфодиэстераз (Виагра, Левитра, Сиалис). Данные группы препаратов возможно использовать в качестве курсовой монотерапии либо с целью сексуальной адаптации (фармакопротезирование).



ских формах эректильных расстройств, но применение препарата ограничено в связи с побочными эффектами (приапизм, сонливость, головная боль, тошнота).

Апоморфин (Ixense, UPRIMA) агонист допаминергических рецепторов ЦНС - известен с XIX в., когда использовался в ветеринарной практике как рвотное средство. Длительное время применялся в психиатрии для лечения болезни Паркинсона и эпилепсии. В России с данной целью не используется. Эффективность препарата в общей группе пациентов с эректильными расстройствами составляет от 40% до 70%. Однако наблюдаемый основной побочный эффект (рвота) и ограничивает широкое использование апоморфина в клинической практике.

Несмотря на определенную эффективность препаратов центрального действия, превалирование побочных эффектов над терапевтическим, а также системное действие на уровне ЦНС, по нашему мнению, являются ограничивающим фактором для широкого использования данной группы препаратов в коррекции ЭД.

Основной теорией физиологии эрекции в настоящее время является теория активации циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) посредством оксида азота, высвобождаемого из кавернозной ткани в ответ на сексуальную стимуляцию. В 1998 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американским ученым за открытие механизмов влияния оксида азота на сосудистую систему. Данное

событие открыло новые возможности фармакологической коррекции эректильных расстройств на основе абсолютно физиологического механизма. Современную эпоху фармакотерапии ЭД с уверенностью можно назвать эрой ингибиторов фосфодиэстераз.

С тех пор как человек просил богов избавить его от «постыдного недуга», изменилось отношение общества к проблеме ЭД, кардинальным образом изменились ожидания пациента и его надежды. Цель, которую преследовали пациенты, на заре развития наvчных исследований сводилась к любому улучшению эректильной функции. В последующем пациент был уже не готов к полумерам. Его интерес представляла стабильная хорошая эрекция, достаточная для совершения полового акта. В настоящее время большое внимание сфокусировано на понятии качества жизни, которое подразумевает не тольвосстановление «механического» компонента эректильной составляющей, но и восстановление психологических факторов комфортного, здорового образа жизни. Одним из немаловажных факторов успешного в плане психологического комфорта проведения полового акта является его спонтанность. Возможность спонтанной корректировки планов, отсутствие боязни «упущенного шанса» и необходимости преодоления неожиданных внешних обстоятельств, безусловно, повышает качество проводимого коитуса.

Желание партнеров самим выбирать наиболее благоприятный момент совершения коитуса, а не зависеть от диктата фармаколо-

гического средства, а также желание приблизить частоту сексуальных попыток к индивидуальной норме стало осуществимым при разработке селективного ингибитора 5-фосфодиэстеразы, обладающего пролонгированным действием, – тадалафила (Сиалис) (6).

Сиалис (производство «Эли Лилли энд Компани Лимитед», США) (тадалафил) является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Препарат действует в течение 36 часов. Эффект проявляется уже через 16 минут после приема препарата при наличии сексуального возбуждения. Продолжительность действия является принципиальным отличием Сиалиса от других ингибиторов ФДЭ-5. Единственный препарат, позволяющий иметь более одного полового акта при приеме всего одной таблетки, - это Сиалис (9).

Накопленный клинический опыт в настоящее время позволяет специалистам более детально подходить не только к решению проблемы эректильных расстройств, но и качественно изменять сексуальную жизнь пациента в целом с учетом его потребностей и желаний.

# Литература

- Ковалев В.А., Королева С.В. Наш опыт применения простагландина Е1 (Эдекс, Каверджект) в диагностике и лечении эректильной дисфункции // Урология и нефрология, 1997; №2: 41-44.
- Королева С.В., Ковалев В.А. и соавт. Фармакотерапия эректильной дисфункции: история, современное состояние проблемы // Андрология и генитальная хирургия, 1999; №1: 113-114.
- Ковалев В.А., Королева С.В., Камалов А.А. Медикаментозное лечение эректильной дисфункции // Урология и нефрология, 1999; №1: 35-38.
- Ковалев В.А. Королева С.В. с соавт. Фармакотерапия эректильной дисфункции // Урология, 2000; №1: 33-38.
- Ковалев В.А. Диагностика и лечение эректильной дисфункции. Дисс...докра мед. наук. М., 2001.
- Ковалев В.А., Аполихин О.И. Эффективность и безопасность применения Сиалиса при эректильной дисфункции // Урология, 2003; №6: 61-64.
- Королева С.В., Ковалев В.А., Борисов В.В. Средства для лечения эректильной дисфункции / В кн.: «Рациональная фармакотерапия в урологии» под ред. Н.А. Лопаткина. М., 2006. С. 150-173.
- 8. Королева С.В., Ковалев В.А. Эпидемио-
- логия и фармакотерапия эректильной дисфункции / В кн.: «Избранные лекции по урологии» под ред. Н.А. Лопаткина, проф. А.Г. Мартова. М.: МИА, 2008. C. 544-551.
- Оранская А.Н. «Мужское бессилие»: современные пути решения проблемы // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии, 2007; №3 октябрь: 18-22.