

УДК 615.065

Клинический случай развития гинекомастии на фоне приема эплеренона

Насытко Алина Дмитриевна, Осипова Алиса Валерьевна, Оголь Виктория Викторовна
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аннотация: В статье рассматривается клинический случай развития гинекомастии, доброкачественного увеличения грудных желез, у пациента, который в течение двух месяцев принимал эплеренон. Описанный сексуальный побочный эффект встречается крайне редко (<1% случаев) из-за селективности эплеренона. Появлению гинекомастии способствовали имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания: жировой гепатоз и вторичная ишемическая нефропатия. Патология печени и почек замедляют метаболизм половых гормонов и способствуют росту их концентрации. Рамиприл, который принимал пациент, так же относится к группе препаратов, способствующих развитию гинекомастии. В дальнейшем рамиприл был заменен на валсартан/сакубитрил, не имеющий такого побочного действия и превосходящий по эффективности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности. Отмена эплеренона уже через 1 месяц привела к уменьшению размеров, плотности и болезненности молочных желез. Учитывая четко прослеживающуюся причинно-следственную связь появления гинекомастии после приема препарата в течение 2 месяцев и уменьшение явлений после его отмены, с большей вероятностью можно утверждать, что наш пациент попал в 1% случаев развития этого побочного эффекта на фоне приема эплеренона.

Ключевые слова: эплеренон, спиронолактон, гинекомастия, эстрогены, метаболизм половых гормонов, жировой гепатоз.

UDC 615.065

Clinical case of gynecomastia on the background of eplerenone

Nasytko Alina Dmitrievna, Osipova Alisa Valeryevna, Ogol Victoria Viktorovna

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract: The article deals with the clinical case of gynecomastia, benign enlargement of the mammary glands, in a patient who took eplerenone for two months. The described sexual side effect is extremely rare (<1% of cases) due to the selectivity of eplerenone. The occurrence of gynecomastia was facilitated by the concomitant diseases the patient had: fatty hepatosis and secondary ischemic nephropathy. The pathology of the liver and kidneys slow down the metabolism of sex hormones and increase their concentration. Ramipril, which was taken by the patient, also refers to a group of drugs that promote the development of gynecomastia. Subsequently, ramipril was replaced with valsartan / sacubitril, which does

not have such a side effect and is superior in effectiveness to inhibitors of angiotensin-converting enzyme in the treatment of chronic heart failure. The abolition of eplerenone after 1 month resulted in a decrease in the size, density and tenderness of the mammary glands. Given the clearly traced causal relationship of the appearance of gynecomastia after taking the drug for 2 months and decreasing the phenomenon after its withdrawal, it is more likely to be argued that our patient was in 1% of the cases of this side effect when taking eplerenone.

Key words: eplerenone, spironolactone, gynecomastia, estrogens, sex hormone metabolism, fatty hepatitis.

Введение. Гинекомастия – это доброкачественное, одно-или двустороннее увеличение грудных желез у мужчин, возникающее вследствие пролиферации железистой, соединительной и жировой тканей. Гинекомастия в переводе с латинского языка (gynēs – женщина, mastos– грудь, молочная железа) означает «женственная грудь». По гистологическому признаку она делится на паренхиматозную (пролиферация молочных протоков с образованием долек) и интерстициальную (пролиферация интерлобулярной и перидуктальной ткани с разрастанием соединительной ткани и отложением жира). Паренхиматозная трансформация является следствием воздействия эстрогенов, тестостерона и прогестерона. Интерстициальная трансформация связывается с предполагаемым усилением воздействия пролактина. [1] У взрослых мужчин молярное соотношение тестостерона и эстрадиола в плазме крови в норме составляет 300 / 1. Незначительное отклонение от этой величины в сторону снижения уровня андрогенов или повышения содержания эстрогенов может стимулировать пролиферацию ранее неактивной ткани грудной железы, что приводит к развитию гинекомастии.[2]

Гинекомастия, особенно длительно текущая, является фоном для развития рака грудной железы. Социальную значимость проблемы подчеркивает тот факт, что среди заболевших подавляющее большинство составляют мужчины трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) [3].

Цель исследования: анализ факторов, способствующих развитию гинекомастии у пациента с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы: рассмотрим клинический случай развития гинекомастии. Пациент С., 50 лет госпитализирован в стационар кардиохирургического центра с жалобами боли в левой половине грудной клетки без четкой связи с физической нагрузкой, одышку при ходьбе на расстояние до 30 м, сердцебиение, выраженную общую слабость, отеки ног.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 2009 г., когда впервые появилась одышка при небольшой физической нагрузке, приступы сердцебиений. С 2014г. на ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий. Неоднократно лечился в стационаре по месту жительства, без существенного улучшения.

Результаты исследования. Рассмотрим клинический случай развития гинекомастии. Пациент С., 50 лет госпитализирован в стационар кардиохирургического центра с жалобами боли в левой половине грудной клетки без четкой связи с физической нагрузкой, одышку при ходьбе на расстояние до 30 м, сердцебиение, выраженную общую слабость, отеки ног.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 2009 г., когда впервые появилась одышка при небольшой физической нагрузке, приступы сердцебиений. С 2014г. на ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий. Неоднократно лечился в стационаре по месту жительства, без существенного улучшения. По результатам обследований: ЭКГ от 10.04.18 г.: ритм фибрилляция предсердий, ЧСС 55-85 в минуту, блокада левой передней ветви п. Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде боковой стенки левого желудочка (ЛЖ), вероятно, ишемического генеза. Гипертрофия ЛЖ. Не исключаются рубцовые изменения в миокарде передне-перегородочной области.

ЭКГ №1304 от 13.04.18 г.: ритм фибрилляция предсердий. ЧСС = 75-120 в минуту, без существенной динамики.

Суточное мониторирование ЭКГ от 14.04.18 г.: регистрируется постоянная форма фибрилляции предсердий ЧСС 137-67 в минуту. Редкие желудочковые экстрасистолы, периодически ритмированные по типу бигеминии, тригеминии. Диагностически значимой ишемической девиации ST-T не зарегистрировано. Интервал QT в пределах нормы. Усредненные параметры комплекса QRST в пределах нормы.

По данным эхокардиоскопии от 03.04.18г.: Аорта: основание: 36 мм восходящий отдел: 36 мм. Аортальный клапан (АК): 3-створчатый, створки уплотнены. Регургитация на АК: I степени, градиент давления (ГД) на АК: 4,3 мм рт. ст. Левое предсердие (ЛП): 53 мм (84x63 мм). Правый желудочек (ПЖ): 31 мм. Правое предсердие (ПП): 82x58 мм. Митральный клапан (МК): створки уплотнены. Регургитация на МК: III степени. Систолическая функция ЛЖ: Конечный диастолический размер (КДР): 69 мм, конечный диастолический объем (КДО): 270 мл, фракция выброса (ФВ): 28%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу: 10-12 мм. Толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу: 12 мм. Трикуспидальный клапан (ТК): створки без особенностей. Регургитация на ТК: III степени. Давление в правом желудочке: (Р ПЖ) 40 мм рт. ст.

Легочная артерия (ЛА): 30 мм, створки легочного клапана (ЛК): без особенностей. Регургитация на ЛК: нет ГД на ЛК: 2,6 мм.рт. ст. Заключение: уплотнение стенки аорты. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ. Дискинез МЖП. Систолическая функция миокарда ЛЖ снижена. Дилатация полостей сердца.

Недостаточность АК, МК, ТК. Признаки повышения давления в малом круге кровообращения. Выпота в средостении, плевральных полостях нет.

Ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС) брахиоцефальных артерий (БЦА) от 10.04.18 г.: Комплекс интима-медиа (КИМ) 10 мм, дифференцировка на слои нарушена. В устье внутренней сонной артерии (ВСА) справа локальная гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка (АСБ), стеноз 15 %. Гемодинамически значимых стенозов и изгибов сонных артерий с 2-х сторон не выявлено. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий, кровотоков сохранен, снижен. По подключичным артериям кровотоков магистрального типа с двух сторон.

УЗТС артериальной системы нижних конечностей, брюшной аорты и ее ветвей от 10.04.18 г.: диаметр брюшного отдела аорты не увеличен. Гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей нет. Кровотоков магистрального типа на всех уровнях с двух сторон.

УЗТС венозной системы нижних конечностей от 10.04.18 г.: заключение: умеренное расширение притоков БПВ на бедре с 2х сторон, на голени слева. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всех уровнях. Лимфостаза нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 11.04.18 г.: Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения поджелудочной железы. Парапельвикальная киста правой почки.

По данным УЗИ мочевого пузыря и простаты с определением остаточной мочи от 11.04.18 г.: патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы от 05.04.18 г. Заключение: ультразвуковой патологии не выявлено.

Фиброгастродуоденоскопия от 11.04.18 г.: заключение: эрозивный гастрит, поверхностный дуоденит.

Функция внешнего дыхания от 16.04.18 г.: вентиляционная функция легких в пределах нормы.

Компьютерная томограмма (КТ) головного мозга от 16.04.18 г.: Очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено.

Спиральная компьютерная томограмма (СКТ) органов грудной клетки от 16.04.18 г.: в легких без очаговых и инфильтративных изменений. Трахеобронхиальное дерево развито типично. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен. Внутригрудные лимфоузлы единичные диаметром до 11мм. в плевральных полостях и перикарде жидкости не визуализируется. Камеры сердца расширены. КТИ 61%. Аорта, ЛА не расширены. Отмечается склероз стенок аорты и коронарных артерий. Деструктивных изменений отсканированных костей не выявлено.

СКТ органов брюшной полости от 16.04.18 г.: печень значимо не увеличена. Паренхима печени однородной структуры. Внутривеночные желчные протоки и холедох не расширены. Желчный пузырь однородной плотности, стенка не утолщена. Поджелудочная железа диффузно неоднородной структуры за счет жировой перестройки. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка - не увеличена в размерах, структура однородна. Лимфоузлы брюшной полости не увеличены. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Деструктивных изменений отсканированных костей не выявлено. В отсканированных отделах брюшной полости инфильтрации в межпечельной клетчатке не выявлено.

СКТ забрюшинного пространства от 16.04.18 г.: признаки пиелэктазии правой почки.

СКТ органов малого таза от 16.04.18 г.: мочевого пузыря содержит умеренное количество мочи, стенки его ровные, не утолщены, дефекты наполнения не определяется. Предстательная железа не увеличена в размерах, структура неоднородная.

Коронарография от 12.04.18 г.: тип кровоснабжения правый. Гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено.

По данным лабораторных исследований: от 10.04.2018г. группа крови - O (I) первая, Резус-фактор - Rh(+), положительный, Hbs-Ag - отрицательный от 05.04.18г., HVC - отрицательный от 05.04.18г., ВИЧ - отрицательный от 05.04.18г., ИФА на сифилис - отрицательный от 06.04.18г.

Общий анализ крови: 10.04.18: Гемоглобин - 159г/л, Эритроциты - $5,57 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит - 51,1%, Лейкоциты - $6,4 \cdot 10^9$ /л, Эозинофилы - 1%, Палочкоядерные - 2%, Сегментоядерные - 43%, Лимфоциты - 47%, Моноциты - 7%, Тромбоциты - $174 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 3мм/ч. В дальнейшем без динамики.

Анализ мочи общий: 10.04.18г.: цвет - соломенно-желтый, Уд.вес - 1011, pH - 6,5, Лейкоцитов - 1-3х, Эпителий - 0-1.

Липидограмма 10.04.18: хиломикроны - нет, общий холестерин - 2,32ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности - 0,88ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности - 1,64ммоль/л, индекс атерогенности - 1,86, триглицериды - 0,91Ммоль/л.

Гемостазиограмма 10.04.18: АЧТВ - 34,0сек, Протромбиновый индекс - 82,2%, международное нормализованное отношение - 1,1, Тромбиновое время - 25,5сек, Фибриноген - 3,6г/л.

Радиоиммунологический анализ 09.04.18г.: FT3 - 5,3пмоль, FT4 - 18,4пмоль, ТТГ - 13,6мМЕ/л, АТ-ТПО - 11,9мМЕ/л.

Биохимический анализ крови: 10.04.18: TBIL - 45,6 мкмоль/л, DBIL - 12,3 мкмоль/л, ALT - 16 Ед/л, AST - 26 Ед/л, TPROT - 68 г/л, UREA - 5,3 Ммоль/л, CREAT - 96,3 Мкмоль/л, GLUC -

4,28 ммоль/л, К - 4,51 ммоль/л, Na - 142,1 ммоль/л. 13.04.18: UREA - 4,8 Ммоль/л, CREAT - 89,4 Мкмоль/л. 16.04.18: TBIL - 27,1 мкмоль/л, DBIL - 7,8 мкмоль/л, ALT - 36 Ед/л, AST - 48 Ед/л.

Консультации специалистов:

Гастроэнтеролог от 16.04.18 г.: хронический эрозивный гастрит, хронический дуоденит, стеатогепатоз.

Эндокринолог от 17.04.18 г.: Ожирение I ст., алиментарно-конституциональное, по абдоминальному типу. Субклинический гипотиреоз, вероятно, кордарон индуцированный.

Лор от 18.04.18 г.: Левосторонний наружный отит.

Уролог от 18.04.18 г.: хронический простатит, пиелэктазия справа.

Гематолог от 19.04.18 г.: симптоматический (вторичный) эритроцитоз.

Диагноз заключительный клинический основной: дилатационная кардиомиопатия. Нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий; Осложнения: ХСН II Б, ФК II; вторичная ишемическая нефропатия, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ремиссия, ХБП 2 ст., СКФ - 82 мл/мин, ХПН 0-1 ст.; Сопутствующие: ожирение I ст. (ИМТ=30,6 кг/м²), алиментарно - конституциональное, по абдоминальному типу; субклинический гипотиреоз, вероятно, кордарон индуцированный; хронический простатит, пиелэктазия справа; левосторонний наружный отит.

Обсуждение. В соответствии с рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности ESC [4], пациент получил следующее лечение: антикоагулянты (ривароксабан), статины (аторвастатин), бета-адреноблокаторы (бисопролол), (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (рамприл), диуретики (эплеренон, торасемид), ингибиторы протонной помпы (омепразол). Состояние при выписке удовлетворительное. При выписке назначена следующая медикаментозная терапия: аторвастатин – 20 мг на ночь; ривароксабан – 20 мг вечером; бисопролол – 2,5 мг утром; рамприл 10 мг * 1р. вечером; торасемид – 10 мг утром; эплеренон – 25 мг утром в течение 1 месяца с переходом на 50 мг 1р утром постоянно.

В июне 2018 г. пациент обратил внимание на увеличение в объеме, уплотнение и болезненность при пальпации молочных желез. Постоянно принимал назначенное выше лечение. При анализе получаемой терапии внимание было привлечено к эплеренону. Однако эплеренон был специально разработан для селективного связывания с рецепторами минералокортикоидов, чтобы минимизировать взаимодействие с рецепторами прогестерона и андрогена.

В последнее десятилетие накоплено множество научных доказательств, показывающих эффективность и безопасность препарата в различных клинических условиях, включая

сердечную недостаточность и артериальную гипертензию [5-8]. Эплеренон, как правило, хорошо переносится. Наиболее частым побочным эффектом является гиперкалиемия. Сексуальные побочные эффекты (к которым относится гинекомастия) являются более необычными и встречаются крайне редко (<1% случаев) из-за селективности эплеренона [9,10]. Аффинность к рецепторам андрогенов у эплеренона в 370 раз ниже, чем у спиронолактона. Кроме того, в отличие от спиронолактона, даже при высоких концентрациях он вообще не связывается с рецепторами прогестерона и глюкокортикоидов [11]. Почему же гинекомастия на эплеренон развилась именно у этого пациента. По данным литературы, имеется ряд заболеваний, повышающих риск развития гинекомастии [12,13]. Известно, что инактивация стероидных гормонов происходит в основном в печени, почках и в меньшей степени – в кишечнике. В печени неактивные метаболиты гормонов распадаются на растворимые соединения, а затем выводятся из организма с мочой. Часть метаболитов попадает в кишечник с желчью в виде конъюгатов, где после процессов гидролиза вновь поступает в кровь. Таким образом, нарушение функционирования этих органов может привести к нарушению механизмов метаболизма стероидных гормонов и, соответственно, к изменению их концентрации в крови. У нашего пациента имелись жировой гепатоз и вторичная ишемическая нефропатия, которые могли оказать влияние на метаболизм половых гормонов в сторону повышения концентрации. Кроме того в отношении сопутствующей патологии различных органов и систем у пациентов с гинекомастией была установлена следующая распространенность: патология предстательной железы – 90 (57,7 %) случаев, сердечно-сосудистой системы – 81 (51,9 %), желудочно-кишечного тракта – 42 (26,9 %), эндокринных органов – 22 (14,1 %) [1]. У нашего пациента имелась дилатационная кардиомиопатия с хронической сердечной недостаточностью IIa. ФК III., субклинический гипотиреоз, хронический простатит, алиментарно-конституциональное ожирение. Повышение уровня эстрогенов может наблюдаться при приеме препаратов, содержащих эстрогены, а также лекарственных средств, обладающих эстрогенными или антиандрогенными эффектами. Примеры фитоэстрогенов: генистеин, содержащийся в соеи других бобовых растениях; 8-прениларингенин, содержащийся в хмеле [1].

К развитию гинекомастии у мужчин приводит употребление следующих лекарственных средств и наркотиков: амфетаминов, противоопухолевых средств, блокаторов кальциевых каналов, циметидина, диазепама, наперстянки, эстрогенов, флутамида, хорионического гонадотропина человека, ИАПФ, изониазида, кетоконазола, марихуаны, метилдопы, метронидазола, опиатов и опиоидов, пенициллина, резерпина, спиронолактона, трициклических антидепрессантов [14].

В нашем случае пациент принимал ИАПФ рамиприл, который мог способствовать появлению явлений гинекомастии. В дальнейшем рамиприл был заменен на валсартан/сакубитрил, не имеющий такого побочного действия и превосходящий по эффективности ИАПФ в лечении ХСН. Однако лидером среди медикаментозных препаратов, способствующих развитию гинекомастии является спиронолактон[15]. В нашей схеме лечения он использован не был.

В связи с явлениями гинекомастии прием эплеренона был прекращен. Остальную терапию пациент продолжил принимать в том же объеме. Через месяц на повторном визите отмечает уменьшение болей в молочных железах, уменьшение размеров. По консистенции они стали мягкими.

Выводы. Учитывая четко прослеживающуюся причинно-следственную связь появления гинекомастии после приема в течение 2 мес. эплеренона и уменьшение явлений гинекомастии после его отмены, а также отсутствие каких-либо других препаратов, способных вызывать данные изменения в молочных железах, с большей вероятностью можно утверждать, что наш пациент попал в 1% случаев развития гинекомастии на фоне приема эплеренона.

Заключение. Представленный случай представляет интерес для широкого круга врачей, занимающихся лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью, поскольку позволяет учитывать факторы, способствующие развитию гинекомастии, и своевременно отменять препараты, вызывающие данные нежелательные явления.

Список литературы

1. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. - №3. – С. 8-14.
2. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Тишова Ю.А. Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несхарным диабетом // Ожирение и метаболизм. – 2006. - №3. – С. 51-54.
3. Акимова В.Б., Акимов Д.В. Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования и рентгеновской маммографии у мужчин с объемной патологией в проекции грудной железы // Опухоли репродуктивной женской системы. – 2015. - №1. – С. 35-41.
4. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno Рекомендации ESC по лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №1. – С. 7-81.

5. Чепурненко С. А., Артюхова Н. В., Шавкута Г. В. Трех и шестимесячный опыт использования эплеренона у пациентов с компенсированной хронической сердечной недостаточностью // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. - Т.104, №2. – С. 103-108.
6. Чепурненко С.А., Артюхова Н. В., Шавкута Г. В. Кардиогемодинамические эффекты эплеренона у больных с компенсированной сердечной недостаточностью // Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию: сборник статей V Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI Конференции врачей общей практики (Семейных врачей) Юга России, г. Ростов-на-Дону, 18-19 ноября 2016г. - Ростов-на-Дону, 2016. - С.293-299.
7. Чепурненко С.А., Артюхова Н. В., Шавкута Г. В., Сетежева Т.Н. Антрациклиновая кардиомиопатия: сложности терапии // Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения: сборник статей XII Конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России, г. Ростов-на-Дону, 11 ноября 2017г. – Ростов-на-Дону, 2017.- С.142-147.
8. Чепурненко С.А., Артюхова Н.В., Медведева Ю.А. Профилактика прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической дилатационной кардиомиопатией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. - Т. 16, №5. – С. 58a-58b.
9. Rachelle Buchbinder, Vivek Goel, Claire Bombardier, Sheilah Hogg-Johnson Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone // Journal of Clinical Epidemiology. – 2015. - №2. – P. 141-149.
10. Mario Cazzola, Luigino Calzetta, Barbara Rinaldi Eplerenone: A Review of Its Use in Patients with Chronic Systolic Heart Failure and Mild Symptoms // Springer Nature. – 2013. - №13. – P. 1451-1462.
11. S Takahashi, J Katada, H Daida, F Kitamura Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Journal of Human Hypertension. 2016. - №30. – P. 534-542.
12. Чепурненко С.А., Бурцева Н.В., Шавкута Г.В. Факторы, способствующие развитию гинекомастии, у пациентов, принимающих спиронолактон. В сборнике: Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения Сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Под редакцией С.В. Шлык, Г.В. Шавкуты. 2017. С. 126-132.

13. Roy N. Morcos, Thomas Kizy Gynecomastia: when is treatment indicated? // Journal of Family Practice. – 2012. – №12. – P. 719-725.
14. Манушаров А., Черкезова Э. И. Гинекомастия (Патофизиология, Клиника, Диагностика, Лечение) // Совет медицинский. – 2008. – №7-8. – С. 48-52.
15. Neil Chapman, Joanna Dobson, Sarah Wilson Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension // Hypertension. – 2007. – №49. – P. 839-845.