

с сердечной недостаточностью даже повышает толерантность к физической нагрузке. Адекватная коррекция железодефицита — важный компонент лечения больных с анемией как на додиализных стадиях ХБП, так и при ЗПТ. В случае раннего начала терапии антианемическими препаратами больным с ХБП при переводе их на ГД требуются меньшие дозы эпоэтина для достижения целевого уровня Hb, у них меньше частота сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек // Анемия. — 2005; 2: 2–8.
2. Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // Анемия. — 2005; 2: 9–25.
3. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р. и др. Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии // Анемия. — 2005; 2: 37–45.
4. Шостка Г.Д. Дефицит железа // Анемия. — 2004; 1: 11–18.
5. Fishbane S., Ungureanu V., Maesaka et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. — 1996; 28: 529–534.
6. Fishbane S. Erythropoiesis-stimylatin agent treatment with full anemia correction: a new prospective // Kidney Intern. — 2009; 75: 358–365.
7. Jacobs P., Wood I., Bird A. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia // Hematology. — 2000; 5: 77–83.
8. Langstaff F., Geisser P., Heil W. et al. Treatment of iron-deficiency anemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann that ferrous sulphate // Brit. J. Clin. Reserch. — 1993; 4: 191–198.
9. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update // Am. J. Kidney Dis. — 2001; 37 (1): 182–238.
10. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004; 19 (2): 112–1145.

ANEMIA IN CHRONIC RENAL DISEASE

Yu. Milovanov, MD; S. Milovanova, Candidate of Medical Sciences, Professor L. Kozlovskaya, MD

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

In patients with chronic renal disease, anemia treatment is based on the combined use of epoetin and iron; the available range of these agents has been considerably expanded now. Data on some iron preparations successfully used in many countries and permitted for use in Russia and on complications that may occur when deficiency of iron is compensated for its parenteral preparations are given. While choosing an intravenous iron preparation, one should be oriented to its safety. According to the European and Russian guidelines, ferric (III) hydroxide saccharose complex (Venofer) is the safest agent for intravenous injection.

Key words: chronic renal disease, anemia, iron deficiency, epoetin and iron preparations.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

А. Винаров, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Аляев, член-корреспондент РАМН, профессор,
Н. Ахвледиани, кандидат медицинских наук,
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: nikandro@mail.ru

Отмечена примерно одинаковая результативность тадалафила и силденафила при лечении преждевременного семяизвержения у больных эректильной дисфункцией, однако тадалафил обладает лучшим профилем переносимости и более удобен в применении, чем силденафил.

Ключевые слова: тадалафил (Сиалис), силденафил, преждевременное семяизвержение, эректильная дисфункция.

Преждевременное семяизвержение (ПС) относят к наиболее часто встречающимся мужским сексуальным расстройствам. По данным Национального исследования здоровья и социальной жизни (NHLS), проведенного в 1999 г. в США среди 1410 мужчин, ускоренная эякуляция отмечена у 30% респондентов, в то время как о расстройствах эрекции сообщили лишь 11% опрошенных. При этом американскими исследователями было доказано, что с возрастом встречаемость ПС не становится больше, в то время как нарушения эрекции значимо зависят от возрастного показателя [2].

Международное общество по сексуальной медицине (ISSM) под ускоренной подразумевает эякуляцию, возникающую приблизительно через 1 мин после пенетрации или до интродекции (введение полового члена во влагалище), что дополнительно характеризуется отсутствием контроля над семяизвержением, пониженным половым удовлетворением, психологической подавленностью мужчины и межличностными конфликтами у партнеров [3]. Описанное сексуальное нарушение существенно снижает качество жизни сексуальной пары, что обуславливает большую социальную значимость обсуждаемой проблемы [4].

Различают первичную (врожденную) и вторичную (приобретенную) формы ПС. Первый вариант отмечается с самого начала половой жизни и обусловлен пониженным содержанием серотонина в ткани головного мозга, повышенной чувствительностью головки полового члена и рядом дополнительных факторов, имеющих нейробиологическое объяснение. Вторичное ПС связано с другими заболеваниями (эректильной дисфункцией — ЭД, хроническим простатитом, гиперфункцией щитовидной железы и т.д.) и поэтому имеет приобретенный характер. В лечении вторичных форм ускоренной эякуляции применяют воздействие на причинный патологический процесс. К примеру, при ПС, связанном с ЭД, наиболее обоснованным следует считать применение таблетированных препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Это объясняется тем, что лекарства данной группы составляют 1-ю линию терапии при нарушениях эрекции вследствие их высокой эффективности и удобства применения [10].

С учетом отсутствия публикаций, посвященных эффективности применения ингибиторов ФДЭ-5 при вторичной

форме ускоренной эякуляции, связанной с нарушениями эрекции, мы изучили эффективность 2 препаратов данной группы – длительного и короткого действия (соответственно тадалафила и силденафила) – у больных ПС, ассоциированным с ЭД.

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова проведено открытое исследование, в котором участвовали 99 больных с приобретенной формой ускоренной эякуляции, сочетающейся с нарушениями эрекции. Возраст пациентов варьировал от 34 до 67 лет (средний возраст – $46,4 \pm 9,1$ года).

Больных не включали в исследование при отсутствии постоянной половой партнерши и при необходимости в постоянном или периодическом применении органических нитратов (ввиду их несовместимости с ингибиторами ФДЭ-5). При отборе пациентов учитывали результаты предварительного анкетирования по опроснику профиля преждевременного семяизвержения (PEP) и сокращенной Шкале международного индекса эректильной функции (ИИЭФ-5). Опросник представляет собой анкету из 4 вопросов, характеризующих по 5-балльной шкале (в диапазоне от 0 до 4 баллов) способность к контролю над эякуляцией, наличие и выраженность сексуального удовлетворения, а также степень психологической подавленности мужчины и уровень межличностных проблем у партнеров. Неприемлемую длительность полового акта можно было заподозрить при ответах с оценкой <3 баллов. При сочетании этого условия с продолжительностью времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗ) <120 с констатировали преждевременную эякуляцию. Данный показатель пациенты измеряли самостоятельно с помощью секундомера – с момента интродукции до выброса семенной жидкости из наружного отверстия уретры, сопровождающегося оргастическими ощущениями. Дополнительно исследуемым было рекомендовано измерять продолжительность рефрактерного периода после семяизвержения, разделяющего коитальную активность.

ЭД диагностировали при суммарном результате по шкале ИИЭФ-5 <22 баллов. Дополнительно эрекционную составляющую оценивали с помощью 1-го и 3-го вопросов дневников половых сношений (SEP): уточняли наличие эрекции, достаточной для интродукции, и способность к ее сохранению до завершения коитуса.

С учетом выявленных эрекционных нарушений у обследуемых измеряли уровень общего тестостерона в утренней крови (с 7.00 до 11.00). При его содержании <12 нмоль/л констатировали гипогонадизм, и больных исключали из исследования.

Отобранные 99 пациентов были разделены на 2 группы с учетом предполагаемого назначения 2 ингибиторов ФДЭ-5. Все исследуемые были информированы о целесообразности сексуальной прелюдии. В 1-ю группу вошли 42 мужчины, которым в течение 4 нед проводилась терапия 20 мг тадалафила в режиме приема по потребности (не менее чем за 20 мин до предполагаемого полового акта). С учетом фармакокинетики препарата, обуславливающей длительность действия, достигающую 36 ч, была рекомендована регулярность применения, не превышающая 3 раза в неделю (во избежание кумулятивного эффекта). Во 2-й группе было 57 больных, которые в течение 4 нед принимали силденафил не менее чем за 20 мин до полового акта в начальной дозе 50 мг с возможно-

стью ее титрования в первые 7 дней терапии соответственно до 25 или 100 мг. С учетом короткого периода действия препарата, не превышающего 12 ч, пациенты могли принимать его ежедневно; суточная доза – не более 100 мг. 3 (5,26%) пациента 1-й группы в течение первых 2 нед отказались участвовать в исследовании по разным причинам; их данные были исключены из анализа. Таким образом, при подведении итогов исследования учитывали результаты, полученные у 42 пациентов 1-й и 54 больных 2-й группы. Средний возраст последних составил $47,3 \pm 9,5$ года, что достоверно не отличалось от показателя в группе тадалафила ($p=0,409$).

По окончании 4 нед приема ингибиторов ФДЭ-5 пациенты были повторно анкетированы с применением опросников PEP, ИИЭФ-5 и SEP. При анализе результатов заполнения анкеты PEP вычисляли эякуляторный индекс, который рассчитывали, суммируя баллы за ответы на все вопросы с делением полученного значения на 4. Повторно измеряли ВИЗС и продолжительность рефрактерного периода. Результативность терапии дополнительно характеризовали с помощью 2 показателей: общей удовлетворенности лечением (GAQ) и впечатления о наступивших в результате терапии изменениях (PGI). Первый показатель мог быть оценен пациентом положительно или отрицательно, второй выражали в баллах по 7-балльной шкале (от -3 до 3).

Все полученные данные обработаны в программе Excel-2007 с вычислением описательных статистических параметров: средней арифметической (M), медианы и среднеквадратического отклонения (σ). Для установления достоверности (p) различий использовали Т-тест для парных и независимых выборок. Для определения связи между показателями применяли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Согласно данным контрольного анкетирования по шкале PEP (см. таблицу), у больных 2 групп отмечено одинаково достоверное улучшение при ответах на все 4 вопроса; это обусловило значимую положительную динамику эякуляторного индекса.

ВИЗС статистически достоверно увеличился в результате проведенной терапии тадалафилем с $69,6 \pm 21,9$ до $358,8 \pm 127,4$; во 2-й группе – с $63,2 \pm 20,6$ до $347,5 \pm 125,9$. При межгрупповом сравнении аналогичных параметров достоверных различий не выявлено (до лечения – $p=0,143$; после лечения – $p=0,665$).

Эректильная функция пациентов, согласно данным анкетирования по шкале ИИЭФ-5, значимо улучшилась после лечения обоими ингибиторами ФДЭ-5: в 1-й группе – с $13,9 \pm 3,5$ до $21,4 \pm 3,5$ балла, во 2-й – с $13,02 \pm 2,9$ до $19,9 \pm 3,7$ балла ($p<0,001$).

Результаты заполнения опросника PEP до и после лечения (M $\pm\sigma$; баллы)

Показатель PEP	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ответ на 1-й вопрос	1,7 \pm 0,4	2,8 \pm 0,6	1,6 \pm 0,6	2,7 \pm 0,6
Ответ на 2-й вопрос	1,7 \pm 0,6	2,8 \pm 0,8	1,6 \pm 0,5	2,7 \pm 0,7
Ответ на 3-й вопрос	1,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,6	1,7 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5
Ответ на 4-й вопрос	1,8 \pm 0,4	3,02 \pm 0,7	1,7 \pm 0,5	3,0 \pm 0,6
Эякуляторный индекс	1,8 \pm 0,3	2,9 \pm 0,5	1,7 \pm 0,3	2,8 \pm 0,5

Примечание. Во всех случаях $p>0,05$ по сравнению с другой группой; $p<0,001$ – по сравнению с показателями до лечения.

При анализе принимаемых к моменту окончания исследования доз силденафила отмечено, что 25, 50 и 100 мг были выбраны соответственно 9 (16,6%), 37 (68,5%) и 8 (14,9%) пациентами.

При сопоставлении конечного эякуляторного индекса с показателем ПЕФ-5 в 1-й группе установлена достоверная прямая сильная связь ($r=0,775$), во 2-й – положительная корреляция средней степени выраженности ($r=0,644$). При сопоставлении итогового ВИЗС и суммарного балла ПЕФ-5 у пациентов, получавших тадалафил, подтверждена достоверная прямая сильная связь ($r=0,916$), у принимавших силденафил – положительная корреляция сильной степени выраженности ($r=0,725$; во всех случаях $p<0,001$).

При оценке результатов заполнения дневников SEP после проведенного лечения частота положительных ответов на 2-й и 3-й вопросы была значимо выше исходных показателей: в 1-й группе – соответственно повысилась с 35,7 до 73,8% и с 47,6 до 81%, во 2-й – с 30 до 66% и с 54 до 76% ($p<0,001$).

В результате 4 нед лечения пациентов, принимавших тадалафил, рефрактерный период после семяизвержения статистически достоверно сократился (указана медиана; в скобках – 5-й и 95-й процентиля) с 38,51 (5,45 и 1246,85) до 12,83 (1,82 и 415,62) мин ($p<0,001$), у получавших силденафил – с 40,5 (4,5 и 1283) до 13,5 (2,75 и 428) мин.

При оценке субъективной результативности терапии общая удовлетворенность лечением (GAQ) отмечена у 34 (81%) пациентов 1-й и 41 (75,9%) 2-й группы ($p=0,557$). Среднее значение PGI у больных, получавших тадалафил, составило $2,07\pm 0,71$ балла, что идентично оценке «лучше» по выраженности ускоренной эякуляции, у принимавших силденафил – $1,7\pm 0,79$ балла, что соответствует промежуточной оценке по выраженности ПС между «немного лучше» и «лучше». Примечательно, что данное значение PGI было статистически достоверно ниже соответствующего показателя в 1-й группе ($p=0,028$).

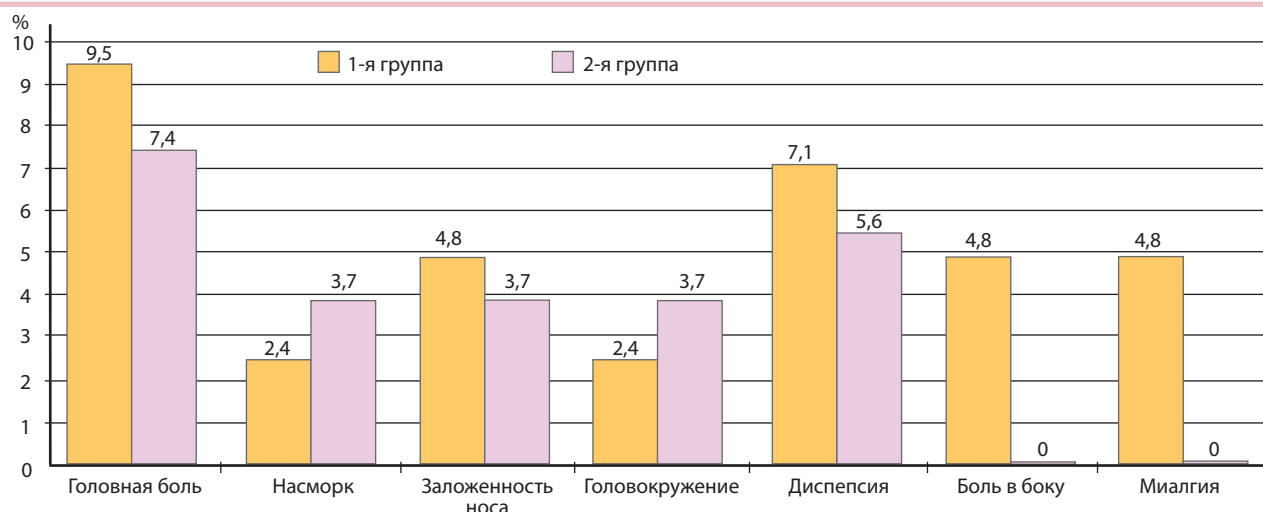
Сопоставление общего впечатления об изменениях ВИЗС в результате терапии у больных 2 групп показало взаимосвязь средней степени и умеренно выраженную корреляцию (соответственно $r=0,668$ и $0,603$; $p<0,001$). При сопоставлении PGI и конечного значения эякуляторного индекса PEP у больных 1-й группы установлена достоверная сильная прямая связь ($r=0,785$), 2-й группы – средневыраженная положительная корреляция ($r=0,685$; $p<0,001$).

Анализ профиля побочных эффектов, наблюдавшихся при приеме ингибиторов ФДЭ-5, показал относительно хорошую переносимость проведенной терапии (см. рисунок). Заметим, что ни в одном наблюдении выраженность нежелательных явлений не привела к прекращению применения тадалафила. Во 2-й группе из 57 пациентов 1 отказался от продолжения приема силденафила на 1-й неделе лечения ввиду стабильной интенсивной головной боли после приема препарата в дозе 50 и 25 мг, а в 2 других случаях причиной отказа от дальнейшего лечения стала неудобная (по мнению пациентов) необходимость в титровании дозы лекарственного средства.

В проведенном исследовании изучена эффективность 2 ингибиторов ФДЭ-5 с разными периодами полувыведения (тадалафила и силденафила) в лечении вторичного ПС у больных ЭД. При применении обоих препаратов одинаково достоверно снизилась выраженность проявлений ускоренной эякуляции и значимо (в 5–5,5 раз) возросла объективная длительность коитуса.

Выраженная корреляция между улучшением эякуляторной и эректильной функции у пациентов на фоне применения тадалафила и силденафила подтверждает зависимость латенции семяизвержения от состояния эрекции. Описанный феномен может быть объяснен несколькими механизмами.

Так, ингибиторы ФДЭ-5 позволяют повысить у пациентов самооценку половой функции и уверенность в ее стабильности. Отсутствие ожидания неудачи при достаточном эректильном ответе снижает симпатический тонус, который стимулирует готовность к семяизвержению [5]. По всей вероятности, данный процесс реализуется на уровне ЦНС в районе медиальной преоптической зоны, которая отвечает за индукцию эрекции и сексуальную мотивацию [7]. В исследованиях на мышах показано увеличение содержания оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата в означенном ядерном отделе гипоталамуса в ответ на прием ингибиторов ФДЭ-5 [6, 8]. Периферический механизм пролонгации полового акта при применении тадалафила и силденафила можно объяснить эффектом местной анальгезии, возникающей вследствие активации NO-зависимых антиноцицептивных эффектов [1]. Кроме того, существует гипотеза, согласно которой максимальное расправление кавернозных тел ввиду повышенной артериальной перфузии на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 приводит к сдавлению крупных ветвей дор-



Частота наблюдавшихся у больных нежелательных явлений

сальных нервов полового члена между белочной оболочкой органа и фасцией Бака. Указанные нервные структуры в основном определяют чувствительность glandularной части пениса и при компрессии в некоторой степени временно утрачивают свою функцию [9].

Дополнительным фактором, повлиявшим на эффективность лечения, можно считать сокращение сексуального рефрактерного периода. Его значимое уменьшение позволило исследуемым чаще (за сутки) прибегать к повторным половым актам, что дополнительно повышало самооценку копулятивных возможностей и логично увеличивало вероятность удовлетворения партнерши. Фармакокинетические особенности тадалафила (длительность действия, достигающая 36 ч), по всей вероятности, обусловили несколько большую, по сравнению с силденафилом, субъективную эффективность данного ингибитора ФДЭ-5 в отношении оценки пациентами наступивших изменений в эякуляторной функции (PGI).

По профилю переносимости существенных различий между изучаемыми препаратами не отмечено. В то же время обращает на себя внимание, что отдельные случаи отказа от приема силденафила чаще были обусловлены необходимостью титрования дозы препарата.

Лечение тадалафилом и силденафилом по потребности позволяет одинаково значимо увеличить длительность полового акта у больных ПС, ассоциированным с ЭД. Терапию ингибиторами ФДЭ-5 можно считать оптимальной по эффективности и безопасности при вторичной форме ускоренной эякуляции, связанной с нарушениями эрекции. Проведенное исследование указывает на незначительные преимущества длительно действующего препарата тадалафила в лечении данной категории больных, что в основном обусловлено его нетитруемостью.

Литература

1. Jain N., Patil C., Singh A., et al. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide/cyclic GMP pathway // *Brain Res.* – 2001; 909: 170–178.
2. Laumann E., Paik A., Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors // *JAMA.* – 1999; 281 (6): 537–544.
3. McMahon C., Althof S., Waldinger M., et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation // *J. Sex Med.* – 2008; 5 (7): 1590–1606.
4. Patrick D., Althof S., Pryor J., et al. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners // *J. Sex Med.* – 2005; 2: 358–367.
5. Pfaus J. Neurobiology of sexual behavior // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 1999; 9: 751–758.
6. Prickaerts J., van Staveren W., Sik A., et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, on object recognition memory and hippocampal cyclic GMP levels in the rat // *Neuroscience.* – 2002; 113: 351–361.
7. Sato Y., Christ G., Horita H., et al. The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats // *J. Urol.* – 1999; 162: 2182–2185.
8. Sato Y., Zhao W., Christ G. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2001; 281: 269–278.
9. Vanden Broucke H., Everaert K., Peersman W., et al. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function // *J. Urol.* – 2007; 177: 237–240.
10. Wespes E., Amar E., Eardley I., et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology. – 2009. P. 1–47.

TREATMENT FOR PREMATURE EJACULATION ASSOCIATED WITH ERECTILE DYSFUNCTION

Professor A. Vinarov, MD; Professor Yu. Alyaev, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; N. Akhmediani, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Tadalafil and sildenafil have shown approximately equal efficacy in treating premature ejaculation in patients with erectile dysfunction; however, tadalafil has a better tolerance profile and is easier-to-use than sildenafil.

Key words: tadalafil (sialis), sildenafil, premature ejaculation, erectile dysfunction.

ВЛИЯНИЕ ИАПФ НА РЕОЛОГИЮ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А. Шилов, доктор медицинских наук, профессор,
М. Мельник, доктор медицинских наук, профессор,
А. Осия, кандидат медицинских наук
ММА им. И.М. Сеченова
E-mail: melnik.m.v@gmail.com

В многочисленных контролируемых исследованиях выявлена высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Достоинствами активного гидрофильного ИАПФ лизиноприла являются: отсутствие печеночного пути метаболизма, что позволяет использовать его в лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом; широкий спектр органопротекторных эффектов; положительное влияние на гемореологические показатели у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

За последнее время во взглядах специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение артериальной гипертензии (АГ) произошли весьма существенные изменения, которые отражены в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2007). Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость ее рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [2, 6–8, 14].

В Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ внесен ряд существенных дополнений:

- выделена «абдоминальная» форма ожирения как маркер метаболического синдрома (МС), одним из компонентов которого является АГ;
- выделен сахарный диабет (СД) как один из ведущих факторов риска, увеличивающий частоту формирования высоких уровней АД практически вдвое;
- к числу маркеров риска поражения эндотелия (основного звена в патогенезе АГ) добавлен С-реактивный белок; показано, что его уровень является не менее значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП);
- наличие микроальбуминурии – признак поражения органов-мишеней при АГ (в частности, почек), в то время как протеинурия – признак ассоциированной патологии почек;
- повышение уровня креатинина в пределах 107–133 ммоль/л – признак поражения органов-мишеней, тогда как концентрация креатинина в сыворотке крови >133 ммоль/л свидетельствует о полиморбидном состоянии.

Произошла ломка стереотипов: взамен концепции о приоритетности гемодинамической разгрузки постулировано главное направление лечебных мероприятий – не-