



PDE-5 ИНГИБИТОРЛАРИ(СИЛДЕНАФИЛ, ТАДАЛАФИЛ)НИ КЎЛЛАШ ЗАМОНАВИЙ ЮТУҚЛАРИ

Жолымбетов Исламбек Пазылбекович

*Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий
тиббиёт маркази Тошкент, Ўзбекистон.*

Долзарблиги. Фетоплацентар етишмовчилик (ФПЕ) – йўлдошдаги морфофункционал ўзгаришлар ва органнинг функционал ҳолатини таъминлайдиган компенсатор-мослашув механизмларининг бузилиши натижасида юзага келадиган клиник синдром. Замонавий тиббиёт қанчалик ривожланмасин фетоплацентар етишмовчилик нафақат перинатал даврда, балки туғруқдан кейинги даврда ва бола ривожланишининг кейинги босқичларида ҳам болаларнинг юқори касалланиши ва улар ўлимининг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Силденафил - фосфодиэстераза-5 (PDE-5) ингибитори бўлиб, қон-томир силлиқ мушак ҳужайраларида ҳужайра ичидаги циклик гуанозин монофосфатнинг (цГМФ) инактивациясини олдини олади, бу эса ўз навбатида нитрат оксиднинг таъсирини кучайтиради ва вазодилатацияга олиб келади, чунки азот оксиди қон-томирлардаги силлиқ мушак ҳужайраларида цГМФ ҳосил бўлишини рағбатлантиради. Бачадон қон оқимининг кўпайиши ҳомиланинг биофизик кўрсаткичларининг ошишига ёрдам беради. Шу орқали ҳомидорлик муддатини узайтиришга эришилади. Мақолада оғир фетоплацентар етишмовчилиги бўлган ҳомиладор аёлни даволашда PDE-5 ингибиторларини қўллаш тажрибаси келтирилган.

Мақсад. Ҳомиладорлик даврида юзага келиши мумкин бўлган фетоплацентар етишмовчиликда фосфодиэстераза-5 ингибиторлари (силденафил, тадалафил)ни қўллаш орқали ҳомила яшаш қобилиятини ошириш, ҳомиладорлик даврини ҳомила яшаш муддатигача узайтириш.

Тадқиқот усуллари. PubMed ва EMBASE маълумот базаларида сўнгги беш йилда 2023-йилгача чоп этилган инглиз тилидаги мақолалар, адабиётлар кўриб чиқилди. Касалликнинг ташхиси ва даволашини тўғри баҳолаш учун ҳомиладорларда юзага келиши мумкин бўлган фетоплацентар етишмовчиликда фосфодиэстераза-5 ингибиторлари (силденафил, тадалафил)ни қўллаш ўрганиб чиқилди.

Натижалар. Фетоплацентар етишмовчилик келиб чиқиш этиологиясига кўра бачадон-йўлдош қон айланишининг патологик



бузилиши, ҳомила-йўлдош қон айланишининг бузилиши, метаболизм ва плазма мембраналарининг ўтказувчанлик ҳолатидаги ўзгаришлар, ворсинка дарахтининг етилмаганлиги, она-йўлдош-ҳомила тизимида компенсатор-адаптив реакцияларнинг пасайиши билан изоҳланади. Оддий ҳомиладорликда трофобластлар онанинг спирал артерияларига кириб, уларни қайта шакллантиради, юқори тезликда қон айланишини юзага келтиради. Ушбу қайта қурилиш (ремоделлашув) жараёнининг бузилиши ҳомила ўсишини чегараланиш синдромининг асосий хусусияти ҳисобланади. Спирал артерияларда вазоактив силлиқ мушак ҳужайраларининг ўсишининг давом этиши йўлдошнинг перфузияси ва гипоксик-реперфузион шикастланишига олиб келади. Трофобласт нормал ҳомиладорлик даврида азот оксидини (NO) чиқаради, бу кучли вазодилататор ҳисобланади. Бироқ, ҳомила ривожланишининг кечикиши синдроми билан асоратланган ҳомиладорликда NO чиқарилишининг пасайиши кузатилиши мумкин. Ҳомиладорликнинг асосий асоратларидан бири сифатида ҳомила ривожланишининг кечикиши синдроми одатда йўлдош аномалияси ва йўлдошда қон айланишининг бузилиши туфайли юзага келади. Азот оксиди (NO) аминокислотадан (L-аргинин) азот оксиди синтазалари орқали ҳосил бўлади. NO циклик гуанозин монофосфат (цГМФ) концентрациясини оширади, бу томирларнинг силлиқ мушакларининг бўшашишига олиб келади. Силденафил фосфодиэстераза-5 (PDE-5) ингибитори бўлиб, фосфодиэстераза-5 ферментини блоклайди, қон томир силлиқ мушак ҳужайраларида ҳужайра ичидаги циклик гуанозин-3',5'-монофосфатнинг PDE-5 ферменти томонидан парчаланишини олдини олиш орқали таъсир қилади. Бу эса ўз навбатида азот оксиди ишлаб чиқаришнинг кўпайишига ва кейинчалик томирларнинг силлиқ мушакларининг бўшашишига ва вазодилатациянинг кучайишига олиб келади.[8,10] Силденафилнинг вазодилатацион таъсири бачадон ва миёметрий томирларда ҳам кузатилади, натижада бачадон қон оқимининг кўпайиши ва эндометрийнинг қалинлашиши туфайли ҳомила вазнининг ошишига ёрдам беради. Силденафилнинг истиқболли таъсири ҳомила ривожланишининг кечикиши синдромини даволашда ўтказилган клиник тадқиқотларда кўрилган. Ўрганиб чиқилган мақолалар шуни кўрсатадики PDE-5 ингибиторлари (силденафил, тадалафил) фетоплацентар етишмовчиликда бир неча йиллардан буён қўлланилиб келмоқда. Чет эл мутахассисларининг амалга оширган илмий ишларини ўрганиб PDE-5 ингибиторлари (силденафил, тадалафил) қўллашда эришилган



натижаларга ишонадиган бўлсак улар асосида хулоса чиқариб шуни айтиш мумкинки PDE-5 ингибиторлари (силденафил, тадалафил) айнан фетоплацентар етишмовчиликни даволашда янги қадам бўлиши мумкин.

Хулоса. Кўпчилик адабиётлар, мақолалар таҳлили асосида биз ушбу клиник вазиятдаги оғир фетоплацентар етишмовчиликнинг яхши томонга ўзгариши, чақалоқларда неврологик аломатларнинг кузатилмаганлиги ва ҳомиладорлик муддатини 5 ҳафтагача чўзишга эришилганлигини беморга силденафил препарати берилганлиги билан боғладик.

Шундай қилиб тажрибамиздаги ушбу ҳолатни таҳлили натижаларини эътиборга олиб, ҳомиладорларда фетоплацентар етишмовчиликни олиб боришда фосфодиэстераза-5 ингибиторларини (силденафил, тадалафил) қўллаш яхши самара бериши мумкинлиги тўғрисида хулоса чиқардик, лекин уни амалиётга тадбиқ этишдан олдин, яна қўшимча илмий изланишлар олиб борилиши керак.

ФҲЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР:

1. Зайналова Ситорамох Абдуурофиевна. *Особенности морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при неблагоприятных экологических факторах.* 2015г
2. Лазарева Г. А., Хурасева А. Б., Клычева О. И. *Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности.* Актуальные проблемы медицины 2014г
3. Тапильская Н. И., Мельников К. Н., Кузнецова И. А., Глушаков. Р. И.. *Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение* doi: 10.33667/2078-5631-2020-4-6-10
4. A. Pels, L. C. Kenny, Z. Alfirevic, P. N. Baker, Peter von Dadelszen, C. Glud, C. T. Kariya, B. W. Mol, A. T. Papageorghiou, A. G. van Wassenaer-Leemhuis, W. Ganzevoort, K. M. Groom and the international STRIDER Consortium. *STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials.* Pels et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:440. DOI 10.1186/s12884-017-1594-z
5. Felix Rafael De Bie, David Basurto, Sailesh Kumar, Jan Deprest and Francesca Maria Russo. *Sildenafil during the 2nd and 3rd Trimester of Pregnancy: Trials and Tribulations.* Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 11207. doi.org/10.3390/ijerph191811207



6. Jessica Turner, MRCOG1; Liam Dunn, PhD; William Tarnow-Mordi, MBChB; Christopher Flatley, PhD; Vicki Flenady, PhD; Sailesh Kumar, FRCOG, FRANZCOG, DPhil (Oxon) *Safety and efficacy of sildenafil citrate to reduce operative birth for intrapartum fetal compromise at term: a phase 2 randomized controlled trial.* American Journal of Obstetrics & Gynecology May 2020. doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.025

7. Makoto Tsuji, Shintaro Maki, Naosuke Enomoto, Kota Okamoto, Asa Kitamura, Shoichi Magawa, Sho Takakura, Masafumi Nii, Kayo Tanaka, Noriko Yodoya, Hiroaki Tanaka, Hirofumi Sawada, Eiji Kondo, Masahiro Hirayama and Tomoaki Ikeda. *Fetal Biometric Assessment and Infant Developmental Prognosis of the Tadalafil Treatment for Fetal Growth Restriction.* Medicina 2023, 59, 900. doi.org/10.3390/medicina59050900

8. Michi Kasai, Osamu Yasui, Kenji Nagao, Yuka Maegawa, Tomomi Kotani, Masayuki Endo, Ichiro Yasuhi, Shigeru Aoki, Yoichi Aoki, Yoshio Yoshida, Masahiko Nakata, Akihiko Sekizawa, Tomoaki Ikeda. *Tadalafil treatment for fetuses with early-onset growth restriction: a protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase II trial.* Maki S, et al. *BMJ Open* 2022;12:e054925. doi:10.1136/bmjopen-2021-054925

9. Mohammed Maged, Alaa Wageh, Maher Shams, Abdlgawad Elmetwally. *Use of sildenafil citrate in cases of intrauterine growth restriction (IUGR); a prospective trial.* Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 57 (2018) 483e486. doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.002

10. Raquel Domingues da Silva Ferreira, Romulo Negrini, Wanderley Marques Bernardo, Ricardo Simões, Sebastião Piato. *The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis.* PLOS ONE 2019. doi.org/10.1371/journal.pone.0219732

11. Elsayed Elbadawy Mohammed, Osama Saed Alashkar, Tamer Mamdouh Abdeldayem* and Sarah Alhassan Mohammed. *The use of low dose sildenafil citrate in cases of intrauterine growth restriction.* Clin Obstet Gynecol Reprod Med, 2017. Volume 3(4): 1-5. doi: 10.15761/COGRM.1000192

12. Liam Dunn, Vicki Flenady and Sailesh Kumar. *Reducing the risk of fetal distress with sildenafil study (RIDSTRESS): a double-blind randomised control trial.* Dunn et al. Journal of Translational Medicine (2016). DOI 10.1186/s12967-016-0769-0



13. Liam Dunn, Ristan Greer, Vicki Flenady, Sailesh Kumar. *Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes*. *Fetal Diagn Ther* 2017;41:81-88. DOI: 10.1159/000453062