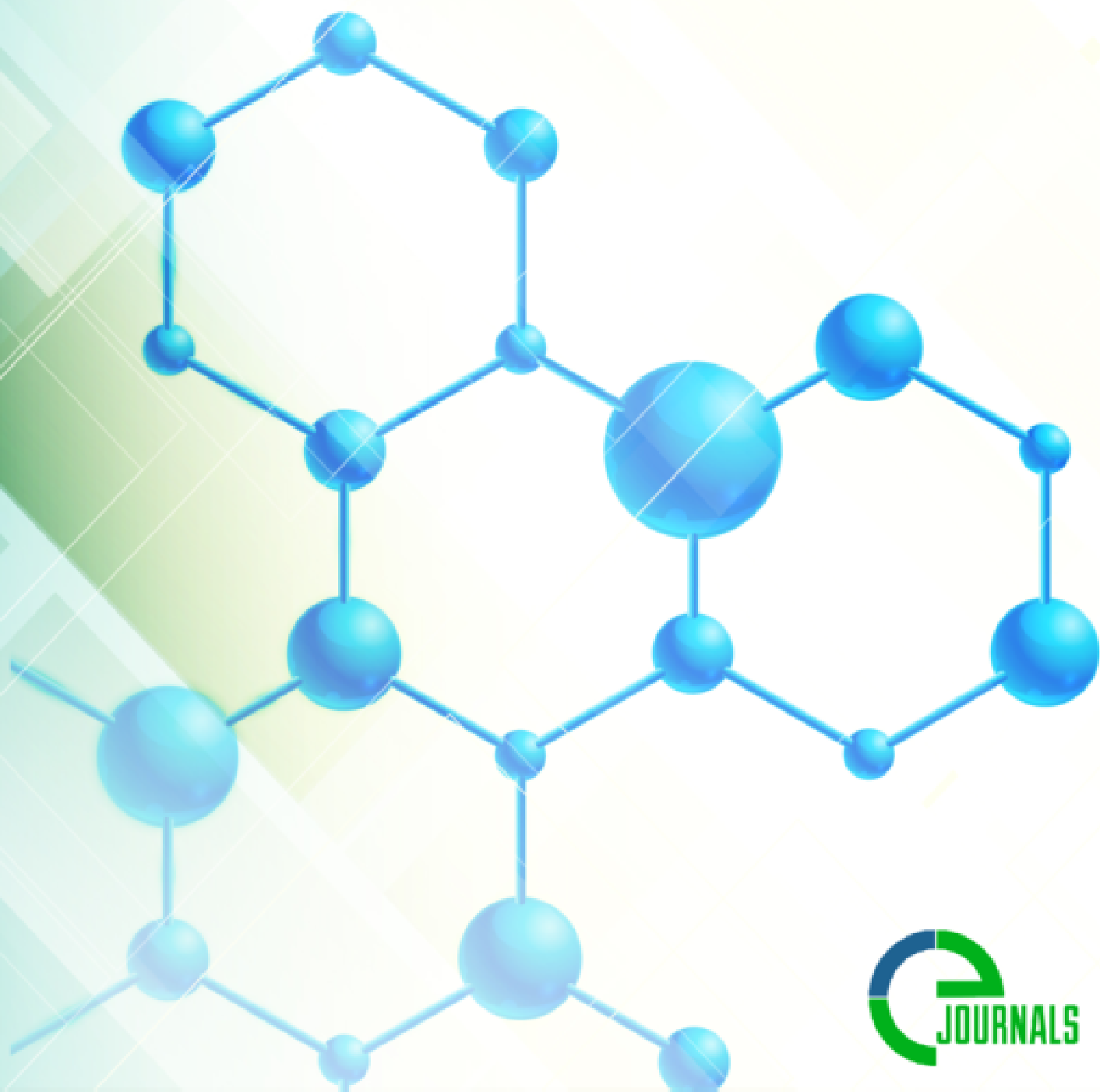


EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.1, February 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА - ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ**Гафаров Р.Р., Бобокулов Н.А., Файзиев Х.Ф.**Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,
Узбекистан

Аннотация: Эректильная дисфункция (ЭД) является актуальной проблемой мужского здоровья, приводящей к снижению качества жизни. Препараты группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) в настоящее время считаются препаратами первой линии в лечении пациентов с ЭД. Как и медицинские препараты других групп, иФДЭ-5 не лишены возможных побочных эффектов и нежелательных явлений, анализу которых и посвящена данная статья.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, эректильная дисфункция, побочные эффекты, нежелательные явления.

Введение. Эректильная дисфункция (ЭД) - состояние, при котором мужчина не может достигать и поддерживать эрекцию в степени, достаточной для проведения успешного полового акта. ЭД - серьезная проблема, затрагивающая психосоциальный статус как мужчины, так и его партнерши [1]. Частота возникновения этого сексуального расстройства напрямую коррелирует с возрастом: ЭД встречается примерно у 40% мужчин в возрасте 40-50 лет, в 50-60 лет почти половина (48-57%) мужчин страдает этой проблемой, а в старшей возрастной группе более 70% мужчин имеют признаки ЭД. Вредные привычки играют значительную роль в развитии ЭД: например, среди курящих мужчин она встречается на 20% чаще, чем среди некурящих [2,3]. ЭД связана с различными сопутствующими состояниями, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, метаболический синдром, симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) или доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), сердечно-сосудистые заболевания, психологические факторы, сахарный диабет, состояние после радикальной простатэктомии, прием антидепрессантов и антигипертензивных препаратов и т. д. [4].

В норме эрекция полового члена происходит по определенному сценарию. В ответ на сексуальную стимуляцию импульсы из коры лобных и височных долей головного мозга передаются в миндалевидное тело (один из важнейших центров эрекции). Затем импульс передается по нервным путям к парасимпатическим центрам спинного мозга, расположенным на уровне S2-S4. При сексуальной стимуляции начинает резко преобладать парасимпатическая нервная система. Это сопровождается выбросом основного медиатора эрекции - оксида азота (NO) через парасимпатические холинергические, неадренергические нервные окончания [5,7].

Оксид азота (NO), выделяемый нервными окончаниями и эндотелием, активирует фермент гуанилатциклазу, которая увеличивает синтез и внутриклеточную концентрацию вторичного мессенджера - циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ изменяет активность ряда специфических протеинкиназ, которые участвуют в фосфорилировании белков и функционировании ионных каналов. Действие протеинкиназ приводит к открытию

калиевых каналов и гиперполяризации мембран гладкомышечных клеток, накоплению кальция в эндоплазматическом ретикулуме и блокированию входа ионов кальция в клетки за счет закрытия кальциевых каналов [6,8]. Это приводит к снижению концентрации кальция в цитоплазме, расслаблению гладких мышц и эрекции полового члена. Фермент фосфодиэстераза типа 5 (ФДЭ-5) расщепляет цГМФ, тем самым обеспечивая сокращение гладких мышц полового члена и детумесценцию (расслабление) (рис. 1). Блокирование фермента ФДЭ-5 увеличивает концентрацию цГМФ и способствует эрекции [9, 10]. Поэтому препараты, относящиеся к ингибиторам ФДЭ-5 (иФДЭ-5), являются препаратами первой линии в лечении ЭД [11,12].

Сегодня известны 11 подсемейств ФДЭ. Они подразделяются на 21 подтип. Изоферменты ФДЭ играют важную роль в обеспечении сокращений поперечнополосатых и гладких мышц, тонуса сосудов, функции эндокринной и других органов [8]. В кавернозных телах обнаружены фосфодиэстеразы других типов, но они не играют существенной роли в эрекции полового члена.

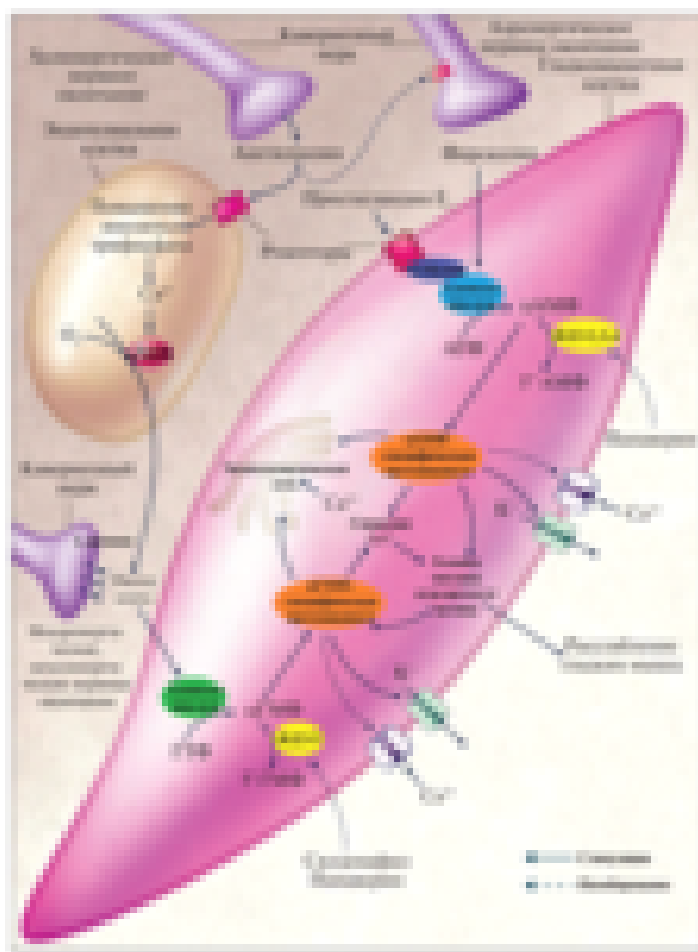


Рисунок 1. Молекулярные пути расслабления гладких мышц полового члена (по Lue T.F., с некоторыми изменениями).

eNOS - эндотелиальная синтаза оксида азота, цАМФ - циклический аденозинмонофосфат, цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат, 5'АМФ - аденозинмонофосфат, 5'ГМФ - гуанозинмонофосфат, АТФ - аденозинтрифосфат, ГТФ - гуанозинтрифосфат, ФДЭ 2,3,4 - фосфодиэстеразы 2,3,4 типа, ФДЭ 5 - фосфодиэстераза 5 типа. Папаверин является неселективным ингибитором фосфодиэстераз.

Наиболее распространенными ФДЭ-5 в настоящее время являются силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил. Менее известны лоденафил, мироденафил.

Методы.

В медицинской базе данных PubMed был осуществлён поиск публикаций с использованием ключевых слов: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил, аванафил, лоденафил, мироденафил, побочные эффекты.

Результаты.

Возможные побочные эффекты иФДЭ-5 представлены в Таблице 1. Основными побочными эффектами иФДЭ-5 являются головные боли, головокружение, покраснение лица (приливы), заложенность носа, диспепсия и нарушения зрения. Наиболее распространенными визуальными побочными эффектами являются светобоязнь, цианопсия и размытость (затуманенность) зрения [13].

Таблица 1. Нежелательные явления при использовании иФДЭ-5 и частота их развития (%)

| Нежелательное явление | Силденафил | Тадалафил | Варденафил | Уденафил | Аванафил |
|-----------------------|------------|-----------|------------|------------|----------|
| Головная боль | 12,8 | 14,5 | 16 | 8,9 | 9,3 |
| Приливы крови | 10,4 | 4,1 | 12 | 23,2 | 3,7 |
| Диспепсия | 4,6 | 12,3 | 4 | Нет данных | Редко |
| Заложенность носа | 1,1 | 4,3 | 10 | 7,1 | 1,9 |
| Головокружение | 1,2 | 2,3 | 2 | Нет данных | 0,6 |
| Нарушение зрения | 1,9 | 0 | <2 | 0 | Нет |
| Покраснение глаз | 0 | 0 | 0 | 7,1 | 0 |
| Боли в спине | 0 | 6,5 | 0 | Нет данных | <2 |
| Миалгия | 0 | 5,7 | 0 | 0 | <2 |
| Дискомфорт в груди | 0 | 0 | 0 | 5,4 | 0 |

По данным обзора, проведенного Mostafa T. et al. (2022), некоторые мужчины принимают иФДЭ-5 с целью повышения своей сексуальной активности, без соответствующих медицинских показаний для назначения данной группы лекарственных средств. Это так называемое рекреационное использование медицинских препаратов [14]. Обеспокоенность подобным поведением выразили также исследователи из Индии [15]. Они отметили наметившуюся тенденцию рекреационного использования силденафила (Виагра) среди молодых людей без медицинской необходимости. Взаимодействие силденафила с другими лекарственными средствами может вызывать серьезные и даже опасные для жизни побочные эффекты. Например, взаимодействие с нитратами, приводя к критическому снижению артериального давления, может вызвать серьезные осложнения, включая инфаркт и инсульт [15].

Силденафил также может приводить к долгосрочным проблемам со здоровьем. Некоторые исследования показали, что препарат может вызвать потерю зрения и слуха, но эти наблюдения весьма немногочисленны или одиночны. Применение силденафила также может приводить к формированию психологической зависимости. Мужчины, принимающие силденафил или, возможно, другой иФДЭ-

5 без соответствующих показаний, формируют у себя психологический паттерн, в соответствии с которым достижение эрекции требует приёма препарата. Вследствие этого возможны как проблемы со здоровьем в целом, так и дисгармония в сексуальных отношениях [15,16].

Серьезным побочным эффектом приёма иФДЭ-5 является приапизм (болезненное состояние, при котором эрекция длится несколько часов и более). Анализ базы данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на большой международной когорте (31 827 случаев) показал, что иФДЭ-5 демонстрируют определённую корреляцию с возникновением приапизма. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы выяснить, вызвано ли это неправильным применением или другими сопутствующими причинами. Анализ также позволяет сделать предположение о возможной связи между использованием иФДЭ-5 и меланомой, что также требует дополнительных исследований для лучшего понимания причинно-следственных связей [17].

В ретроспективном исследовании Michl U. et al. (2015) был сделан вывод о том, что применение иФДЭ-5 является независимым фактором риска биохимического рецидива рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [18]. Последующие крупные исследования не подтвердили этот вывод, поэтому никаких изменений в схемы послеоперационного ведения пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу РПЖ, внесено не было [16].

Передозировка иФДЭ-5 сопровождается такими же побочными явлениями, как и при употреблении стандартных доз, однако их частота и тяжесть возрастают. Случай приёма максимальной суточной дозы силденафила был описан у 33-летнего мужчины, который употребил 24 таблетки дозировкой 100 мг. У него были отмечены серьёзные зрительные нарушения, большинство из которых самопроизвольно разрешилось, за исключением дефекта поля зрения и кольцевидной скотомы [19].

Обсуждение.

иФДЭ-5 продемонстрировали высокую эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с ограниченным количеством побочных эффектов, что привело к их широкому использованию в клинической практике. иФДЭ-5 считаются препаратами первой линии для лечения ЭД. Хотя большинство побочных эффектов иФДЭ-5 легкие, эти препараты также могут быть связаны с более серьезными проблемами, такими как нарушения зрения, потеря слуха, приапизм и другие. Среди прочего существует также возможная корреляция с меланомой [16].

Озабоченность вызывает рекреационное использование иФДЭ-5 молодыми мужчинами. Чтобы противодействовать возможным побочным эффектам такого злоупотребления, средства массовой информации и органы здравоохранения должны обладать соответствующими данными о потенциальных неблагоприятных последствиях такого злоупотребления. Необходимо усиление регулирующей деятельности в отношении продажи и распространения препаратов группы иФДЭ-5 для защиты мужчин от возможных рисков.

Будучи средствами первой линии в терапии ЭД, иФДЭ-5 имеют ряд ограничений в использовании [20]. Препараты данной группы нельзя принимать вместе с нитратами в связи с потенцированием гипотензивного действия последних. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, нитраты можно использовать не ранее чем через 24 ч после приема короткодействующих

иФДЭ-5 и не ранее чем через 48 ч после приема тадалафила. При использовании иФДЭ-5 следует учитывать возможный риск осложнений, связанных с сексуальной активностью:

- о в течение 3 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда;
- о при нестабильной стенокардии или стенокардии, возникающей во время полового акта;
- о при развившейся в течение последних 6 мес. сердечной недостаточности II функционального класса и выше, неконтролируемых нарушениях сердечного ритма, артериальной гипотензии (АД ниже 90/50 мм рт.ст.) или неконтролируемой артериальной гипертензии,
- о в течение 6 месяцев после инсульта [2, 20, 21].

Возможно сочетание иФДЭ-5 с препаратами других групп, например, с альфа-адреноблокаторами при терапии СНМП, обусловленных ДГПЖ [22, 23, 24, 25].

Заключение. При всем многообразии иФДЭ-5 выбор препарата зависит от частоты планируемых половых контактов и личного восприятия препарата пациентом. Несмотря на безопасность и переносимость у пациентов с ЭД, эти препараты следует применять только по определенным показаниям и под наблюдением врача. Рекреационное использование иФДЭ-5, особенно молодыми мужчинами, является опасной тенденцией, которая может привести как к немедленным, так и к долгосрочным проблемам со здоровьем. Пациентов с ЭД следует консультировать о продолжительности действия препарата, возможных побочных эффектах и принципах применения.

Список использованной литературы.

1. Wylie K. Erectile dysfunction. *Adv Psychosom Med.* 2008;29:33-49.
2. Chaly M.E., Akhvlediani N.D., Kharchilava R.R. Erectile dysfunction. Russian clinical guidelines. *Urology.* 2017; 2 (Appendix 2): 20-30.
3. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2005 Nov;32(4):379-95, v.
4. Cho MC, Paick JS. Udenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 May 14;10:341-54. doi: 10.2147/TCRM.S39727. PMID: 24868160; PMCID: PMC4027935.
5. Pastuszak AW. Current Diagnosis and Management of Erectile Dys-function. *Curr Sex Health Rep.* 2014;6(3):164-176.
6. Lue T.F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
7. McVary K.T. Erectile dysfunction. *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 2472-2481.
8. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, Maggi M, Nelson CJ, Parish S, Salonia A, Tan R, Mulhall JP, Hellstrom WJ. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Feb 4;2:16003.
9. Perelman MA. The impact of relationship variables on the etiology, diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Adv Primary Care Med: Clin Up-dat.* 2007;3:3-6.
10. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Gline S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2013;10(1):130-71.
11. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2009;151(9):650-61.
12. Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink HA, et al. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. Vol. 171. Agency for Healthcare Research and Quality (US); Rockville: 2009.

13. Barroso F, Ribeiro JC, Miranda EP. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Visual Side Effects: A Narrative Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021 Apr 29;16(2):248-259. doi: 10.18502/jovr.v16i2.9088. PMID: 34055262; PMCID: PMC8126729.

14. Mostafa T, Alghobary MF. Recreational Use of Oral PDE5 Inhibitors: The Other Side of Midnight. *Sex Med Rev.* 2022 Jul;10(3):392-402. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.10.004. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34903486.

15. Wanjari M, Late S. Use of Sildenafil in young adults: a growing health problem. *Pan Afr Med J.* 2023 Mar 1;44:113. doi: 10.11604/pamj.2023.44.113.39168. PMID: 37275296; PMCID: PMC10237207.

16. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018 Apr;6(2):242-252. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.08.001. Epub 2017 Oct 12. PMID: 28923561.

17. Lui JL, Shaw NM, Abbasi B, Hakam N, Breyer BN. Adverse reactions of PDE5 inhibitors: An analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Andrology.* 2023 Oct;11(7):1408-1417. doi: 10.1111/andr.13430. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36905319.

18. Michl U, Molfenter F, Graefen M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2015;193:479-483.

19. Giuliano G, Jackson G, Montorsi F, et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010; 64:240-255.

20. Шодмонова З.Р., Гафаров Р.Р., Аллазов С.А., Гиясов С.И. (2021). Ингибиторы фосфодестеразы 5 типа - клиническая эффективность и роль в терапии эректильной дисфункции. *Урология*, (2), 135-140.

21. Гафаров, Р. Р., Шодмонова, З. Р., Аллазов, С. А., Хамроев, Г. А., & Тухтаев, Ф. М. (2020). Ингибиторы фосфодиестеразы 5 типа-первая линия терапии эректильной дисфункции. *Достижения науки и образования*, (5 (59)), 103-108.

22. Gafarov R.R. Minimally invasive technologies in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia // *Journal of biomedicine and practice.* - 2023. - Т. 8. - №. 3.

23. Гафаров Р.Р., Аллазов С.А., Гиясов Ш.И. Лазерная энуклеация-новое слово в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Вестник врача.* - С. 132.

24. R. Gafarov, Sh.I. Giyasov Unified criteria of postoperative complications in assessing the efficiency and safety of surgical methods for the treatment of benign prostate hyperplasia. *Uzbek medical journal.* - 2022. - Vol.3. - №4. - P.24-33.

25. Giyasov Sh.I., Gafarov R.R., Mukhtarov Sh.T. Assessment of the effectiveness and safety of different surgical methods for the treatment of benign prostate hyperplasia by adaptation of the Clavien-Dindo classification // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2022; 12(2): 96-103.