

Eretil disfunksiyali erkaklarda sildenafil dozasi sprey shaklida individual tanlash samaradorligi

*Toshkent shahar Imed klinikasi urolog shifokori
Abduraxmonov Anvar O'ktamovich*

Kalit so'zlar: Eretil disfunksiya, urologiya, desinxronoz, depressiya, sGMP, iFDE-5, mochevina, kreatinin, ALT, AST, bilirubin

Annotatsiya: Eretil disfunksiya (ED) zamonaviy urologiyaning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib, butun dunyodagi erkaklarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi.

Eretil disfunksiya mamlakat va millatdan qat'i nazar, turli yoshdagi erkaklarda paydo bo'lishi mumkin. Bir qator mualliflarning fikriga ko'ra, ereksiya buzilishi 20 yoshdan oshgan har o'ninchi erkakda uchraydi va 60 yoshdan oshgan har uchinchi erkak umuman jinsiy aloqa qila olmaydi. Amerika Qo'shma Shtatlarida, turli manbalarga ko'ra, ED 10-30 million mehnatga layoqatli yoshdagi erkaklarda, Evropada - 3-4 million erkaklarda aniqlanadi.

Kasallikning tarqalishi yil sayin ortib bormoqda. Biroq, uning ijtimoiy ahamiyati nafaqat uning keng tarqalishi bilan belgilanadi. Jinsiy faoliyat ko'pchilik erkaklarning hayot sifatini belgilovchi asosiy omillardan biridir. Eretil disfunksiya bo'lgan erkaklarda hayot sifatini baholashda jismoniy qoniqarsizlik 4 baravar va hissiy qoniqarsizlik 2 baravar yuqori. Jinsiy kasalliklar erkaklarni stress, depressiya holatiga olib keladi va og'ir ruhiy kasalliklarning kelib chiqish sababi ham bo'lishi mumkin.

Undan tashqari, ED, boshqa har qanday patologik jarayonlar kabi, tananing adaptiv zaxiralarining kamayishi va fiziologik tizimlar ishining mos kelmasligi - desinxronoz bilan birga keladi. Desinxronozning og'irligini baholash patologiyani og'irligi haqida qo'shimcha ma'lumot beradi va bemorning ahvoli dinamikasini kuzatish imkonini beradi.

Fosfodiesteraza 5-toifa ingibitorlari (FDE-5 ingibitorlari) uzoq vaqt davomida EDni davolash uchun asosiy dorilar bo'lib kelgan. Ularning ta'sir qilish prinsipi jinsiy olatni va kaverno organlarning arteriyalari devorlarida sGMP (siklik Guanozinmonofosfat) tarkibini ko'paytirishdir, buning natijasida ular bo'shshadi va kengayadi. Ushbu guruhdagi dori vositalarining paydo bo'lishi, shubhasiz, EDni davolashda yutuq bo'ldi va ilgari yordam so'ramagan ko'plab erkaklarning hayot sifatini yaxshilashga imkon berdi.

Hozirgi vaqtda O'zbekistonda to'rtta FDE-5 ingibitori mavjud bo'lib, ulardan sildenafil birinchi va eng ko'p o'rganilgan. Asl preparatning samaradorligi va xavfsizligi ushbu dorilar guruhi orasida eng ko'p o'rganilgan. Sildenafil kelib chiqishi turli xil va og'ir turdagi EDda muvaffaqiyatli qo'llanilgan. Bugungi kunga kelib, bu iFDE-5 erektil disfunktsiyasi bo'lgan ko'plab bemorlar uchun tanlangan dori vositasidir.

So'nggi bir necha yil ichida farmatsevtika bozorida ushbu dorining yangi turdagi shakllari paydo bo'ldi, ular an'anaviy tabletka shaklidan bir qator afzalliklarga ega

Maqsad: ED bilan og'rikan erkaklarda sildenafil og'iz spreying individual dozasini tanlash samaradorligi va xavfsizligini baholash.

Materiallar va usullar

Istiqbolli tadqiqotda erektil disfunktsiya tashxisi bilan 19 yoshdan 50 yoshgacha bo'lgan 60 nafar bemor ishtirok etdi.

Barcha bemorlar EDning og'irligini baholash uchun XEDI-5 (Xalqaro erektil disfunktsiyani indeksi) so'rovnomasini, shuningdek, psixoemotsional kasalliklarni aniqlash uchun Hamilton shkalasini to'ldirdi. Desinxronozni aniqlash uchun avval tavsiflangan usul bo'yicha Dinamika kompyuter majmuasi yordamida individual xronoritmlar qayd etilgan.

1-tashrifda barcha bemorlar quyidagi tekshiruvlardan o'tdilar umumiy klinik qon va siydik tahlillari, glyukoza, kreatinin, ALT, AST, bilirubin darajasini aniqlash uchun biokimyoviy qon tahlili, gormonal holatni o'rganish (erkin va bog'langan testosteron, luteinizatsiya va follikullar), prolaktin, jinsiy aloqani bog'lovchi globulingormonlar), shuningdek, istisno turini aniqlash uchun kavernoza korpusning Doppler ultratovush tekshiruvidan o'tdilar.

Ushbu tadqiqotda istisno mezonlari og'ir yurak-qon tomir kasalliklari, qandli diabet, og'ir buyrak yetishmovchiligi, ultratovush tekshiruviga ko'ra kavernoza organlarda organik o'zgarishlar, shuningdek sildenafildan foydalanishga qarshi ko'rsatmalar edi. Kuzatuv davrida bemorlar haftasiga kamida bir marta jinsiy aloqada bo'lishlari kerak edi.

Barcha bemorlarga sildenafil spreying shaklida buyurilgan, haftada kamida bir marta. Dastlabki doza 50 mg (4 marta og'iz bo'shlig'iga sepish buyurilgan) edi.

Terapiyaning samaradorligi va xavfsizligi 2, 3 va 4-tashriflarda 4 hafta, 8 haftadan keyin 16 haftaga mos ravishdabaholandi. U XEDI so'rovnomasi bo'yicha o'rtacha ball dinamikasini tahlil qilishni, bemorlarning umumiy jinsiy qoniqishini baholashni va noxush hodisalarning chastotasini nazorat qilishni o'z ichiga oladi. Psixoemotsional va xronobiologik holat ham tahlil qilindi. Tekshiruvlar natijalariga ko'ra, terapiya samaradorligiga qarab, bemorlarning individual ko'rsatkichlarini hisobga olgan holda, tadqiqot davomida preparatning dozasi o'zgartirildi.

Tadqiqot natijalari

Dastlab, barcha bemorlarga ED va turli darajadagi psixoemotsional kasalliklar tashxisi qo'yilgan. XEDI-5shkalasi bo'yicha o'rtacha ball $12,7 \pm 3,4$ ballni tashkil etdi. Ko'pchilik (32) o'rtacha ED bilan og'rigan erkaklar edi, 23 holatda og'ir ED va faqat 5 ta engil ED bilan kasallangan. XEDIshkalasi bo'yicha umumiy jinsiy qoniqish tahlili natijalariga ko'ra (13, 14-savollar), tadqiqotga kiritilgan barcha 60 (100%) erkaklar jinsiy hayotidan qoniqmagan.

Bemorlarda aniqlangan psixoemotsional buzilishlar engil ($n = 17$) va o'rtacha ($n = 43$) darajasida edi.

Xronobiologik holatni baholash natijalariga ko'ra barcha bemorlarda desinxronoz aniqlangan.

4 haftadan keyin terapiya samaradorligi uchun baholandi. Olingan natijalarga ko'ra, bemorlar 3 guruhga bo'lingan.

1-guruhga sildenafil bilan samarali terapiya fonida yengil va o'rtacha darajadagi noxush hodisalarni (bosh og'rig'i, bosh aylanishi) boshdan kechirgan 5 (8,3%) erkaklar kiritilgan, ular beqaror va qo'shimcha davolash yoki terapiyani to'xtatishni talab qilmaydi. Ulardan individual ravishda optimal dozani tanlash, uni 12,5-25 mg (1-2 marta sepish) ga kamaytirish so'ralgan.

2-guruhga sildenafil bilan samarali terapiya paytida nojo'ya ta'sir ko'rsatmagan 37 (61,7%) bemorlardan preparatni 50 mg (4 marta sepish) dozasi qabul qilishni davom ettirish so'ralgan.

3-guruhga dastlabki terapiyaning samarasizligini qayd etgan 18 (30%) bemor kiritilgan, shu sababli ulardan optimal dozani individual ravishda tanlash, uni 12,5-50 mg (1-4 marta sepish) hisobga olgan holda oshirish so'ralgan.

8 haftadan keyin 3-marta tashrif buyurilgan. 1 va 3 guruhlardagi bemorlar sildenafilning tanlangan dozasiga qarab kichik guruhlarga bo'lingan. Umuman olganda, bemorlarning taqsimlanishi quyidagicha edi:

1A kichik guruhi - 25 mg dozada (2 marta sepish) to'xtatilgan 2 (3,3%) bemor;

1B kichik guruhi - 37,5 mg (3 marta sepish) dozasini qabul qilgan 3 (5%) bemor;

2-guruh - 37 (61,7%) bemor, 1- tashrifdan boshlab 50 mg (4 marta sepish) dozasiida preparatni qabul qilishni davom ettirdi;

3A kichik guruhi - 62,5 mg (5 insult) dozasiida to'xtatilgan 4 (6,7%) bemor;

3B kichik guruhi - 75 mg (6 insult) dozasini qabul qilgan 3 (5%) bemor;

3C kichik guruhi - 87,5 mg dozada (7 kompressiya) to'xtatilgan 5 (8,3%) bemor;

3D kichik guruhi - 100 mg dozada (8 kompressiya) qaror topgan 6 (10%) bemor.

Keyingi davolanishni rad etish holatlari yo'q.

16 haftadan so'ng 4-marta tashrif buyurildi, terapiya boshlangandan so'ng terapiyaning samaradorligi va xavfsizligi qayta baholandi. 1A kichik guruhidagi bemorlarda o'rtacha XEDIBalli $22,0 \pm 2,8$, qolgan barcha guruhlardagi bemorlarda $21,9 \pm 2,7$ ni tashkil etdi.

Bemorlarning psixo-emotsional holatini baholash natijalariga ko'ra, ularning 7 nafarida (11,7%) yengil psixo-emotsional buzilish belgilari, qolgan 53 (88,3%) erkaklarda hech qanday psixo-emotsional buzilishlar mavjud emas.

Xronobiologik holatni baholashda barcha bemorlar xronoritmning normallasuvini ko'rsatdilar.

Munozara

Sildenafil tez ta'sir etuvchi dori bo'lib, uzoq vaqt davomida etiologiyasi va mavjudligidan qat'iy nazar, ED bilan og'riqan bemorlar tomonidan 25, 50 va 100 mg dozalarda sprej shaklida muvaffaqiyatli qo'llanilgan, shu jumladan, birgalikda somatik patologiyasi bo'lgan bemorlar. Bugungi kunga qadar uning samaradorligi ko'plab tadqiqotlarda o'rganilgan.

C.C.Carson va boshqalar 11 ta yirik tadqiqot natijalarini tahlil qilgan, sildenafil bilan 12 haftalik davolash kursidan so'ng, erkaklarning 76 foizi o'zlarining ahvoli sezilarli darajada yaxshilanganini qayd etdilar. Preparatning turli dozalari samaradorligi: 25 mg - 65%, 50 mg - 74%, 100 mg - 82%. Shu bilan birga, turli yosh guruhlarida preparatning samaradorligi 69,2% dan 77,6% gacha bo'lgan.

Bizning ma'lumotlarimiz odatda adabiyotda keltirilgan natijalarga mos keladi. Dastlabki dozadagi terapiya tadqiqotga kiritilgan 60 bemorning 42 tasida (70%) samarali bo'ldi.

Umuman olganda, sildenafilning yuqori samaradorligiga qaramay, ma'lum miqdordagi bemorlar terapiya paytida sezilarli yaxshilanishni sezmaydilar. Ba'zi hollarda, bu preparatning dozalash rejimiga rioya qilmaslik yoki terapiyaning yetarli emasligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bemorlarga, ayniqsa davolanishning boshida, sildenafilni jinsiy faoliyatdan kamida 30 daqiqa oldin och qoringa qabul qilish tavsiya etiladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ba'zi bemorlarda sildenafilning maksimal ta'siri 1-2 dozadan keyin erishilmaydi, shuning uchun ko'p bemorlarda preparatning samaradorligini yakuniy baholash bir necha dozadan keyin amalga oshirilishi kerak.

Ushbu tadqiqotda 18 (30%) bemor preparatni 50 mg boshlang'ich dozada qabul qilishning istalgan ta'siriga erisha olmadi, ular dozani individual ravishda oshirishga majbur bo'ldilar.

Ba'zi mualliflar ba'zi hollarda sildenafil bilan 100 mg dozada davolanishni darhol boshlashni tavsiya qiladilar, bu ularning fikricha, terapiyaning dastlabki bosqichlaridayoq maksimal samarani olish imkonini beradi va bemorlarni muvaffaqiyatga ishonch bilan ilhomlantiradi. Biroq, har qanday farmakologik preparatning muhim xususiyati uning yon ta'siri bo'lib, u dozani oshirish bilan ham kuchayishi mumkin. Sildenafilni qabul qilishda eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar bosh og'rig'i (7%), yuzning qizarishi (7%), bosh aylanishi (2%), dispepsiya (1,8%), burun tiqilishi (1,4%) va ko'rishning buzilishidir. Obyektlarni ko'k rangga bo'yash (1,2%).

Bizning tadqiqotimizda 5 (8,3%) bemor noxush hodisalarning rivojlanishi tufayli dozani kamaytirishga majbur bo'ldi, bu ham odatda adabiyot ma'lumotlariga mos keladi. Shu bilan birga, jiddiy nojo'ya hodisalar, shuningdek, terapiyani rad etish holatlari yo'q edi.

So'nggi paytlarda FDE-5 ingibitorlarining muqobil spreysakllari mavjud bo'lib, ular bir qator afzalliklarga ega: ular tabletkalarni yutishni talab qilmaydi, foydalanish qulayligini ta'minlaydi va yutish paytida yuzaga keladigan yoqimsiz his-tuyg'ular paydo bo'lishining oldini oladi.

Hozirgi vaqtda sildenafilning och qoringa va ovqatdan so'ng qabul qilinganda farmakokinetikasini baholash uchun ikkita ochiq tadqiqot o'tkazildi. Tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, sildenafil spreyi ovqatdan keyin ham, och qoringa ham qo'llanilganda, faol moddaning C_{max} tabletkalarga nisbatan sprej qabul qilingandan keyin tezroq natijaga erishiladi, bu terapevtik ta'sirning erta boshlanishini ta'minlaydi. Bundan tashqari,

mualliflar tabletkalarni yutishda qiynalayotgan bemorlar uchun ushbu sprej shaklini qo'llash qulayligini ta'kidladilar.

Og'iz orqali qabul qilinadiga sildenafil spreji eng moslashuvchan dozalash tizimi bilan tavsiflanadi, bir dozada (bir marta sepish) 12,5 mg faol modda mavjud bo'lib, bu har bir bemor uchun dozani individual ravishda tanlash imkonini beradi va nojo'ya ta'sirlar ehtimolini kamaytiradi. Minimal dozasi 25 mg yoki 2 marta sepish, maksimal dozasi esa 100 mg yoki 8 marta sepish.

Bundan tashqari, terapiya bemorlarning psixo-emotsional holatini va ularning xronobiologik holatini normallashtirishga imkon berdi, bu ham uning samaradorligini tasdiqlaydi.

XULOSA

Shunday qilib, tadqiqot natijalari EDni tuzatish, shuningdek, desinxronoz va psixoemotsional kasalliklarni to'xtatish uchun sildenafilni sprej shaklida qo'llash samaradorligi va xavfsizligini ko'rsatdi. Bundan tashqari, bemorlarning o'zlari tomonidan moslashuvchan dozalash va preparatning optimal dozadini tanlash imkoniyati terapiyaga rioya qilishning oshishiga va noxush hodisalar sonining kamayishiga yordam beradi.

Qo'llanilgan adabiyotlar.

1. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States. J Am Med Assoc. 1999;281:537–544. DOI: 10.1001/jama.281.6.537.
2. Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. Eur Urol. 2006;49:806–815. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.028.
3. Пушкарь Д.Ю. Эректильная дисфункция — современные методы диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача. 2004;2:18–20. [Pushkar D.Yu. Erectile dysfunction — modern methods of diagnosis and treatment. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2004;2:18–20 (in Russ.).]
4. Ахвледиани Н.Д., Матюхов И.П. Современное место силденафила в лечении эректильной дисфункции. Урология. 2018;2:142–146. [Akhvlediani N.D., Matyukhov I.P. Current role of sildenafil in the management of erectile dysfunction. Urologiia. 2018;2:142–146 (in Russ.).] DOI: 10.18565/urology.2018.2.142-146.
5. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Силденафил и альпростадил в комбинированной фармакотерапии эректильной дисфункции. Урология. 2002;3:39–43. [Mazo E.B., Dmitriev D.G., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. Sildenafil and alprostadil in the combined pharmacotherapy of erectile dysfunction. Urologiia. 2002;3:39–43 (in Russ.).]
6. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Строева Д.Е. Хронобиологические аспекты применения комплекса НейроДоз у больных с эректильной дисфункцией. Урология. 2014;4:312–315. [Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A., Stroeveva D.E. Chronobiological aspects of the use of complex neirodoz in patients with erectile dysfunction. Urologiia. 2014;4:312–315 (in Russ.).]
7. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Строева Д.Е. Хронобиологические аспекты применения Пролита супер септо у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями органов мочевыделительной системы. Урология. 2015;4:19–23. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V.,

- Gjaurgiev T.A., Stroeve D.E. Chronobiological Aspects of the Use of Prolit Super Septo in Patients with Infectious And Inflammatory Diseases of the Urinary System. *Urologiia*. 2015;4:19–23 (in Russ.).
8. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D.G. A Comparative Review of the Options for Treatment of Erectile Dysfunction Which Treatment for Which Patient? *Drugs*. 2005;65(12):1621–1650. DOI: 10.2165/00003495-200565120-00003.
9. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Хронобиологический подход к терапии хронического рецидивирующего бактериального цистита в стадии обострения. *Урология*. 2017;2:60–65. [Kuz'menko A.V., Kuz'menko V.V., Gyaurgiev T.A. Chronobiological approach to managing an exacerbation of chronic recurrent bacterial cystite. *Urologiia*. 2017;2:60–65 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.2.60-65.
10. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338(20):1397–1404. DOI: 10.1056/NEJM199805143382001.
11. McCullough A.R., Barada J.H., Fawzy A. et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile function. *Urology*. 2002;60 (2 Suppl 2):28–38. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01688-6.
12. Debruyne F.M.J., Gittelman M., Sperling H., Beneke M. Time to onset of action of vardenafil: A retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film coated tablet formulations. *J Sex Med*. 2011;8(10):2912–2923. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02462.x.
13. Kanjanawart S., Gaysonsiri D., Tangsucharit P. et al. Comparative bioavailability of two sildenafil tablet formulations after single-dose administration in healthy Thai male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(8):525. DOI: 10.5414/CP201496.
14. Carson C.C. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time. *J Urol*. 2002;167(suppl):179–183.
15. Challa B.R., Awen B.Z., Chandu R., Khagga M. Sildenafil and N-desmethyl sildenafil quantification in human plasma by HPLC coupled with ESI-MS / MS detection: Application to bioequivalence study. *Anal Methods*. 2010;2(8):1043–1050. DOI: 10.1039/c0ay00062k.
16. Smith W.B., McCaslin I.R., Gokce A. et al. PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. *Int J Clin Pract*. 2013;67(8):768–780. DOI: 10.1111/ijcp.12074.
17. Fowler C.J., Miller J.R., Sharief M.K. et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:700–705. DOI: 10.1136/jnnp.2004.038695.
18. Krane R.J. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol*. 2001;19:23–24. DOI: 10.1007/s003450000172.
19. Carson C.C., Burnett A.L., Levine L.A., Nehra A. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2002;60:12–27. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01687-4.
20. Vandi Y., Klein L., Nassar S. et al. Effects of Sildenafil citrate on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Urology*. 2002;59:747–752. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01510-8.
21. Kloner R.A., Brown M., Prisant L.M. et al. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens*. 2001;14:70–73. DOI: 10.1016/S0895-7061(00)01177-8.
22. Numberg H.G., Seidman S.N., Gelenberg A.J. et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology*. 2002;60:58–66. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)01691-6.
23. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Силденафил цитрат в лечении мужчин с эректильной дисфункцией. *Урология*. 2014;6:99–103. [Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. Sildenafil citrate in the treatment of men with erectile dysfunction. *Urologiia*. 2014;6:99–103 (in Russ.)].
24. Mulhall J.P. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol*.

2004;14:367–373. DOI: 10.1097/00042307-200411000-00013.

25. Тевлин К.Б., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибитора ФДЭ-5: эффективность и безопасность. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;2:46–50. [Tevlin K.P., Bruk Yu.F. The question of the PDE-5 inhibitors selection: efficacy and safety. Experimental and clinical urology. 2013;2:46–50 (in Russ.)].

26. Кривобородов Г.Г., Захаров К.А., Василюк В.Б. и др. Фармакокинетические особенности силденафила в форме спрея у здоровых мужчин в зависимости от приема пищи. Урология. 2020;5:41–47. [Krivoborodov G.G., Zakharov K.A., Vasilyuk V.B. et al. Pharmacokinetic features of sildenafil in the form of a spray in healthy men, depending on the meal. Urology. 2020;5:41–47 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2020.5.41-47.