



ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5 СИЛДЕНАФИЛА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ С УЧЕТОМ ЕГО ВОЗМОЖНОГО ВЛИЯНИЯ НА ПЛОД

Ф.А. Овсянников¹, Е.В. Патий¹ ✉, Н.В. Косовцова², К.А. Загородникова¹, О.Н. Тамахина¹, И.Е. Зазерская¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

Резюме

Цель обзора: оценить возможности и эффективность применения силденафила в акушерской практике, его влияние как на плод, так и на организм матери.

Основные положения. Силденафил является мощным сосудорасширяющим препаратом, используемым для лечения легочной гипертензии у взрослых и детей. В дополнение к сосудорасширяющему действию силденафил оказывает пролиферативное влияние на сосудистую сеть, снижает мышечную массу сосудистой стенки. Сосудорасширяющий эффект силденафила также проявляется на матке и сосудах миометрия, что приводит к усилению маточного кровообращения и утолщению эндометрия. Его использование во время беременности в основном ограничивается несколькими специфическими показаниями. В частности, высокая легочная гипертензия — достаточное основание для назначения этого препарата off-label еще на этапе планирования беременности. На сегодняшний день во многих странах активно изучается антенатальная терапия силденафилом таких состояний, как преэклампсия, преждевременные роды, маловодие, врожденная диафрагмальная грыжа, интранатальный дистресс плода и ограничение внутриутробного развития. Более 130 исследований на животных *in vivo* и *ex vivo*, фармакологические и токсикокинетические исследования продемонстрировали безопасность силденафила. Доказано отсутствие тератогенного влияния, а также увеличения частоты врожденных аномалий у плода.

Заключение. Применение силденафила во время беременности вызывает интерес у исследователей по всему миру. Опираясь на предварительные данные, можно предполагать, что серьезные побочные эффекты у беременных женщин, негативные воздействия на плод, увеличение частоты мертворождений, неонатальных смертей и врожденных аномалий, связанных с приемом силденафила, не наблюдались. Однако необходимы дополнительные фундаментальные исследования, в том числе с использованием экспериментальных моделей на животных, чтобы окончательно оценить способность силденафила преодолевать трансплацентарный барьер, а также возможность и эффективность его применения у различных групп пациенток.

Ключевые слова: силденафил, трансплацентарный перенос, безопасность при беременности, фармакология, гемодинамика

Для цитирования

Овсянников Ф.А., Патий Е.В., Косовцова Н.В., Загородникова К.А., Тамахина О.Н., Зазерская И.Е. Применение селективного ингибитора фосфодиэстеразы-5 силденафила при беременности с учетом его возможного влияния на плод. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: <https://whfordoctors.ru/statyi/primenenie-selektivnogo-ingibitora-fosfodijesterazy-5-sildenafil-pri-beremennosti-s-uchetom-ego-vozmozhnogo-vlijaniya-na-plod/> (дата обращения: дд.мм.гггг).

Овсянников Филипп Андреевич — доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY SPIN: 2511-2772. E-mail: siversl@yandex.ru

Патий Екатерина Владимировна ✉ — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: kaisl_q@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Загородникова Ксения Александровна — к. м. н., заведующая отделом клинической фармакологии и отделом по лекарственному обеспечению и обращению медицинских изделий Управления по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4669-2059. E-mail: Zagorodnikova_ka@almazovcentre.ru

Тамахина Ольга Николаевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: tamahinaolgaa@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой ИМО, руководитель профильных отделений университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazerskaya@almazovcentre.ru

THE USE OF THE SELECTIVE PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITOR SILDENAFIL DURING PREGNANCY, TAKING INTO ACCOUNT ITS POSSIBLE EFFECT ON THE FETUS

F.A. Ovsyannikov¹, E.V. Patiy¹ ✉, N.V. Kosovtsova², K.A. Zagorodnikova¹, O.N. Tamakhina¹, I.E. Zazerskaya¹

¹ Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratov Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

² Federal State Budgetary Institution "Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care"; 1 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

Objective of the Review: To evaluate the possibilities and effectiveness of the use of sildenafil in obstetric practice, its effect on both the fetus and the mother's body.

Key points. Sildenafil is a potent vasodilator drug used to treat pulmonary hypertension in adults and children. In addition to the vasodilating effect, sildenafil has a proliferative effect on the vascular network, reduces the muscle mass of the vascular wall. The vasodilating effect of sildenafil also appears on the uterus and myometrial vessels, which leads to increased uterine circulation and thickening of the endometrium. Its use during pregnancy is mainly limited to a few specific indications. In particular, high pulmonary hypertension — is sufficient reason to prescribe this drug off-label even at the stage of pregnancy planning. To date, antenatal therapy with sildenafil for conditions such as preeclampsia, preterm labor, oligohydramnios, congenital diaphragmatic hernia, intranatal fetal distress, and intrauterine growth restriction are being actively studied in many countries. More than 130 *in vivo* and *ex vivo* animal studies, pharmacological and toxicokinetic studies have demonstrated the safety of sildenafil. It has been proven that there is no teratogenic effect, as well as an increase in the frequency of congenital anomalies in the fetus.

Conclusion. The use of sildenafil during pregnancy is of interest to researchers around the world. Based on preliminary data, it can be assumed that serious side effects in pregnant women, negative effects on the fetus, an increase in the frequency of stillbirths, neonatal deaths and congenital anomalies associated with taking sildenafil were not observed. However, additional fundamental studies are needed, including using experimental animal models, in order to finally

evaluate the ability of sildenafil to overcome the transplacental barrier, as well as the possibility and effectiveness of its use in various groups of patients.

Keywords: sildenafil, transplacental transfer, safety during pregnancy, pharmacology, hemodynamics.

Силденафил является мощным сосудорасширяющим препаратом, используемым для лечения легочной гипертензии у взрослых и детей, а также хорошо зарекомендовавшим себя средством терапии эректильной дисфункции у мужчин. В дополнение к сосудорасширяющему действию силденафил оказывает пролиферативное влияние на сосудистую сеть, снижает мышечную массу сосудистой стенки. Сосудорасширяющий эффект силденафила также проявляется на матке и сосудах миометрия, что приводит к усилению маточного кровообращения и утолщению эндометрия. Его использование во время беременности в основном ограничивается несколькими специфическими показаниями. В частности, высокая легочная гипертензия — достаточное основание для назначения этого препарата off-label еще на этапе планирования беременности.

В настоящее время накоплен 30-летний опыт его применения. На сегодняшний день во многих странах активно изучается антенатальная терапия силденафилом таких состояний, как преэклампсия, преждевременные роды, маловодие, врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ), интранатальный дистресс плода (исследование Reducing the risk

of fetal distress with sildenafil study — снижение дистресса плода в родах) и ограничение внутриутробного развития (испытания STRIDER — Maternal sildenafil for severe fetal growth restriction) [1].

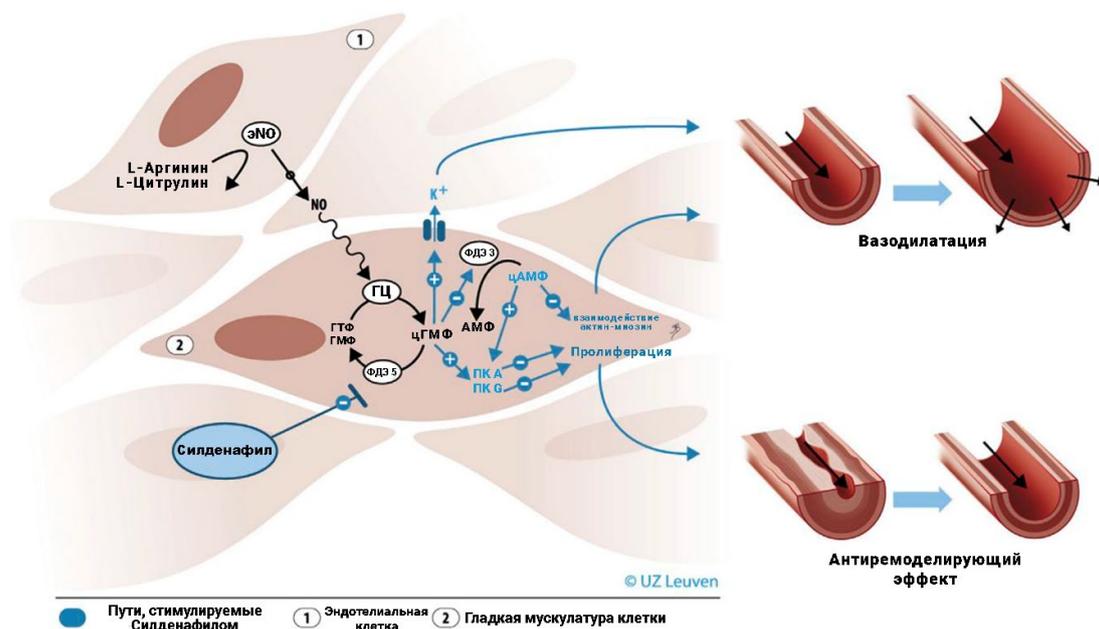
Более 130 исследований на животных *in vivo* и *ex vivo*, фармакологические и токсикокинетические исследования продемонстрировали безопасность силденафила. Доказано отсутствие тератогенного влияния, а также увеличения частоты врожденных аномалий у плода [2].

Механизм действия силденафила

Силденафил является селективным и мощным ингибитором фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5), которая специфически расщепляет циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Встречается в высоких концентрациях в легочных артериях и кавернозных телах. ФДЭ5 в течение внутриутробной жизни выступает в качестве ключевого регулятора легочного кровообращения [3]. Механизм действия силденафила на легочную сосудистую сеть изображен на рисунке [4].

Рисунок

Схематическое изображение механизма действия силденафила на сосудистую сеть легких. Примечание: АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГЦ — гуанилат циклаза, ПКА — цАМФ-зависимая протеинкиназа, ПК G — цГМФ-зависимая протеинкиназа, ФДЭ — фосфодиэстераза, цАМФ — циклический АМФ, цГМФ — циклический ГМФ, эНО — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота [4]



Помимо сосудорасширяющего эффекта, силденафил способствует легочному ангиогенезу и ингибирует ремоделирование легочных артерий [5].

Эти свойства делают силденафил потенциальным средством предотвращения сосудистых изменений, ведущих к стойкой легочной гипертензии у новорожденных с ВДГ.

Трансплацентарный перенос силденафила

С. Luong и соавт. (2011) были первыми, кто оценил эффективность трансплацентарного применения силденафила на крысиной нитрофеновой модели ВДГ [6]. При подкожном введении препарата в матку с 11,5 до 20,5 дня беременности силденафил увеличивал плотность легочных сосудов, уменьшал толщину стенки сосудов и гипертрофию правого желудочка, а также улучшал постнатальную релаксацию легочных артерий у плодов с ВДГ. Это наблюдение подтверждено на той же модели несколькими последующими исследованиями с разными дизайнами экспериментов [7–10].

В исследовании С.М. Burgos и соавт. в 2016 году сделали вывод, что введение силденафила беременной крысе с моделированной нитрофеном у плодов ВДГ приводит к улучшению морфологии легких и дыхательной функции после рождения. Силденафил также влиял на паренхиму легких. При рождении плодов с ВДГ, подвергшихся воздействию силденафила, плотность бронхиол была в норме. Функционально силденафил улучшал постнатальную механику легких. Однако развитие легких у плодов крыс отличается от развития легочной ткани у человека, поскольку их альвеоляризация происходит только после рождения [8].

В последующем были проведены исследования по изучению эффекта от антенатального применения силденафила на более крупной животной модели (кролике). Данная модель позволяет более детально оценить фетоматеринскую безопасность, поскольку плацентарный перенос препарата во второй половине беременности схож с человеческим [11]. На модели кроликов силденафил способствовал обратному развитию патологических изменений в периферических сосудах, улучшал разветвление сосудов и улучшал морфологию дыхательных путей у плодов кроликов при ВДГ. В перспективных исследованиях на крупных моделях животных при создании достаточной концентрации препарата можно было ожидать, что все эти изменения предотвратят развитие стойкой легочной гипертензии у новорожденного с ВДГ.

В исследовании С. Luong и др. [6] силденафил вводили подкожно самкам кролика в дозе 50 мг/кг/сут, и максимальная концентрация в крови фиксировалась через 6 часов после введения препарата. Непрямая терапия силденафилом вызывала заметное увеличение уровня цГМФ в легких у плодов с ВДГ и в группе контроля и значительное ослабление активной экспрессии специфической ФДЭ-5, которая является ингибитором цГМФ. Экспрессия

VEGF также увеличивалась при воздействии силденафила на плод.

У кроликов при дозе 10 мг/кг/сут терапевтические концентрации в плазме плода сохранялись в течение как минимум 22 ч/сут [12]. Целевой терапевтический интервал у плода составлял от 47 до 500 нг/мл, согласно предыдущим исследованиям легочной гипертензии.

Ранее показано, что пиковые концентрации, превышающие 500 нг/мл у людей, вызывают в 40% случаев нарушение зрения и в 25% сосудистые изменения у пациентов вне беременности [13]. Выбрано целевое значение 47 нг/мл, чтобы концентрация несвязанного силденафила приводила к 53% ингибированию активности ФДЭ5 [14]. Эта же целевая концентрация использовалась в испытании для одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии у детей [15].

Кинетика силденафила была сходной в кровотоке матери и ребенка с пиком концентрации препарата через 30 минут после его введения и выше максимальной целевой (500 нг/мл) в течение первого часа.

Проведено популяционное фармакокинетическое исследование для определения влияния беременности на фармакокинетику силденафила у кроликов, моделирование NONMEM (нелинейное моделирование смешанных эффектов). Беременность приводит к увеличению пиковой концентрации и 24-часовому воздействию силденафила. Связанные с беременностью изменения фармакокинетических профилей силденафила у кроликов демонстрируют, что экстраполяция от небеременных к беременным может быть неуместной или даже опасной и должна быть тщательно изучена в моделях на крупных лабораторных животных [16].

В 2021 году F.R. De Vie и соавт. провели эксперимент на беременных овцах для оценки физиологического влияния силденафила на плод. Беременные овцы (127–133 дня гестации) получали силденафил в различных дозах путем либо подкожной инъекции, либо внутривенной инфузии. Через определенные промежутки времени измеряли концентрацию силденафила у матери и плода и оценивали метаболический статус. Трансплацентарный перенос силденафила составил 2,9% (диапазон: 1,4–7,8%), что препятствует достижению целевых концентраций препарата для плода без токсического материнского уровня.

В/в инфузия силденафила вызывала немедленное временное дозозависимое снижение легочного сосудистого сопротивления (38–78%) и увеличивала как легочный кровоток (32–132%), так и ЧСС (13–49%) при ограниченной нелинейной дозе в зависимости от системного и легочного давления. Инфузия силденафила не влияла на газы крови плода и матери и давление в маточных артериях матери. Сделан вывод, что трансплацентарная передача силденафила у овец крайне низка. Тем не менее минимальные концентрации

силденафила у плода вызывают острую преходящую легочную вазодилатацию, хорошо переносимую плодом и овцematкой [17].

Исследование *ex vivo*: передача силденафила через плаценту человека

Безопасность силденафила во время беременности рассматривалась в двух систематических клинических обзорах. Оба исследования показали возникновение неблагоприятных реакций на лекарственное средство у матери в виде головных болей, приливов, нарушений зрения, головокружения, сердцебиения, артралгии, диспепсии и болей в эпигастриальной области [18–20]. Носовое кровотечение было единственным побочным эффектом, достоверно связанным с терапией силденафилом [19, 21].

Акушерские исходы зависели от основного исходного патологического состояния плода. Силденафил снижал риск оперативных родов при дистрессе плода во время родов и не ассоциировался с впервые возникшей преэклампсией, задержкой роста плода (ЗРП) или дородовым кровотечением [21].

Исходы пренатального применения силденафила для плода и новорожденного также зависели от основного заболевания, как подробно описано выше. Применение силденафила в пренатальном периоде связано с повышенным риском персистирующей легочной гипертензии только при ЗРП из-за результатов, полученных голландской группой исследователей (STRIDER) [21, 22]. Выполненный метаанализ не смог найти данных о повышении перинатальной или неонатальной смертности и заболеваемости у детей (изучалась частота респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего энтероколита, внутричерепного кровоизлияния и ретинопатии недоношенных), связанных с применением ингибиторов ФДЭ5 во время беременности [19].

Клинически важно определить, какую дозу силденафила необходимо ввести матери для получения терапевтического уровня препарата у плода. Эта информация в настоящее время отсутствует. F.M. Russo и соавт. оценили перенос силденафила через плаценту человека, используя модель перфузии плаценты *ex vivo* [23].

Двойная перфузия одной плацентарной дольки — проверенная экспериментальная модель для изучения плацентарного переноса веществ у человека и надежного прогнозирования воздействия на плод лекарств, вводимых матери [24]. Цитрат силденафила добавляли в кровотоки фетоплацентарной модели в двух различных концентрациях: максимально переносимой (МС, 500 нг/мл) и терапевтической (ТС, 50 нг/мл). Силденафил проникал через плаценту при обеих исходных материнских концентрациях. И материнский, и плодовой уровни силденафила достигали плато через 90–120 минут. Пик концентрации был в течение первого часа перфузии. Соотношение максимальной и терапевтической концентраций у плода

и матери значительно увеличивалось с течением времени к концу перфузии, это указывает на то, что силденафил проникает через плаценту с относительно высокой скоростью независимо от концентрации у матери. Таким образом, плацентарного переноса достаточно для достижения целевых уровней лекарств для плода в нетоксичных дозах для беременной.

Клинические ситуации, при которых показано применение силденафила

Силденафил одобрен Европейским медицинским агентством и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для использования при легочной гипертензии у взрослых [15]. Он также эффективен и хорошо переносится детьми с легочной гипертензией (рандомизированное клиническое исследование STARTS) [8]. Несколько сообщений о случаях длительного использования силденафила для лечения материнской легочной гипертензии продемонстрировали его эффективность без явных побочных эффектов у матери или плода [25–27].

Частота побочных эффектов у матери, таких как нарушение зрения, головная боль, покраснение лица, заложенность носа, диспепсия и тахикардия, от применения силденафила сопоставима с ранее опубликованными данными по его применению у пациенток вне беременности [28]. Препарат также использовался в серии наблюдений для лечения преэклампсии с ранним началом [29] и задержки внутриутробного развития плода [29, 30].

Силденафил повышает ЧСС матери, снижает АД и ригидность артерий при беременности, осложненной тяжелым синдромом задержки роста плода с ранним началом. Однако эти изменения незначительны и не оказывают краткосрочного или долгосрочного клинического воздействия на мать [28, 31].

В 2018 году F.M. Russo и соавт. на основании данных *ex vivo* и сведений об использовании силденафила во время беременности, полученных в ходе предыдущего опыта, начали клиническое исследование, основной целью которого было измерить трансплацентарный перенос силденафила плоду *in vivo* у женщин во втором и начале третьего триместра беременности. Данный временной интервал оптимален для начала медикаментозной терапии преэклампсии, синдрома ЗРП, ВДГ и для матери, и для плода. Это первое исследование, оценивающее трансплацентарное проникновение силденафила *in vivo* у людей.

В ходе эксперимента выявлено, что силденафил проникает через плаценту со скоростью, не зависящей от исходной материнской концентрации. Относительно высокая скорость переноса с соотношением концентраций у плода и матери от 0,93 до 0,97 в равновесном состоянии предполагает, что плацентарный перенос достаточен для достижения целевых уровней препарата у плода при нетоксичных дозах для матери.

Данные лимитированные сведения подтверждают относительную безопасность применения силденафила начиная со второй половины беременности [4].

Заключение

Большинство химических веществ, попадая в организм животных и человека, способны оказывать влияние на жизненно важные процессы и в ряде случаев приводить к развитию патологии. Во время беременности их повреждающее действие может вызывать гибель плода, а также отрицательно сказываться на процессе формирования и развития эмбриона, что впоследствии становится причиной возникновения врожденных аномалий развития. Следует тщательно оценивать риски приема лекарственного препарата, назначенного во время беременности, как для матери, так и для плода. Такие вещества должны быть исследованы на наличие эмбриотоксических и тератогенных свойств. Их оценка является обязательной частью изучения репродуктивной токсичности.

Использование экспериментальных моделей на животных позволяет не только изучить возможные молекулярные механизмы развития нарушений в организме беременной, но и оценить трансплацентарный перенос вводимых препаратов. Полученные данные будут взяты за основу в тестировании эффективности и безопасности новых фармакологических агентов, которые в дальнейшем могут быть использованы для внутриутробной коррекции различных форм патологии плода.

Применение силденафила во время беременности вызывает интерес у исследователей по всему миру. Опираясь на предварительные данные, можно предполагать, что серьезные побочные эффекты у беременных женщин, негативные воздействия на плод, увеличение частоты мертворождений, неонатальных смертей и врожденных аномалий, связанных с приемом силденафила, не наблюдались [2, 19–21]. Однако необходимы дополнительные фундаментальные исследования, в том числе с использованием экспериментальных моделей на животных, чтобы окончательно оценить способность силденафила преодолевать трансплацентарный барьер, а также возможность и эффективность его применения.

Литература

1. De Bie F.R., Russo F.M., Van Brantegem P., Coons B.E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in fetal lambs on extracorporeal support. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 143: 112161. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112161
2. Paauw N.D., Terstappen F., Ganzevoort W., Joles J.A. et al. Sildenafil during pregnancy: a preclinical meta-analysis on fetal growth and maternal blood pressure. *Hypertension.* 2017; 70(5): 998–1006. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09690
3. Vijfhuizen S., Schaible T., Kraemer U., Cohen-Overbeek T.E. et al. Management of pulmonary hypertension in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2012; 22(5): 374–83. DOI: 10.1055/s-0032-1329531
4. Russo F.M., De Coppi P., Allegaert K., Toelen J. et al. Current and future antenatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(6): 383–90. DOI: 10.1016/j.siny.2017.11.002
5. Barnett C.F., Machado R.F. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2006; 2(4): 411–22. DOI: 10.2147/vhrm.2006.2.4.411
6. Luong C., Rey-Perra J., Vadivel A., Gilmour G. et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Circulation.* 2011; 123(19): 2120–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845909
7. Yamamoto Y., Thebaud B., Vadivel A., Eaton F. et al. Doppler parameters of fetal lung hypoplasia and impact of sildenafil. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211(3): 263.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.013
8. Burgos C.M., Pearson E.G., Davey M., Riley J. et al. Improved pulmonary function in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia following prenatal maternal dexamethasone and/or sildenafil. *Pediatr. Res.* 2016; 80(4): 577–85. DOI: 10.1038/pr.2016.127
9. Mous D.S., Kool H.M., Burgisser P.E., Buscop-van Kempen M.J. et al. Treatment of rat congenital diaphragmatic hernia with sildenafil and NS-304, selexipag's active compound, at the pseudoglandular stage improves lung vasculature. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018; 315(2): L276–85. DOI: 10.1152/ajplung.00392.2017
10. Mous D.S., Kool H.M., Buscop-van Kempen M.J., Koning A.H. et al. Clinically relevant timing of antenatal sildenafil treatment reduces pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(4): L734–42. DOI: 10.1152/ajplung.00180.2016
11. McArdle A.M., Denton K.M., Maduwegedera D., Moritz K. et al. Ontogeny of placental structural development and expression of the renin-angiotensin system and 11P-HSD2 genes in the rabbit. *Placenta.* 2009; 30(7): 590–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.04.006
12. Russo F.M., Toelen J., Eastwood M.P., Jimenez J. et al. Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax.* 2016; 71(6): 517–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207949
13. Goldenberg M.M. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of male erectile dysfunction. *Clin. Ther.* 1998; 20(6): 1033–48. DOI: 10.1016/s0149-2918(98)80103-3
14. Ballard S.A., Gingell C.J., Tang K., Turner L.A. et al. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J. Urol.* 1998; 159(6): 2164–71.
15. Barst R.J., Ivy D.D., Gaitan G., Szatmari A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012; 125(2): 324–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667
16. Russo F.M., Mian P., Krekels E.H., Van Calsteren K. et al. Pregnancy affects the pharmacokinetics of sildenafil and its metabolite in the rabbit. *Xenobiotica.* 2019; 49(1): 98–105. DOI: 10.1080/00498254.2017.1422217
17. De Bie F.R., Sharma D., Lannoy D., Allegaert K. et al. Transplacental transfer and fetal pharmacodynamics of

- sildenafil in the pregnant sheep model. *Fetal Diagn. Ther.* 2021; 48(6): 411–20. DOI: 10.1159/000515435
18. Pels A., Kenny L.C., Alfirevic Z., Baker P.N. et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17(1): 440. DOI: 10.1186/s12884-017-1594-z
 19. De Bie F.R., Basurto D., Kumar S., Deprest J. et al. Sildenafil during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy: trials and tribulations. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19(18): 11207. DOI: 10.3390/ijerph191811207
 20. Aboelroose A.A., Ibrahim Z.M., Madny E.H., Elmazzahy A.M. et al. A randomized clinical trial of sildenafil plus clomiphene citrate to improve the success rate of ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2020; 150(1): 72–6. DOI: 10.1002/ijgo.13159
 21. Turner J.M., Russo F.M., Deprest J., Mol B.W. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors in pregnancy: systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal safety and clinical outcomes. *BJOG.* 2022; 129(11): 1817–31. DOI: 10.1111/1471-0528.17163
 22. Pels A., Derks J., Elvan-Taspinar A., van Drongelen J. et al. Maternal sildenafil vs placebo in pregnant women with severe early-onset fetal growth restriction: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(6): e205323. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5323
 23. Russo F.M., Conings S., Allegaert K., Van Mieghem T. et al. Sildenafil crosses the placenta at therapeutic levels in a dually perfused human cotyledon model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(6): 619.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.041
 24. Hutson J.R., Garcia-Bournissen F., Davis A., Koren G. The human placental perfusion model: a systematic review and development of a model to predict in vivo transfer of therapeutic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 90(1): 67–76. DOI: 10.1038/clpt.2011.66
 25. Lacassie H.J., Germain A.M., Valdés G., Fernández M.S. et al. Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103 (5 Pt 2): 1118–20. DOI: 10.1097/01.AOG.0000125148.82698.65
 26. Streit M., Speich R., Fischler M., Ulrich S. Successful pregnancy in pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2009; 3: 7255. DOI: 10.4076/1752-1947-3-7255
 27. Molelekwa V., Akhter P., McKenna P., Bowen M. et al. Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy — management with bosentan and sildenafil. *Ir. Med. J.* 2005; 98(3): 87–8.
 28. Dunn L., Greer R., Flenady V., Kumar S. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn. Ther.* 2017; 41(2): 81–8. DOI: 10.1159/000453062
 29. Samangaya R.A., Mires G., Shennan A., Skillern L. et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled study of the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil for the treatment of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2009; 28(4): 369–82. DOI: 10.3109/10641950802601278
 30. Von Dadelszen P., Dwinnell S., Magee L.A., Carleton B.C. et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG.* 2011; 118(5): 624–8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02879.x
 31. Khalil A., Sharp A., Cornforth C., Jackson R. et al. Effect of sildenafil on maternal hemodynamics in pregnancies complicated by severe early-onset fetal growth restriction: planned subgroup analysis from a multicenter randomized placebo-controlled double-blind trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(2): 198–209. DOI: 10.1002/uog.20851 ■