

Фармакологический профиль антагониста $\alpha 1A$ -адренорецепторов силодозина

Pharmacological profile of alpha-1 adrenergic receptors antagonist – silodosin

Martin C. Michel

Alpha-1 adrenergic receptors antagonists (alpha-blockers) are the most effective drugs for the treatment of patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia

This article provides an overview of the pharmacological profile of a new alpha-1 adrenergic receptors antagonists – silodosin, especially – for the safety and portability profiles.

Silodosin, formerly known as KMD-3213, is a novel alpha-blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. It has unprecedented selectivity for $\alpha 1A$ -adrenoceptors, as compared to both $\alpha 1B$ - and $\alpha 1D$ -adrenoceptors, exceeding selectivity of all currently used α -blockers. Such selectivity has been shown in vitro with cloned receptor subtypes as well as in a range of isolated human and animal tissues. It translates into in vivo functional uroselectivity in multiple animal species with efficacy against voiding dysfunction combined with a low degree of cardiovascular effects in both animals and patients.

Among the side effects were ejaculation disorders, but the clinical importance of this phenomenon remains unknown, since patients who have ejaculation disorders during treatment, do not want to stop treatment. Silodosin have a good pharmacokinetic profile – maximal therapeutic plasma concentration is achieved after 2-6 hours, and the half-life is 13 hours.

These properties make silodosin a clinically promising new agent.

Martin C. Michel

Отделение фармакологии и фармакотерапии, Академический медицинский центр, Амстердамский университет, Нидерланды

Антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов (α -адреноблокаторы) являются одними из самых эффективных препаратов для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ; СНМП/ДГПЖ). На основании анализа исходов лечения эти лекарственные средства были признаны препаратами выбора для терапии ДГПЖ Американской урологической ассоциацией [1]. Многие непрямые сравнения между плацебо-контролируемыми исследованиями, так же, как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали одинаковую селективность альфа-адреноблокаторов при использовании адекватных дозировок [2]. С другой стороны, различные α -адреноблокаторы отличаются по переносимости. $\alpha 1A$ -селективный альфа-адреноблокатор тамсулозин пациенты переносят лучше, чем другие альфа-адреноблокаторы без подтиповой селективности, например, доксазозин или terazозин [3], особенно это важно в отношении нежелательных явлений в отношении сердечно-сосудистой системы [4]. Силодозин, который ранее называли KMD-3213, является новейшим α -адреноблокатором для лечения СНМП/ДГПЖ с уникальной селективностью к $\alpha 1A$ -

адренорецепторам. В данной статье представлен обзор фармакологического профиля силодозина, особенно подробно – в отношении безопасности и переносимости.

СЕЛЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ $\alpha 1A$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Сокращение предстательной железы, которое вносит важный вклад в развитие СНМП/ДГПЖ, опосредовано практически полностью $\alpha 1A$ -адренорецепторами [5]. Поэтому селективная блокада этого подтипа рецепторов может способствовать эффективному лечению СНМП/ДГПЖ. Все три типа $\alpha 1$ -адренорецепторов в значительной степени способствуют вазоконстрикции [6], функциональная роль $\alpha 1B$ -адренорецепторов увеличивается с возрастом [7]. Поэтому при наличии селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, препарат будет вызывать меньше нежелательных сердечно-сосудистых явлений по сравнению с неселективным препаратом.

По сравнению с α -адреноблокаторами из семейства квиназолина: альфузозином, доксазозином, празозином и terazозином, у которых отсутствует селективность в отношении подтипов $\alpha 1$ -адренорецепторов, тамсулозин обладает умеренной селективностью (примерно в 10-15 раз выше) в отношении

α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B -адренорецепторами с промежуточным сродством к α_1D -адренорецепторам [8] (рисунок 1). Наряду с этим многочисленные исследования на клонированных рецепторах человека в отношении различных подтипов α -адренорецепторов показали высокую селективность силодозина в отношении α_1A -подтипа, что подтверждено двумя независимыми лабораториями [9-12].

Таким образом, силодозин не только имеет значительно более высокую селективность в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B -адренорецепторами (> 100 раз), но обладает селективностью и в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1D -адренорецепторами (примерно в 50 раз) (рисунок 1). Селективность в отношении α_1A -адренорецепторов по сравнению с α_1B - и α_1D -адренорецепторами подтверждена исследованиями радиолигандного связывания на различных образцах тканей млекопитающих, включая ткань предстательной железы (ПЖ) человека [9-17]. Соответственно, радиомеченый силодозин стал стандартным инструментом для селективной маркировки α_1A -адренорецепторов в тканях [15, 18-20]. При внутривенном введении крысам силодозина, меченого тритием, отмечалось долговременное специфическое связывание препарата с α_1A -рецепторами в тканях ПЖ, в то время как связывание с α_1B/D содержащими тканями, такими как аорта, селезенка и печень, было отмечено в значительно меньшей степени по сравнению с меченым тритием празозином. Таким образом, биохимически была подтверждена α_1A -селективность силодозина *in vivo* [18, 21]. Кроме того, очень малое количество силодозина было обнаружено в головном мозге, что свидетельствует о его слабой спо-

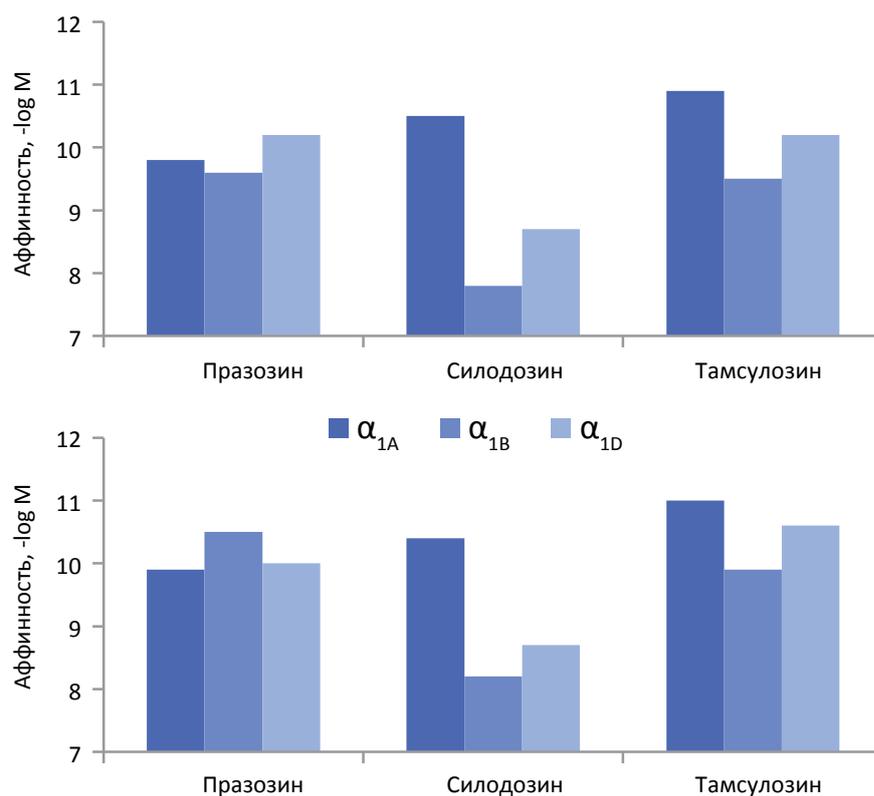


Рисунок 1. Сродство празозина, силодозина и тамсулозина к клонированным подтипам α_1 -адренорецепторов по отчетам двух независимых лабораторий. Самый высокий столбик отображает самую высокую аффинность по логарифмической шкале. Отражена разница в сродстве α -блокаторов к различным подтипам адренорецепторов. С изменениями из Shibata et al. [9] и Tatemichi et al. [12]

собности преодолевать гематоэнцефалический барьер, и, следовательно, низком риске развития нежелательных явлений центрального генеза.

Альфа1-адренорецепторы в некоторых тканях имеют удивительно низкое сродство к празозину и другим α -адреноблокаторам квинолинового семейства, и это связывают с наличием α_{1L} -рецепторов. В последних работах показано, что α_{1L} -рецепторы не являются отдельным видом рецепторов, а представляют собой фенотип α_1A -адренорецепторов. Фенотип α_{1L} опосредует сокращение предстательной железы у кроликов, и в меньшей степени у человека [5]. Важно, что силодозин имеет одинаково высокую аффинность к α_1A -адренорецепторам классического типа, и к фенотипу α_{1L} [10, 17, 19, 20].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Исходя из умеренной подтиповой селективности тамсулозина, возникли вопросы относительно возможностей высокоселективной блокады α_1A -адренорецепторов для лечения симптомов нарушения опорожнения мочевого пузыря. Силодозин улучшал скорость потока мочи у крыс с индуцированной гормонами или обструктивной ДГПЖ [31, 32] и симптомы в клинических исследованиях [33]. Силодозин действует не только на уровне гладкой мускулатуры ПЖ, но и на уровне афферентных нервов мочевого пузыря, что позволяет целенаправленно воздействовать на гиперактивность мочевого пузыря и симптомы накопления [34].

Для определения функциональной уроселективности были проведены дополнительные ис-

следования силодозина *in vivo*. В исследовании на уретроанестезированных крысах, эффекты силодозина и других α -адреноблокаторов сравнивали в отношении ингибирования, вызванного фенилэфрином, подъема интрауретрального давления и снижения артериального давления [35]. На этих моделях силодозин демонстрировал функциональную уроселективность, которая превосходила другие α -адреноблокаторы, включая тамсулозин. Большая функциональная уроселективность силодозина была продемонстрирована в ходе исследований на анестезированных [24, 36] или децеребрированных собаках [37]. В другом исследовании на животных выяснено, что силодозин не оказывал влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, данные электрокардиограммы, пока не были назначены дозы, многократно превышающие терапевтические [38]. Во всех этих исследованиях функциональная уроселективность силодозина была меньше, чем ожидали на основании селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, но все равно она была выше, чем у других препаратов сравнения, включая тамсулозин. Силодозин реже вызывал ортостатическую гипотензию у анестезированных мышей по сравнению с празозином или тамсулозином [39].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Возможным нежелательным явлением приема α -адреноблокаторов является нарушение эякуляции, которое часто называют ретроградной эякуляцией. Было показано, что чаще наблюдается анэякуляция, а не ретроградная эякуляция [40, 41]. Это нежелательное явление при использовании тамсулозина отмечали чаще [40]. Данное нежелательное явление

связали с наличием селективности в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов. Нарушение эякуляции часто наблюдали при использовании силодозина [33, 42], но клиническая важность этого явления остается не выясненной, т.к. пациенты, у которых отмечают нарушения эякуляции во время лечения тамсулозином или силодозином, в подавляющем большинстве не желают прекращать лечение, что подтверждает приоритет облегчения симптоматики для пациентов [43, 44].

Редким, но возможным нежелательным явлением, связанным с α -адреноблокаторами, является интраоперационный синдром «дряблой» радужки, который определяется только во время хирургического лечения катаракты [45]. Это нежелательное явление чаще наблюдают при лечении тамсулозином, но не до конца выяснено, есть ли связь этого феномена с селективностью к $\alpha 1A$ -адренорецепторам [13]. В настоящий момент в Европе не было отмечено интраоперационного синдрома дряблой радужки после приема силодозина, хотя в Японии было зарегистрировано несколько случаев. В экспериментальном исследовании на кроликах показано, что отношение между дозами, которые влияют на функцию зрачка, и дозами, действующими на уретральную функцию (параметр для определения лечебного эффекта на СНМП/ЖППЖ) у силодозина такое же, как и у других α -адреноблокаторов [46].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Исследования, проведенные с альфузозином (неселективен в отношении подтипов α -адренорецепторов) и тамсулозином (умеренная $\alpha 1A$ -селективность), продемонстрировали, что наряду с подтиповой селективностью такие факто-

ры, как выборочное накопление в урогенитальных тканях и плавный фармакокинетический профиль, играют большую роль в переносимости α -адреноблокаторов [47]. В исследованиях внутривенного введения меченого тритием силодозина крысам препарат на долгое время задерживался в семявыносящих протоках и ПЖ по сравнению с аортой, селезенкой, сердцем, легкими, почками или плазмой крови [18, 48]. Следует отметить, что ингибирование подъема интрауретрального давления, вызванного фенилэфрином, коррелировало со связыванием в ПЖ силодозина [49]. Следовательно, силодозин селективно распределяется в урогенитальных тканях, как и альфузозин и тамсулозин. Благодаря плавному фармакокинетическому профилю у существующих форм выпуска силодозина максимальная терапевтическая концентрация в плазме крови достигается через 2-6 ч., что превышает таковую у тамсулозина. При этом период полувыведения составляет 13 ч. [50, 51].

ВЫВОДЫ

Силодозин является новым α -адреноблокатором для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ. Он обладает уникальной селективностью в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, доказанной в биохимических и функциональных исследованиях *in vitro*, и превосходной функциональной уроселективностью, что было показано на крысах и собаках *in vivo*. Кроме того, силодозин дольше задерживается в ПЖ по сравнению с другими тканями и плазмой крови; эта задержка тоже способствует уроселективности. В результате этих особенностей воздействие силодозина на сердечно-сосудистую систему минимально. ■

Ключевые слова: антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов, фармакология, селективность, симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Keywords: $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, pharmacology, selectivity, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia.

УРОРЕК®

Силодозин 4 мг; 8 мг

Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА
в матче против ДГПЖ

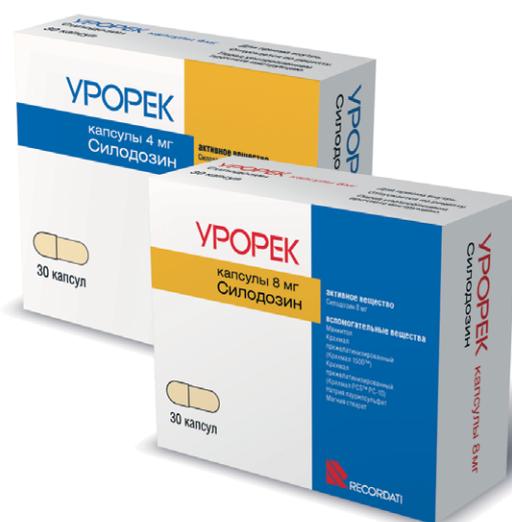
УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ^{1,2,3}
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, никтурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином⁴
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ^{4,5}

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: 59-513
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва,
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747
Тел./факс: + 7 495 258 20 06, www.rusfic.ru

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



Регистрационный номер: ЛСР-005971/01-250610

 **RECORDATI**

ЛИТЕРАТУРА

- Roehrborn C.G., Mc Connel J., Barry M.J. et al. Guideline on the Management of Benign Prostatic Hypertrophy. AUA website: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/preface_toc.pdf.
- Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on α 1-adrenoceptor antagonists // *BJU Int.* 2005. Vol. 95, Suppl 4. P. 29-36.
- van Dijk M.M., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Tamsulosin – modified-release and oral-controlled absorption system formulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Therapy.* 2006. Vol. 3. P. 237–246.
- Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Int J Clin Pract.* 2008. Vol. 62. P. 1547-1559.
- Michel M.C., Vrydag W. α 1- α 2- and β -Adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // *Br J Pharmacol.* 2006. Vol. 147. P. 88-119.
- Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update // *Pharmacol Rev.* 2001. Vol. 53. P. 319-356.
- Rudner X.L., Berkowitz D.E., Booth J.V., Funk B.L., Cozart K.L., D'Amico E.B., El-Moalem H., Page S.O., Richardson C.D., Winters B., Marucci L., Schwinn D.A.I. Subtype specific c regulation of human vascular α 1-adrenergic receptors by vessel bed and age // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2236-2243.
- Michel M.C., Kenny B.A., Schwinn D.A. Classification of α 1-adrenoceptor subtypes // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1995. Vol. 352. P. 1-10.
- Shibata K., Foglar R., Horie K., Obika K., Sakamoto A., Ogawa S., Tsujimoto G. KMD-3213, a novel, potent, α 1A-adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human α 1-adrenoceptors and native tissues // *Mol Pharmacol.* 1995. Vol. 48, № 2. P. 250-258.
- Murata S., Taniguchi T., Muramatsu I. Pharmacological analysis of the novel, selective α 1-adrenoceptor antagonist, KMD-3213, and its suitability as a tritiated radioligand // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 19-26.
- Piao H., Taniguchi T., Nakamura S. et al. Cloning of rabbit α 1B-adrenoceptor and pharmacological comparison of α 1A-, α 1B- and α 1D-adrenoceptors in the rabbit // *Eur J Pharmacol.* 2000. Vol. 396. P. 9-17.
- Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. α 1-Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. P. 209-216.
- Nakamura S., Taniguchi T., Suzuki F., Akagi Y., Muramatsu I. Evaluation of α 1-adrenoceptors in the rabbit iris: pharmacological characterization and expression of mRNA // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 1367-1374.
- Ohmi K., Shinoura H., Nakayama Y., Goda N., Tsujimoto G. Characterization of α 1-adrenoceptors expressed in a novel vascular smooth muscle cell line cloned from p53 knockout mice, P53LMAC01 (AC01) cells // *Br J Pharmacol.* 1999. Vol. 127. P. 756-762.
- Murata S., Taniguchi T., Takahashi M., Okada K., Akiyama K., Muramatsu I. Tissue selectivity of KMD-3213, an α 1-adrenoceptor antagonist, in human prostate and vasculature // *J Urol.* 2000. Vol. 164. P. 578-583.
- Tanaka T., Zhang L., Suzuki F., Muramatsu I. Alpha-1 adrenoceptors: evaluation of receptor subtype-binding kinetics in intact arterial tissues and comparison with membrane binding // *Br J Pharmacol.* 2004. Vol. 141. P. 468-476.
- Morishima S., Tanaka T., Yamamoto H., Suzuki F., Akino H., Yokoyama O., Muramatsu I. Identification of α 1L- and α 1A-adrenoceptors in human prostate by tissue segment binding // *J Urol.* 2007. Vol. 177. P. 377-381.
- Yamada S., Okura T., Kimura R. In vivo demonstration of α 1A-adrenoceptor subtype selectivity of KMD-3213 in rat tissues // *J Pharmacol Exp Ther.* 2001. Vol. 296. P. 160-167.
- Morishima S., Suzuki F., Yoshiki H.G. et al. Identification of the α 1L-adrenoceptor in rat cerebral cortex and possible relationship between α 1L- and α 1A-adrenoceptors // *Br J Pharmacol.* 2008. Vol. 153. P. 1485-1494.
- Morishima S., Suzuki F., Nishimune A., Yoshiki H., Akino H., Yokoyama O., Muramatsu I. Visualization and tissue distribution of α 1L-adrenoceptor in human prostate by the fluorescently labeled ligand Alexa-488-silodosin // *J Urol.* 2010. Vol. 183. P. 812-819.
- Yamada S., Ohkura T., Kimura R., Kawabe K. In vivo receptor binding of novel α 1-adrenoceptor antagonists for treatment of benign prostatic hyperplasia // *Life Sci.* 1998. Vol. 62. P. 1585-1589.
- Suzuki F., Taniguchi T., Takauji R., Murata S., Muramatsu I. Splice isoforms of α 1A-adrenoceptor in rabbit // *Br J Pharmacol.* 2000. Vol. 129. P. 1569-1576.
- Yamagishi R., Akiyama K., Nakamura S., Hora M., Masuda N., Matsuzawa A., Murata S., Ujiiie A., Kurashina Y., Iizuka K., Kitazawa M., Amagishi R., Akiyama K., Nakamura S. Effect of KMD-3213, an α 1A-adrenoceptor-selective antagonist, on the contractions of rabbit prostate and rabbit and rat aorta // *Eur J Pharmacol.* 1996. Vol. 315. P. 73-79.
- Tatemichi S., Tomiyama Y., Maruyama I., Kobayashi S., Kobayashi K., Maezawa A., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD-3213), a novel drug for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia // *Neurourol Urodyn.* 2006. Vol. 25. P. 792-799.
- Moriyama N., Nasu K., Takeuchi T., Akiyama K., Murata S., Nishimatsu H., Yano J., Tsujimoto G., Kawabe K. Quantification and distribution of α 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human vas deferens: comparison with those of epididymal and pelvic portions // *Br J Pharmacol.* 1997. Vol. 122. P. 1009-1014.
- Moriyama N., Akiyama K., Murata S., Taniguchi J., Ishida N., Yamazaki S., Kawabe K. KMD-3213, a novel α 1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional α 1-adrenoceptor in human prostate // *Eur J Pharmacol.* 1997. Vol. 331. P. 39-42.
- Autelitano D.J., Woodcock E.A. Selective activation of α 1A-adrenergic receptors in neonatal cardiac myocytes is sufficient to cause hypertrophy and differential regulation of α 1-adrenergic receptor subtype mRNAs // *J Mol Cell Cardiol.* 1998. Vol. 30. P. 1515-1523.
- Zhu J., Taniguchi T., Takauji R., Suzuki F., Tanaka T., Muramatsu I. Inverse agonism and neutral antagonism at a constitutively active α 1A adrenoceptor // *Br J Pharmacol.* 2000. Vol. 131. P. 5460-552.
- Hein P., Goepel M., Cotecchia S., Michel M.C. A quantitative analysis of antagonism and inverse agonism at wild-type and constitutively active hamster α 1B-adrenoceptors // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001. Vol. 363. P. 34-39.
- Zhang L., Taniguchi T., Tanaka T., Shinozuka K., Kunitomo M., Nishiyama M., Kamata K., Muramatsu I. Alpha-1 adrenoceptor upregulation induced by prazosin but not KMD-3213 or reserpine in rats // *Br J Pharmacol.* 2002. Vol. 135. P. 1757-1764.
- Tatemichi S., Akiyama K., Kobayashi M., Yamazaki Y., Yokoyama O., Urano T. A selective α 1A-adrenoceptor antagonist inhibits detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia // *J Urol.* 2006. Vol. 176. P. 1236-1241.
- Yazaki Y., Aikawa K., Ogawa S. et al. A selective α 1A-adrenoceptor antagonist improves detrusor overactivity secondary to bladder outlet obstruction through the inhibition of the afferent activation in the rat. // *Neurourol Urodyn.* 2008. Vol. 27. P. 610-611.
- Marks L.S., Gittelman M.C., Hill L.A., Volinn W., Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies // *J Urol.* 2009. Vol. 181. P. 2634-2640.
- Yokoyama O., Ito H., Aoki Y., Oyama N., Miwa Y., Akino H. Selective α 1A-blocker improves bladder storage function in rats via suppression of C-fiber afferent activity // *World J Urol.* In press. DOI 10.1007/s00345-009r-r0481-2.
- Akiyama K., Hora M., Tatemichi S., Masuda N., Nakamura S., Yamagishi R., Kitazawa M. KMD-3213, a uroselective and longacting α 1A-adrenoceptor antagonist, tested in a novel rat model // *J Pharmacol. Exp Ther.* 1999. Vol. 291. P. 81-91.
- Tomiyama Y., Tatemichi S., Tadachi M., Kobayashi S., Hayashi M., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N. Effect of silodosin on intraurethral pressure increase induced by hypogastric nerve stimulation in dogs with benign prostatic hyperplasia // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. P. 225-230.
- Akiyama K., Noto H., Nishizawa O., Sugaya K., Yamagishi R., Kitazawa M., Tsuchida S. Effect of KMD-3213, an α 1A-adrenoceptor antagonist, on the prostatic urethral pressure and blood pressure in male decerebrate dogs // *Int J Urol.* 2001. Vol. 8. P. 177-183.
- Tatemichi S., Kiguchi S., Kobayashi M., Yamazaki Y., Shibata N., Urano T. Cardiovascular effects of the selective α 1A-adrenoceptor antagonist silodosin (KMD-3213), a drug for the treatment of voiding dysfunction // *Arzneimittelforschung.* 2006. Vol. 56. P. 682-687.
- Akiyama K., Hora M., Yamagishi R., Kitazawa M. Effects of KMD-3213, a uroselective α 1A-adrenoceptor antagonist, on the tilt-induced blood pressure response in normotensive rats // *Jpn J Pharmacol.* 2002. Vol. 90. P. 131-137.
- van Dijk M.M., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on male sexual function // *Drugs.* 2006. Vol. 66. P. 287-301.
- Nagai A., Hara R., Yokoyama T., Jo Y., Fujii T., Miyaji Y. Ejaculatory dysfunction caused by the new α 1-blocker silodosin: a preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. // *Int J Urol.* 2008. Vol. 15. P. 915-918.
- Kawabe K., Yoshida M., Homma Y. Silodosin, a new α 1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: a results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. // *BJU Int.* 2006. Vol. 98. P. 1019-1024.
- Speakman M.J., Sniijder R.J., Anthonijs G., Doyle C.A. Patients on tamsulosin experiencing abnormal ejaculation choose to remain longer in clinical trials and have slightly better improvement in symptom score than other patients. Abstract. // *J Urol.* 2003. Vol. 169. P. 334.
- Roehrborn C.G., Lepor H., Kaplan S.A. Retrograde ejaculation induced by silodosin is the result of relaxation of smooth musculature in the male urogenital tracts and is associated with greater urodynamic and symptomatic improvements in men LUTS secondary to BPH. Abstract // *J Urol.* 2009. Vol. 181, Suppl. P. 694.
- Chang D.F., Campbell J.R. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin // *J Cataract Refract Surg.* 2005. Vol. 31. P. 664-673.
- Watanabe M., Ohtake A., Yuyama H, et al. Effects of α 1-adrenoceptor antagonists on pupil diameter and intraurethral pressure in rabbits. // *Jpn Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 34. P. 653-661.
- Michel M.C. The forefront of novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: α -blockers in the treatment of male voiding dysfunction—how do they work and why do they differ in tolerability? // *J Pharmacol Sci.* 2010. Vol. 112. P. 151-157.
- Okura T., Yamada S., Abe Y., Kimura R. Selective and sustained occupancy of prostatic α 1-adrenoceptors by oral administration of KMD-3213 and its plasma concentration in rats // *J Pharm Pharmacol.* 2002. Vol. 54. P. 975-982.
- Akiyama K., Tatemichi S., Katayama S., Nakajima M., Oki T., Okura T., Yamada S., Kimura R. Relationship between prostatic α 1-adrenoceptor binding and reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats // *Pharmacology.* 2002. Vol. 64. P. 140-147.
- Franco-Salinas G., de la Rosette J.J.M.C.H., Michel M.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified release and oral-controlled absorption system formulations // *Clin Pharmacokin.* 2010. Vol. 49. P. 177-188.
- Shimizu T., Miyashita I., Matsubara Y., Ikeda M., Yamaguchi M. Pharmacokinetic profile of silodosin in clinical practice // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 26. P. 257-263.



ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

105425 г. Москва,
ул. 3-я Парковая, д. 51, корп. 4



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

УРОЛОГИЯ

ECUro.ru

Текущий номер

Архив

Редакционная коллегия

Редакционный совет

Издательский дом

Контактная информация

Информация для авторов

Для рекламодателей

Подписаться на журнал

Имя пользователя

Пароль

Вход в систему

www.ecuro.ru
официальный сайт журнала

«Экспериментальная
и клиническая урология»

