



Фармакологические аспекты терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы адrenoблокаторами

А.С. Духанин

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Духанин, das03@rambler.ru

Систематизированы сведения о фармакологической, функциональной и клинической уроселективности альфа-1-адrenoблокаторов. Разбираются вопросы практической оценки нежелательного лекарственного взаимодействия. Подробно обсуждаются сравнительные данные исследований фармацевтической и фармакодинамической эквивалентности референтного и воспроизведенных препаратов тамсулозина.

Ключевые слова: адренорецепторы, уроселективность, эквивалентность, рациональная фармакотерапия

Уроселективность, эффективность и безопасность альфа-1-адrenoблокаторов

Альфа-1-адrenoблокаторы (альфа-1-АБ) относятся к препаратам первого выбора консервативного лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), сопровождающейся симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). За более чем 20 лет были проведены многочисленные международные и отечественные рандомизированные многоцентровые клинические исследования, которые доказали эффективность и безопасность этой группы препаратов [1]. Альфа-АБ воздействуют на альфа-адренорецепторы (альфа-АР) и тем самым уменьшают выраженность симптомов динамической обструкции, лежащих в основе жалоб пациентов с ДГПЖ.

Уроселективность альфа-1-АБ основана на неравномерном распределении альфа-1-АР в орга-

низме человека и их свойстве избирательно связываться и блокировать альфа-1А-АР (табл. 1) [2]. Максимальная плотность альфа-1А-АР характерна для стромы простаты, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры (рис. 1) [2]. В гладкой мускулатуре артериальных сосудов, прежде всего крупного диаметра, преобладают альфа-1В-АР. С возрастом плотность альфа-1В-АР в сосудах увеличивается в два раза [3], что в еще большей степени затрудняет задачу рациональной фармакотерапии СНМП с примене-

нием неселективных альфа-1-АБ. Альфа-1D-АР расположены в мочевом пузыре и уретре.

С учетом многогранности термина «уроселективность», Д.Ю. Пушкарь и П.И. Раснер предложили выделять фармакологическую, функциональную и клиническую уроселективность [4].

- ✓ Фармакологическая уроселективность – аффинность к альфа-1-АР или какому-нибудь из их подтипов.
- ✓ Функциональная уроселективность – способность вызывать релаксацию уретры с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему.
- ✓ Клиническая уроселективность – показатель, характеризующий влияние препаратов на инфравезикальную обструкцию и симптомы нижних мочевых путей при минимальном количестве побочных эффектов. Клиническая уроселективность – самый важный критерий, определяющий соотношение выгоды и риска использования препарата.

Таблица 1. Рецепторный профиль альфа-1-АБ

Препарат	Селективность к альфа-1-АР
Доксазозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Теразозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Алфузозин	Альфа-1А = альфа-1D = альфа-1В
Тамсулозин	Альфа-1А = альфа-1D > альфа-1В
Силодозин	Альфа-1А > альфа-1D > альфа-1В



Использование неселективных альфа-1-АБ, таких как доксазолин и теразозин, требует подбора дозы, длительного титрования, чтобы достичь функциональной уроселективности: расслабления мышечных волокон простаты, уретры и мочевого пузыря и минимизации нежелательного побочного действия на сердечно-сосудистую систему.

Оценке безопасности применения альфа-1-АБ был посвящен метаанализ 2008 г., в основу которого легли данные 29 рандомизированных клинических исследований [5]. Установлено, что теразозин, доксазолин и алфузозин статистически значимо повышают риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,66–3,71 раза по сравнению с плацебо. В группе пациентов, получавших тамсулозин, статистически значимого повышения риска развития сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было. Таким образом, риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании неселективного альфа-1-АБ (даже в случае тщательного подбора целевой дозы) значительно выше, чем при применении тамсулозина. В опубликованном в 2014 г. метаанализе эти выводы получили подтверждение, хотя были отмечены и новые тенденции (рис. 2). Алфузозин, который относится к группе неселективных альфа-1-АБ, показал сходный с тамсулозином профиль безопасности [6]. Почему? В данный метаанализ были включены исследования, где алфузозин принимался два (по 5 мг) или три (по 2,5 мг) раза в сутки. Разделение суточной дозы на несколько приемов позволило снизить колебания плазменных концентраций лекарственного вещества и повысить переносимость терапии [6]. Однако очевидно, что такой режим приема характеризуется недостаточной приверженностью лечению.

Первым селективным альфа-1-АБ, вошедшим в клиническую практику в 1996 г., стал тамсулозин. Большая доказательная база и высокий уровень клинических

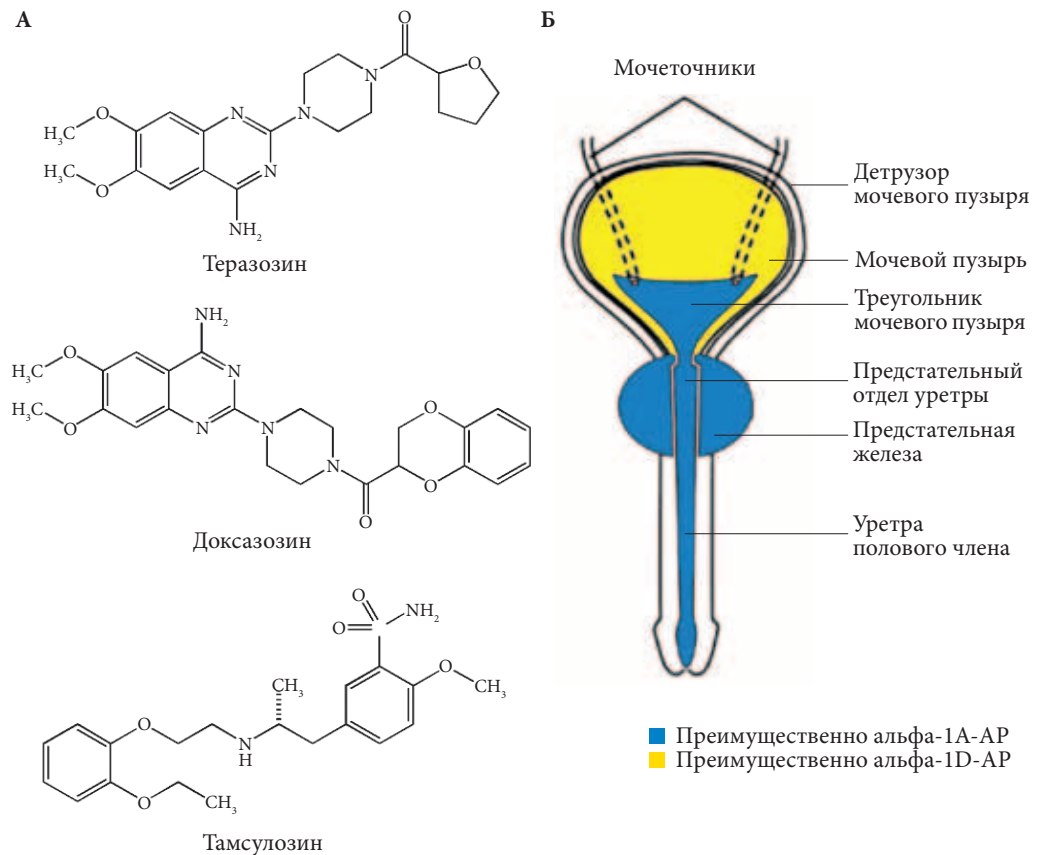


Рис. 1. Факторы, лежащие в основе уроселективных свойств альфа-1-АБ: А – химическая структура теразозина, доксазолина и тамсулозина; Б – распределение различных подтипов альфа-1-АР в урогенитальном тракте мужчины

рекомендаций определяют его доминирующее место во врачебных назначениях во всем мире. Прошло немало времени, пока появился второй селективный альфа-1-АБ – силодозин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) в 2006 г. Селективность силодозина к альфа-1А-АР примерно в 17 раз выше, чем у тамсулозина [7]. Если суточная доза тамсулозина равна 0,4 мг (400 мкг), значит ли это, что терапевтическая суточная доза силодозина в 17 раз меньше – 24 мкг? Согласно инструкции по медицинскому применению, суточная доза силодозина составляет 8 мг, то есть в 20 раз выше, чем у тамсулозина.

Сравнительные клинические исследования тамсулозина и сило-

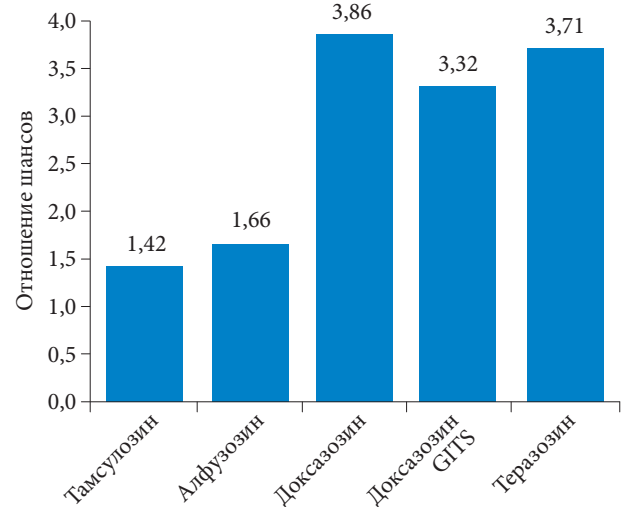


Рис. 2. Отношение шансов развития побочных эффектов при приеме различных альфа-1-АБ

дозина не выявили существенных различий в их терапевтической эффективности и безопасности [8]. Почему на первый взгляд очевид-



ные фармакологические преимущества силодозина не были реализованы в клинической практике? Одна из причин кроется в объекте изучения фармакологической селективности. Исследования по селективности силодозина выполнялись на экспериментальном материале – клетках соединительной ткани кожи мыши, которые экспрессировали три различных типа АР человека. Такая гибридная химерная клетка – удобный объект для скрининга химических веществ, но эта модель далека от прикладных задач, стоящих при фармакотерапии СНМП.

В обобщенном виде показатели клинической эффективности и безопасности альфа-1-АБ представлены следующим образом [9]:

- достоверное увеличение максимальной объемной скорости потока мочи на 1,32 мл/мин (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,57) по сравнению с плацебо;
- достоверное уменьшение выраженности симптомов по шкале AUASI/IPSS (Индекс симптомов Американской ассоциации урологов/Международная шкала оценки симптомов заболеваний простаты) на 1,92 балла (95% ДИ 2,71–1,14) по сравнению с плацебо;
- статистически значимое увеличение риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с плацебо (относительный риск 2,54, 95% ДИ 2,00–3,24, $p < 0,0001$);
- статистически значимое повышение риска развития сердечно-сосудистых событий в 1,66–3,71 раза при применении terazолина, доксазозина и алфузозина по сравнению с плацебо. При приеме тамсулозина статистически значимого повышения риска развития сердечно-сосудистых событий не зафиксировано.

Преимущества тамсулозина

Тамсулозин стал наиболее часто используемым альфа-1-АБ для лечения пациентов с СНМП, вы-

званными ДГПЖ [10], вследствие благоприятного соотношения эффективности и безопасности [11]. Оно объясняется сочетанием его относительной селективности к подтипам альфа-1А- и альфа-1D-АР, избирательным влиянием на ткани предстательной железы и лекарственной формой с модифицированным высвобождением [12]. Кишечнорастворимая, кислотоустойчивая оболочка капсул с модифицированным высвобождением препятствует разрушению/дезинтеграции капсул в желудке. Попадая в двенадцатиперстную кишку, где $pH > 4$, полимерная оболочка растворяется, позволяя активным молекулам тамсулозина абсорбироваться.

Имеется зависимость между всасыванием тамсулозина из капсул с модифицированным высвобождением 0,4 мг и приемом пищи. При приеме его натощак максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой увеличиваются на 70 и 30% соответственно по сравнению с этими показателями при приеме препарата после завтрака [13]. В связи с этим в инструкции рекомендован прием тамсулозина с модифицированным высвобождением после завтрака или первого приема пищи. Несоблюдение инструкции может привести к повышению концентрации тамсулозина, что в свою очередь может увеличить риск нежелательных явлений, связанных с вазодилатацией, таких как головокружение, головная боль, астеня, тахикардия, ортостатическая гипотензия и обмороки/синкопе [14].

Риск лекарственного взаимодействия: практические советы от фармаколога

Пациент, которому назначен тамсулозин, может уже принимать лекарственные препараты различных фармакотерапевтических групп (гипотензивные, антиангинальные, гиполипидемические, антигипергликемические). Как учесть возможность развития не-

желательных лекарственных взаимодействий при сочетанной фармакотерапии?

Важным инструментом для оценки лекарственных взаимодействий служат электронные сервисы/помощники. В 2013 г. Минздрав России объявил о запуске нового федерального сервиса «Взаимодействие лекарственных средств». Однако в настоящее время он не доступен (www.egisz.rosminzdrav.ru). Удобной альтернативой служит зарубежный электронный сервис проверки взаимодействия лекарственных средств, доступный по ссылке www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm. Drug Interactions Checker (контролер лекарственных взаимодействий) содержит контент на основе документов FDA, врачебного клинического опыта и официальных материалов фармацевтической продукции (Summary of Product Characteristics – SPC). Сервис удобен в использовании, имеет понятный интерфейс (рис. 3А), позволяет быстро оценить риск взаимодействия не только нескольких лекарственных веществ, но и лекарственных веществ и некоторых продуктов питания (зеленый чай, фруктовые соки, кофеин и алкогольсодержащие продукты). Сайт имеет две версии: для пациентов и представителей медицинского сообщества. При возникновении трудностей с переводом можно ориентироваться на пиктограммы, которые соответствуют одному из четырех вариантов взаимодействия (рис. 3Б):

- ✓ сочетанный прием противопоказан;
- ✓ потенциально серьезное лекарственное взаимодействие;
- ✓ потенциально клинически значимое взаимодействие;
- ✓ риск минимален или клинически незначим.

Количество одновременно анализируемых препаратов, как и число учитываемых взаимодействий, не ограничено. Из недостатков сервиса – список активных лекарственных веществ ограничен присутствующими на фармацевтическом рынке США препаратами.



Оригинальный тамсулозин и воспроизведенные препараты: сравнительный анализ

С одной стороны, оригинальный препарат имеет несомненные достоинства, так как вся доказательная база клинических исследований собрана с использованием именно оригинального препарата. С другой стороны, применение качественных и более доступных, чем оригинальные препараты, воспроизведенных препаратов существенно сокращает затраты и одновременно способствует более широкому внедрению современных клинических рекомендаций по медикаментозной терапии. Ситуация с препаратами тамсулозина (оригинального тамсулозина и его воспроизведенных аналогов) уникальна: проведены тщательные сравнительные исследования их фармацевтической эквивалентности [15], а также изучены фармакодинамические характеристики препаратов тамсулозина [16], присутствующих на фармацевтическом рынке РФ. Обратимся к результатам этих работ и постараемся выделить наиболее значимые положения.

При попадании в организм тамсулозин проходит три последовательных этапа:

- 1) фармацевтический;
- 2) фармакокинетический;
- 3) фармакодинамический.

Фармацевтический этап. Этот этап включает все процессы, связанные с высвобождением из лекарственной формы (капсулы) молекул активного вещества. В соответствии с требованиями нормативной документации на оригинальный препарат тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением (П N013915/01-210508):

- за два часа растворения в среду растворения ($pH=1,2$) должно перейти не менее 12% и не более 39% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке;
- три часа растворения в среду растворения ($pH=7,2$) должно перейти не менее 44% и не более 70% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке;

А

Б

Рис. 3. Интерфейс электронного сервиса проверки взаимодействия лекарственных средств Drug Interactions Checker (А) и четыре варианта представления результатов оценки риска взаимодействия (Б)

- пять часов растворения в среду растворения ($pH=7,2$) должно перейти не менее 70% тамсулозина от количества, заявленного на этикетке.

С.К. Зырянов и соавт. выбрали для исследования три воспроизведенных препарата, присутствующих на фармацевтическом рынке России, известных производителей: Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева [15]. Результаты по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препаратов Омник и Фокусин представлены в табл. 2 и 3. Авторы пришли к выводу, что оригинальный препарат тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением успешно прошел тест растворения и соответствует требованиям нормативной документации [15]. Для препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева

получены низкие показатели высвобождения на первой контрольной точке через два часа от начала испытания. В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России по проведению качественных исследований кинетики растворения лекарственного средства, величина стандартного отклонения значения высвобождения активного вещества для первой точки измерения не должна превышать 20%, для остальных измерений – 10%. У препаратов Фокусин, Профлосин, Тамсулозин-Тева эти значения для первой временной точки (два часа) находились в интервале от 21,4 до 30%. Авторы предположили, что более медленное высвобождение лекарственного средства в начале теста растворения у всех изученных воспроизведенных препара-

Урология



Таблица 2. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препарата Омник, %

Емкость для растворения	Время растворения, ч		
	2	3	5
1	30,7	59,5	83,3
2	27,9	55,8	88,0
3	27,0	59,5	84,4
4	27,9	58,6	87,1
5	29,8	59,5	88,9
6	28,8	57,7	88,0
Среднее арифметическое	28,7	58,4	86,6
Стандартное отклонение	1,37	1,48	2,24
Коэффициент вариабельности, %	4,8	2,5	2,6

Таблица 3. Результаты испытания по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из препарата Фокусин, %

Емкость для растворения	Время растворения, ч		
	2	3	5
1	2,8	52,1	79,1
2	3,7	51,2	81,0
3	2,8	49,0	79,3
4	1,9	51,1	83,7
5	4,7	50,2	82,8
6	3,7	50,2	81,0
Среднее арифметическое	3,3	50,6	81,2
Стандартное отклонение	0,98	1,07	1,84
Коэффициент вариабельности, %	30,0	2,1	2,3

тов свидетельствует о более позднем начале их действия. И в то же время более резкое нарастание концентрации в дальнейшем может сопровождаться развитием неблагоприятных побочных реакций, в частности связанных с влиянием на тонус сосудов.

По нашему мнению, различия по растворению капсул и высвобождению тамсулозина из оригинального препарата и Фокусина не имеют практического значения. Почему? Различия получены только при растворении в среде с рН = 1,2, что соответствует уровню кислотности желудка натощак (табл. 4). Как было указано выше, тамсулозин, согласно инструкции по медицинскому применению, должен приниматься после еды, что исключает возможность растворения кап-

сул тамсулозина при значении рН = 1,2. Пациент должен быть предупрежден, что несоблюдение рекомендаций по приему тамсулозина (прием препарата натощак) может привести к повышению риска нежелательных событий.

Капсулы, содержащие тамсулозин, характеризуются модифицированным высвобождением. Наличие в них сополимера метакриловой кислоты прямо указывает на пленочное кислотоустойчивое кишечнорастворимое покрытие. Выявленное в работе достоверное снижение высвобождения тамсулозина из капсул Фокусина в кислой среде (рН = 1,2) не следует считать их недостатком. В то же время сравнительные исследования растворения капсул и высвобождения тамсулозина из препаратов Омник и Фокусин при рН = 7,2 не обнаружили статистически значимых отличий (р = 0,3).

Высокие фармацевтические стандарты капсулы Фокусин определяются использованием в качестве пластификатора* дибутилсебаката (в капсуле Омник с этой целью применяется триацетин).

В соответствии с требованиями нормативной документации содержание примеси R2 не должно превышать 0,2%, примеси R5 – 0,2%, примеси R6 – 0,2%, примеси R8 – 0,5%, каждой неизвестной примеси – более 0,2%, суммарное количество всех посторонних примесей – 1,5%. Определение примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (табл. 5). Полученные данные подтвердили, что воспроизведенный препарат Фокусин соответствует требованиям нормативных документов, предъявляемым к оригинальному препарату тамсулозина, значимых различий получено не было [15].

Фармакохимический анализ затронул также оценку других па-

раметров: подлинность, средняя масса содержимого капсул и ее однородность, однородность дозирования, количественное определение. По всем указанным показателям различий между исследуемыми препаратами не обнаружено.

Фармакокинетический этап. С образованием свободных/не связанных с лекарственной формой молекул тамсулозина (рис. 4) начинается второй, фармакокинетический этап действия препарата. Он описывается процессами всасывания/абсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

После приема внутрь тамсулозин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта – абсорбция более 90%. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альфа-1-гликопротеином) составляет 94–99%. Препарат распределяется по объему крови и внеклеточной жидкости (объем распределения 0,2 л/кг). Медленно биотрансформируется в печени при участии цитохрома Р-450 с образованием активных метаболитов (сохраняют селективность к альфа-1А-АР), в плазме циркулирует в основном в неизменном виде. Период полувыведения составляет 9–13 часов у здоровых добровольцев, 14–15 часов – у пациентов при лечении. C_{max} достигается через четыре-пять часов (при приеме натощак) или шесть-семь часов (при приеме вместе с пищей). Равновесная концентрация устанавливается к шестому дню курсового приема, ее пиковые значения на 60–70% превышают C_{max} после однократного приема внутрь. Выводится преимущественно почками в виде конъюгатов метаболитов с глюкуроновой и серной кислотами (10% в неизменном виде), частично – с фекалиями [18].

* Пластификаторы существенно влияют на качество оболочки и высвобождение активных фармацевтических ингредиентов. Неадекватный выбор пластификатора может сказаться на уменьшении адгезии полимеров, ухудшить качественные характеристики оболочки, в частности механическую защиту и профиль высвобождения активных фармацевтических ингредиентов.



Таблица 4. Физиологические особенности различных отделов желудочно-кишечного тракта

Отдел	Площадь поверхности, м ²	pH натощак	pH после приема пищи
Желудок	0,11	1–3	4,5–5,5
Двенадцатиперстная кишка	0,09	5–6,5	4–6
Тощая кишка	60	6,5–7	5,5–6,5
Подвздошная кишка	60	7–7,5	6,8–7,5
Толстая кишка	0,25	5,5–7	

Таблица 5. Результаты определения количественного содержания примесей в исследованных препаратах

Препарат	Примесь				Суммарное содержание неизвестных примесей	Суммарное количество всех посторонних примесей
	R2	R5	R6	R8		
Омник	–	0,12	–	–	0,11	0,23
Фокусин	0,1	0,13	–	–	0,2	0,43
Тамсулозин-Тева	–	0,1	–	–	0,1	0,2
Профлосин	–	0,1	–	–	0,62	0,72

Определение значений основных фармакокинетических параметров – цель исследований биоэквивалентности оригинального и воспроизведенных препаратов. По данным Государственного реестра лекарственных средств, препарат Фокусин признан взаимозаменяемым, то есть доказана его биоэквивалентность в отношении референтного оригинального тамсулозина [19]. Таким образом, полученные результаты позволяют считать воспроизведенный препарат тамсулозина Фокусин фармацевтически биоэквивалентным оригинальному препарату.

Фармакодинамический этап. На фармакодинамическом этапе молекулы активного вещества преимущественно связываются с мишенью действия – альфа-1A-AP, препятствуя их активности. Д.Ю. Пушкарь и соавт. оценили уроселективность оригинального препарата тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением и воспроизведенных препаратов (Гиперпрост, Ревокарин, Тамсулон-ФС и Фокусин) [16]. Фаза 1 этого исследования состояла в экспериментальной сравнительной оценке уроселективности оригинального и воспроизведенных препаратов: сопоставляли по-

казатели относительного сродства к альфа-AP и величину константы ингибирования на ткани простаты и аорты крыс. Принимая во внимание экспериментальный характер первой фазы исследования, мы не будем на ней останавливаться, так как ее практическая ценность невысока (что отметили сами авторы работы).

В фазе 2 сравнивали способность тестируемых образцов тамсулозина вытеснять меченый празозин из комплекса с альфа-1-AP биоптатов пациентов (был использован биопсийный материал 25 пациентов с ДГПЖ). Цель этой фазы исследования заключалась в том, чтобы оценить параметры специфического связывания лигандов альфа-1A-AP биоптатов простаты пациентов с ДГПЖ с оригинальным препаратом тамсулозина в капсулах с модифицированным высвобождением и воспроизведенных препаратов тамсулозина.

В зависимости от уровня простатического специфического антигена (ПСА) пациенты были разделены на три группы. Максимальное из исследованных образцов сродство тамсулозина (Омник) отмечено во всех трех группах больных. В группе пациентов с ДГПЖ и уровнем

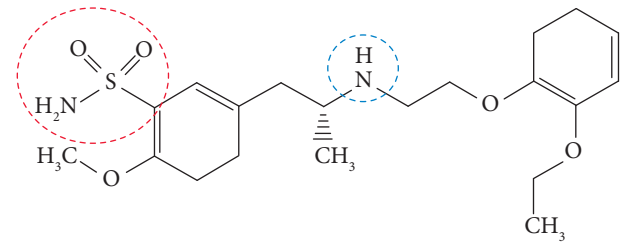


Рис. 4. Химическая формула тамсулозина. Синим пунктиром отмечен участок, взаимодействующий с активным центром AP (фармакодинамика). Красным пунктиром выделена химическая группировка, определяющая важные фармакокинетические свойства тамсулозина – низкий объем распределения (0,2 л/кг)

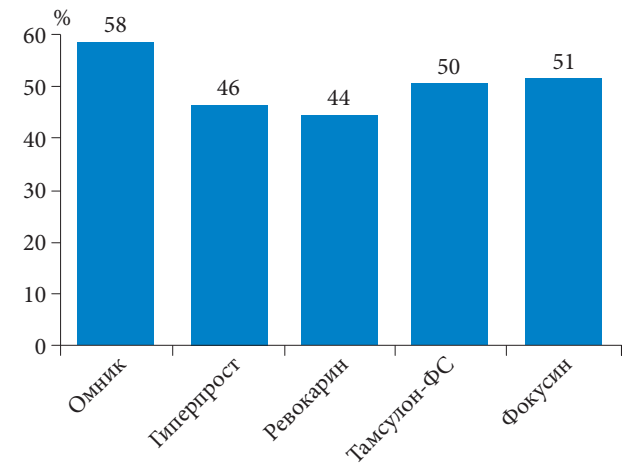


Рис. 5. Величина связывающей способности альфа-1A-AP у пациентов с ПСА в пределах 4–10 нг/мл

ПСА < 4 нг/мл значение относительной связывающей способности, отражающей степень оккупации альфа-1A-AP, было максимальным для Омника, статистически значимые отличия были получены при сравнении Омника с Гиперпростом и Ревокарином. Во второй группе пациентов с уровнем ПСА в пределах 4,0–10 нг/мл наибольшее значение степени оккупации альфа-1A-AP также было характерно для Омника. У него было выявлено достоверно более высокое значение относительной избирательной способности по сравнению с Гиперпростом и Ревокарином (рис. 5). В третью группу включали пациентов со значением ПСА более 10 нг/мл. Статистически значимых отличий препаратов получить не удалось, что, по мне-



нию авторов, обусловлено малой выборкой. Таким образом, можно заключить, что фармакодинамические исследования *in vitro*, выполненные на клиническом материале, не выявили статистически значимых отличий между

препаратами Омник и Фокусин ($p > 0,05$).

Заключение

На основании данных сравнительных исследований, представленных в открытых источ-

никах информации, препарат тамсулозина под торговым названием Фокусин, в отличие от других изученных генерических препаратов, может быть назван качественно воспроизведенным препаратом. ☺

Литература

1. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В.* Терапия симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 23. Урология и нефрология. № 3. С. 6–12.
2. *Roehrborn C.G., Schwinn D.A.* Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 3. P. 1029–1035.
3. *Schwinn D.A., Roehrborn C.G.* Alpha1-adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms // Int. J. Urol. 2008. Vol.15. № 3. P. 193–199.
4. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И.* Терапия альфа-адреноблокаторами у больных ДГПЖ // Лечащий врач. 2007. № 4. С. 4–10.
5. *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. № 10. P. 1547–1559.
6. *Oelke M., Gericke A., Michel M.C.* Cardiovascular and ocular safety of α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms // Expert Opin. Drug Saf. 2014. Vol. 13. № 9. P. 1187–1197.
7. *Яровой С.К.* Силодозин – новый препарат группы селективных α 1-адреноблокаторов // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 57–62.
8. *Montorsi F.* Profile of silodosin // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 4. № 9. P. 491–495.
9. *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. № 10. P. 1547–1559.
10. *Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. et al.* The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 1. P. 207–215.
11. *Djavan B.* α 1-adrenoceptor antagonists for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): state of the art // Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3. № 4. P. 23–30.
12. *Michel M.C., Korstanje C., Krauwinkel W., Kuipers M.* The Pharmacokinetic profile of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) // Eur. Urol. Suppl. 2005. Vol. 4. № 2. P. 15–24.
13. *Lyseng-Williamson K.A., Jarvis B., Wagstaff A.J.* Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms // Drugs. 2002. Vol. 62. № 1. P. 135–167.
14. *Michel M.C., Korstanje C., Krauwinkel W.* Cardiovascular safety of tamsulosin modified release in the fasted and fed state in elderly healthy subjects // Eur. Urol. Suppl. 2005. Vol. 4. № 2. P. 9–14.
15. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Кривобородов Г.Г.* Оригинальный и генерические тамсулозины: есть ли разница? // Медицинский совет. 2014. № 19. С. 80–88.
16. *Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И.* Исследование степени уроселективности препарата омник (тамсулозин) и его генерических аналогов // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 7. С. 66–69.
17. The central role of pKa in drug discovery // www.soci.org/-/media/Files/Conference-Downloads/2013/Young-Chemists-in-Industry-2013/Harry_Mackenzie_Presentation.ashx?la=en.
18. Фокусин. Инструкция по медицинскому применению препарата // www.rlsnet.ru/tn_index_id_66965.htm.
19. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48012ab6-49cf-4ca4-b58c-d42c72f935e7&t=0138e800-4280-4761-9afa-7aca28ca4707.

Pharmacological Aspects of the Benign Prostatic Hyperplasia Treatment with Alpha-Receptor Blockers

A.S. Dukhanin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Aleksandr Sergeevich Dukhanin, das03@rambler.ru

Data on the pharmacological, functional and clinical uroselectivity of alpha1-adrenergic blockers is systematized. The questions of practical evaluation of undesirable drug interaction are discussed. The comparative data of studies of pharmaceutical and pharmacodynamic equivalence of reference and reproduced tamsulosin preparations are discussed in detail.

Key words: *alpha-adrenergic receptors, uroselectivity, equivalence, rational pharmacotherapy*