

pak při pravidelném podávání induktoru dosahuje maxima obvykle do jednoho týdne. Odstranění indukčního efektu je označováno jako deindukce a trvá obecně 1–3 týdny, avšak v případě některých induktorů může přetrvávat i podstatně déle. Tak např. vzhledem k mimořádně dlouhému biologickému poločasu mitotanu (18 až 159 dnů) může mitotanem navozená indukce CYP3A přetrvávat i několik měsíců po ukončení jeho podávání (18).

Všechny dosud uvedené informace jsou důležité pro pochopení účinku rostlinných přípravků na iPDE5, neboť řada z těchto „přírodních léčiv“ obsažených v doplňcích stravy jsou inhibitory nebo induktory CYP3A, některé z nich dokonce i silné. Klinické studie popisující takové lékové interakce nejsou dostupné a je tak mnohdy velmi obtížné zjistit, zda může k lékové interakci dojít. Naštěstí existuje jiný citlivý substrát CYP3A, se kterým jsou často prováděny studie lékových interakcí, jedná se o midazolam, který byl Evropskou lékovou agenturou i Úřadem pro léky a potraviny v USA vybrán jako modelový substrát CYP3A. Změny farmakokinetických vlastností midazolamu pozorované při takových lékových interakcích velice slušně korelují se změnami iPDE5 u těch lékových interakcí, které byly skutečně provedeny. Oprávněnost takové aproximace je tedy plně na místě, neboť vždy musí jít o blaho pacienta a jeho zachování. Vcelku pádným důvodem je i skutečnost, že žádný doplněk stravy nepředstavuje nezbytnou nebo život zachraňující terapii.

Rostlinné přípravky užívané pro erektilní dysfunkci a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Potravinové doplňky používané při erektilní dysfunkci obsahují často následující tři rostliny: kotvičnick zemní (*Tribulus terrestris*), škornici šípolistou (*Epidemium sagittatum*) nebo klanoprašku čínskou (*Schizandra chinensis*). To pochopitelně neznamená, že příslušné účinky nebyly zdokumentovány ještě u dalších rostlin, nebo že se v této „indikaci“ nepoužívají.

Kotvičnick zemní je jednoletá rostlina z čeledi *Zygophyllaceae* (Kacibovité), která se při erektilní dysfunkci používá patrně již

tisíceletí (19). Rostlina obsahuje různé látky, kterým dominují saponiny, polyfenoly a alkaloidy. Léčivé účinky kotvičnicku významně přesahují erektilní dysfunkci, protože jej lze využít při urolitiáze, při diabetu, u některých kardiovaskulárních onemocnění a vzhledem k antibakteriálnímu účinku např. i při eradikaci *Helicobacter pylori*. Alkaloidy, které kotvičnick obsahuje (tribulusamid, tribulus-terin, tribulusin, harmin nebo harman), patří in vitro k silným inhibitorům CYP3A4 (20). Tytéž alkaloidy inhibují také mono-amino oxidázu (MAO) a mohou tak interagovat např. s antidepresivy (21). Kotvičnick tak z hlediska lékových interakcí může představovat mírné riziko i pro pacienty užívající iPDE5, neboť může, patrně jen slabě, zvyšovat jejich expozici. Také polyfenoly obsažené v kotvičnicku (quercetin, kamferol a isorhametin) mohou ovlivňovat aktivitu CYP3A, avšak v opačném smyslu. Quercetin je induktor CYP3A, který snižuje plochu pod křivkou midazolamu až o 39 % (22), a to v závislosti na genotypu CYP3A5. Také kamferol je induktor CYP3A, dokonce středně silný, který v cílených studiích může snížit plochu pod křivkou substrátu CYP3A nifedipinu i o více než 50 % (23). Do třetice také isorhametin působí jako středně silný induktor CYP3A (24). Jaká je role saponinů při ovlivnění osudu léčiv není dosud známo. Dá se však předpokládat, že souběžné užívání kotvičnicku zemního, nebo extraktů z něj vyrobených, povede k urychlení metabolizace iPDE5.

Škornice šípolistá bývá označována také jako kozličník. Důvodem pro toto označení jsou jeho účinky pozorované na pastvě u kozlů, alespoň tedy podle lidové legendy. Škornice patří do čeledi *Berberidaceae* (Dřšťálovité) a je to na rozdíl od kotvičnicku vytrvalá bylina, která se v různých kultivarech pěstuje také jako okrasná rostlina. V tradiční čínské a japonské medicíně se používá k povzbuzení sexuální apetence a ke zvýšení potence. Škornice obsahuje prenylhydrochinolony nazývané sagittatosidy, které jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a mají tak v podstatě stejný účinek jako iPDE5. Lékových interakcí škornice se ale účastní jiné látky, zejména polyfenoly, z nichž nejvyšší koncentrace v rostlině obsahuje ikariin a výše zmíněný isorhametin (25). Nemůže proto překvapit, že souběžné

podávání extraktu ze škornice se substráty CYP3A vede ke snížení jejich plochy pod křivkou, a tím i účinnosti. Škornice, vzhledem ke svému nejčastějšímu využívání, byla dokonce testována v lékové interakci se sildenafilem (26). Studie sice nebyla provedena u lidí, ale bylo při ní in vivo prokázáno 47% snížení plochy pod křivkou a 39% snížení maximálních plazmatických koncentrací sildenafilu. Autoři studie doporučují se souběžnému podávání škornice a sildenafilu vyhnout.

Klanopraška čínská patří do čeledi *Schisandraceae* (Klanopraškovité). V tradiční čínské medicíně patří mezi velmi významné léky. Jedná se o vytrvalou rostlinu, která velmi dobře snáší mrazy a může být pěstována i v našich podmínkách. Klanopraška patří k tzv. adaptogenům, tedy přírodním léčivům zvyšujícím odolnost organismus při zátěži. Semena bobulí obsahují schizandriny, z hlediska lékových interakcí je z nich nejvýznamnější deoxyschizandrin. Deoxyschizandrin je velmi silný inhibitor CYP3A, jehož podávání v klinických studiích u zdravých dobrovolníků vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou substrátů CYP3A midazolamu o 120 % (27), sirolimu o 106 % (28) nebo takrolimu o 227 % (29). Je velmi pravděpodobné, že by souběžné podávání klanoprašky čínské mohlo zvýšit plochu pod křivkou iPDE5. Dosud ve všech studiích se substráty CYP3A byla tato vlastnost konzistentně pozorována. Přitom množství deoxyschizandrinu potřebné ke vzniku lékové interakce bylo poměrně nízké a činilo 11,25 mg.

Pacient by měl být upozorněn, že pokud by přistoupil k experimentování kombinovat rostlinné přípravky s iPDE5 může to mít nepředvídatelné důsledky, v některých případech může dojít ke zvýšení účinku spojeného s možností zvýšení výskytu nežádoucích účinků, v případech jiných spojené s možností snížení účinku až selhání terapie.

Některé ostatní rostlinné přípravky a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Řada dalších rostlin může ovlivňovat aktivitu CYP3A. Naše znalosti v této oblasti jsou stále širší, a proto by vyčerpávající informace značně přesáhly možnosti tohoto článku. Zájemcům o hlubší informace mohou