

jsou iPDE5 z velmi malé části metabolizovány také cestou CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2C8. Podrobnosti metabolismu iPDE5 jsou uvedeny v tabulce 1.

Isoenzym cytochromu P-450 CYP3A5 je polymorfní, tj. vykazuje geneticky podmíněnou odlišnou aktivitu. To se u některých iPDE5 klinicky projevuje odchylkami farmakokinetických vlastností, respektive odlišnou účinností (3, 6). Např. nositelé polymorfismu CYP3A5\*3/\*3 (pomalí metabolizátoři) mají trojnásobně vyšší expozici a plazmatické koncentrace vardenafilu (6), zatímco expozice sildenafilu byla zvýšena pouze 1,5násobně a expozice udenafilu nebyla změněna.

Naprostá většina inhibitorů CYP3A4 působí současně inhibičně vůči CYP3A5, stejně jako naprostá většina induktorů má obdobný indukční efekt i vůči CYP3A5. Vzhledem k tomu, že u všech iPDE5 hraje rozhodující roli metabolizace cestou CYP3A4 a CYP3A5 (dále budeme označovat jako CYP3A), jsou lékové interakce iPDE5 založené na mechanismu inhibice nebo indukce těchto isoenzymů klinicky nejvýznamnější a také nejčastější.

V případě souběžného podávání lékových inhibitorů CYP3A dochází ke zvýšení expozice iPDE5, což může být provázeno zvýšením výskytu nežádoucích účinků, jako jsou bolesti hlavy, závratě, hypotenze, případně nazální kongesce, nebo poruchy vidění. Příklady takových lékových interakcí uvádíme v tabulce 2.

Zvýšení plochy pod křivkou přesahující 10násobek je klinicky velmi významné, 48násobné zvýšení plochy pod křivkou by mělo být signálem pro souběžné nepodávání příslušných léčiv. Navíc se při lékové interakci, díky inhibici metabolismu vardenafilu, prodlužuje jeho biologický poločas z 2,6 hodin na 25,7 hodin. Nemůže proto překvapit, že souběžné podávání vardenafilu s ritonavirem je kontraindikované. Další silné inhibitory CYP3A jsou však při souběžném podávání s vardenofilem kontraindikovány až u pacientů starších 75 let. U mladších jedinců proto doporučujeme opatrnost a případně snížení dávky. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A uvádíme v tabulce 3.

V případě souběžného podávání lékových induktorů CYP3A dochází ke snížení expozice iPDE5, což může být provázeno snížením

**Tab. 2.** Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	↑ 1 167 %	↑ 889 %	↑ 124 %	– *)	↑ 4 810 %
ketokonazol	↑ 1 290 %	↑ 324 %	↑ 107 %	↑ 211 %	↑ 894 %
klarithromycin	↑ 425 %	↑ 128 %	↑ 79 %	– *)	↑ 676 %

\*) nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

**Tab. 3.** Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s inhibitory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	KI	nedoporučeno	opatrnost	KI	KI
silné CYP3A	KI	25 mg/24 h *)	opatrnost	KI	KI **)
středně silné CYP3A	100 mg/48 h	–	–	opatrnost	5 mg/24 h
slabé CYP3A	–	–	–	opatrnost	–

– není dostupné žádné doporučení; \*) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; \*\*) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

**Tab. 4.** Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (15, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
rifampicin	↓ 88 %	↓ 86 %	↓ 88 %	–	↓ 88 %
karbamazepin	↓ 76 %	↓ 73 %	↓ 64 %	–	↓ 78 %
třezalka	↓ 52 %	↓ 48 %	↓ 37 %	–	↓ 54 %

– nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

**Tab. 5.** Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s induktory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
středně silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
slabé CYP3A	–	–	–	–	–

– není dostupné žádné doporučení; \*) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; \*\*) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

účinku, případně jeho ztrátou. Lékové interakce, při kterých dochází ke snížení plochy pod křivkou pod 80 %, jsou obecně považovány za klinicky vysoce významné a provázené rizikem selhání terapie. Silné induktory CYP3A snižují expozici všech iPDE5, ačkoliv v případě vardenafilu dosud nebyla taková studie provedena, jsou k dispozici výsledky studie založené na podkladě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování. V tabulce 4 je uveden pokles velikosti plochy pod křivkou iPDE5 v případě souběžného podávání induktorů CYP3A.

Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci je v případě souběžného podávání iPDE5 a induktorů CYP3A dosti „chudé na informace“. Pouze v případě avanafilu je uvedeno, že souběžné podávání induktorů CYP3A není doporučeno, neboť může dojít ke snížení účinnosti avanafilu. Další držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že lze v případě silných in-

duktorů CYP3A očekávat snížení plazmatických koncentrací sildenafilu, avšak populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek souběžné léčby induktory metabolismu CYP3A (jako např. rifampicin nebo barbituráty). Držitel rozhodnutí o registraci tadalafilu uvádí, že se dá předpokládat, že snížená expozice tadalafilu v důsledku souběžného podávání rifampicinu snižuje účinek tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinku není známý. Držitel rozhodnutí o registraci vardenafilu se k problematice souběžného podávání induktorů CYP3A vůbec nevyjadřuje. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A4 uvádíme v tabulce 5.

Pacientům užívajícím induktory CYP3A se může stát, že budou pocítovat nižší účinek, případně se účinek nemusí dostavit vůbec. Nástup indukce CYP3A je pozvolný a trvá přibližně 7 dnů (např. 16, 17). Indukce