

posloužit nedávno publikované rozsáhlé přehledy zabývající se 119 rostlinami používanými v tradiční čínské medicíně (30) nebo dosud publikovanými preklinickými a klinickými studiemi (31). Na tomto místě uvedeme pouze tabelární přehled vybraných rostlin a jejich vliv na aktivitu CYP3A. Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných inhibitorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 6.

Smutěň hořká (*Phyllanthus amarus*) je silný inhibitor CYP3A (33). Rostlina je také známá pod názvem *chanca piedra* (= rozbitý kámen), protože se používá při léčbě urolitiázy nebo cholelitiázy, pod tímto názvem se také obchoduje v ČR. Ostatní rostliny jsou součástí tradiční čínské medicíny a jsou dostupné v různých přípravcích čínské medicíny nebo v doplňcích stravy.

Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných induktorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 7.

Šalvěj červenokořená (*Salvia miltorrhiza*) je výrazně silnějším induktorem CYP3A než např. třezalka tečkovaná. Používá se v tradiční čínské medicíně. Její opakované podávání vede k 5,2násobnému zvýšení transkripce mRNA pro CYP3A, což významně zvyšuje aktivitu této oxidázy. Ostružník nejsladší (*Rubus suavisissimus*) se používá zejména jako čaj, označuje se také jako Chinese blackberry, podle země původu.

## LITERATURA

- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor. Urol. praxi. 2020;21(2):80-86.
- Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab. 2013;14(2): 265-269.
- Takahiro R, Nakamura S, Kohno H, et al. Contribution of CYP3A isoforms to dealkylation of PDE5 inhibitors: a comparison between sildenafil N-demethylation and tadalafil demethylation. Biol Pharm Bull. 2015;38(1):58-65.
- Ku HY, Ahn HJ, Seo KA, et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, tadalafil, and vardenafil. Drug Metab Dispos. 2008;36(6):986-990.
- Loue C, Tod M. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. AAPS J. 2014;16(6):1309-1320.
- Shon JH, Ku HY, Bae SY, et al. The disposition of three phosphodiesterase type 5 inhibitors, vardenafil, sildenafil, and tadalafil, is differently influenced by the CYP3A5 genotype. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(12):820-828.
- Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):99-107.

**Tab. 6.** Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu

český (latinský) název rostliny	zvýšení expozice midazolamu	zdroj
Kozinec blanitý ( <i>Astragalus membranaceus</i> )	↓ 87 %	Pao et al., 2012 (32)
Smutěň hořká ( <i>Phyllanthus amarus</i> )	↓ 550 %	Taesotikul et al., 2012 (33)
Koptis čínský ( <i>Coptis chinense</i> )	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Dříšťal osinatý ( <i>Berberis aristata</i> )	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Toulec laločný ( <i>Spatholobus suberectus</i> )	↓ 209 %	Pao et al., 2012 (32)
Dymnivka ( <i>Corydalis decumbens</i> )	↓ 110 %	Cheng et al., 2019 (35)

**Tab. 7.** Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu (38)

český (latinský) název rostliny	snížení expozice midazolamu	zdroj
Lékořice lysá ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	↓ 23 %	Tu et al., 2010 (36)
Šalvěj červenokořená ( <i>Salvia miltorrhiza</i> )	↓ 80 %	Qiu et al., 2013 (37)
Rdesno hlavaté ( <i>Polygonum capitatum</i> )	↓ 42 %	Zheng et al., 2014 (39)
Ostružník nejsladší ( <i>Rubus suavisissimus</i> )	↓ 60 %	Matsuda et al., 2007 (40)
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ 41 %	Hall et al., 2003 (41)
Sója luštinatá ( <i>Glycine max</i> )	↓ 12 %	Soyata et al., 2021 (42, 43)

## Závěr

Pacient by se vždy měl poradit v lékárně, zda konkrétní rostlinný přípravek nebo doplněk stravy nemá s iPDE5 klinicky významnou lékovou interakci. Lékař by měl pacienta poučit, že v některých případech může rostlinný přípravek nebo doplněk stravy vyvolat lékovou interakci, v jejímž důsledku dojde buď ke snížení účinku, nebo naopak k jeho zvýšení, které často bývá doprovázeno nežádoucími účinky.

Za obzvláště rizikové lze považovat souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A rostlinného původu pacientům užívajícím avanafil, sildenafil nebo vardenafil. O závaž-

nosti lékové interakce v takových případech do značné míry rozhoduje dávka podaného inhibitoru. Není náhodou, že někteří držitelé rozhodnutí o registraci doporučují vyhnout se konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. Silné induktory sice vedou ke snížení účinku nebo dokonce k jeho ztrátě, avšak tyto důsledky obvykle nemají pro pacienta závažné negativní zdravotní dopady. I tak je vhodné se středně silným a silným rostlinným induktorem CYP3A vyhnout.

*Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

- Grant TM, Obaidi M, Chai P, et al. Effect of CYP3A4 Inhibitor Coadministration on the Pharmacokinetics of Avanafil, a New, Potent, Selective PDE-5 Inhibitor. Clin Pharmacol Drug Dev. 2012;1(4):178.
- Study 010229. In: FDA Medical Review: Levitra®, Application Number 21-400, Appendix J, Bayer, 2002 ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-400\\_L Levitra\\_Medr\\_P5.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-400_L Levitra_Medr_P5.pdf)).
- Study H6D-EW-LVEV in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Cialis® (tadalafil), 2003, str. 53-67 ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-368\\_Cialis\\_BioPharmr\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis_BioPharmr_P1.pdf)).
- Study 100512. In: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: NDA 21-400 (Amendment), Bayer Corporation. 2003;19:28-34.
- Shin KH, Chung YJ, Kim BH, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy Korean subjects. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):307-310.
- [www.did-predictor.org](http://www.did-predictor.org).
- SPC léčivých přípravků Cialis®, Levitra®, Spedra®, Viagra® ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).
- Study H6D-EW-LVAZ. In: IC351 (LY450190): Common Technical Document, Section 2.7.2 – Summary of clinical pharmacology studies. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan, 2009. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/>

- P200900050/530471000\_22100AMX02266000\_K100\_2.pdf).
- Anderson GD. A Mechanistic Approach to Antiepileptic Drug Interactions. Ann Pharmacother. 1998;32(5):554-563.
- Spina E, Italiano D: Chapter 25: Drug interactions. In: Shorvon S et al, eds: The Treatment of Epilepsy, fourth edition, John Wiley & Sons, 2015.
- van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, et al. Mitotane Has a Strong and a Durable Inducing Effect on CYP3A4 Activity. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):621-626.
- Zhu W, Du Y, Meng H, et al. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris. Chem Cent J. 2017;11(1):60.
- Zhao T, He YQ, Wang J, et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 3A4 and 2D6 by β-carboline alkaloids, harmine derivatives. Phytother Res. 2011;25(11):1671-1677.
- Nguyen MA, Staubach P, Wolfram S, et al. The Influence of Single-Dose and Short-Term Administration of Quercetin on the Pharmacokinetics of Midazolam in Humans. J Pharm Sci. 2015;104(9):3199-3207.
- Park JW, Choi JS. Role of kaempferol to increase bioavailability and pharmacokinetics of nifedipine in rats. Chin J Nat Med. 2019;17(9):690-697.
- Ding LL, Zhang JJ, Dou W. Effects of isorhamnetin on CYP3A4 and herb-drug interaction. Yao Xue Xue Bao. 2012;47(8):1006-1010.