

Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy

Josef Suchopár, Štěpán Suchopár, Michal Prokeš
DrugAgency, a.s., Praha

Rostlinné přípravky, respektive z nich vyrobené doplňky stravy, mohou vést k lékovým interakcím podobně jako léky. Výrobci takových doplňků stravy však na případné lékové interakce neupozorňují. Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) jsou široce užívané léky, jejichž společnou vlastností je odbourávání cestou CYP3A4 a CYP3A5. Inhibitory a induktory těchto isoenzymů cytochromu P-450 vyvolávají různé závažné lékové interakce a pouze k některým z nich je možné v SPC dohledat doporučený management. Cílem článku je podat základní informaci o rostlinných přípravcích, které mají potenciál ovlivnit farmakokinetické vlastnosti a v některých případech patrně i účinnost a bezpečnost iPDE5.

Klíčová slova: inhibitory fosfodiesterázy typu 5, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, lékové interakce, rostlinné přípravky.

Drug interactions of medications used in the therapy of erectile dysfunction with dietary supplements

Herbal products, or food supplements made from them, can lead to drug interactions as well as drugs. However, manufacturers of such food supplements do not point out possible drug interactions. Phosphodiesterase type 5 (iPDE5) inhibitors are widely used drugs, the common feature of which is degradation by the CYP3A4 and CYP3A5 pathways. Inhibitors and inducers of these cytochrome P-450 isoenzymes cause drug interactions of varying severity, and only for some of them is it possible to find a recommended management in the SPC. The aim of the article is to provide basic information about herbal products with the potential to influence pharmacokinetics and, in some cases, probably also the effectiveness and safety of iPDE5.

Key words: phosphodiesterase type 5 inhibitors, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, drug interactions, herbal medicines.

Úvod

V přehledném článku, nedávno uveřejněném v odborném periodiku, jsme poukázali na řadu lékových interakcí léčiv používaných při erektilní dysfunkci (1). Věnovali jsme se však také jiným lékovým skupinám a téměř jsme pominuli problematiku rostlinných přípravků, respektive doplňků stravy, jež rostlinné přípravky obsahují. Jako jediné rostlinné léčivo jsme totiž zmínili třezalku tečkovanou a její schopnost zvyšovat aktivitu CYP3A4 (indukovat), čímž dochází ke snížení až ztrátě účinku řady

Tab. 1. Metabolické cesty iPDE5

iPDE5	příspěvek CYP3A4	příspěvek CYP3A5	ostatní isoenzymy	zdroj
avanafil	50–70 %	10 %	CYP2C	Gur et al., 2013 (2)
sildenafil	35–50 %	30–35 %	CYP2C	Takahiro et al., 2015; Ku et al., 2008 (3, 4)
tadalafil	35 %	15 %	–	Takahiro et al., 2015; Loue a Tod., 2014 (3, 5)
udenafil	50–70 %	20–25 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)
vardenafil	25–35 %	50–70 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)

léčiv, včetně léčiv používaných při erektilní dysfunkci.

Tento článek má ambici doplnit mezeru v informacích o interakcích inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) s rostlinnými pří-

pravky, respektive doplňky stravy. Jak jsme již uvedli, jsou všechny iPDE5 substráty CYP3A4 a CYP3A5. Tyto cesty metabolisme hrají hlavní roli a ovlivnění jejich aktivity má vliv na účinnost a bezpečnost podávání iPDE5. Vedle toho

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 případné 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 pociťovat nižší účinek, případně se účinek nemusí dostavit vůbec. Nástup indukce CYP3A je pozvolný a trvá přibližně 7 dnů (např. 16, 17). Indukce

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*), škornice šípolistou (*Epidemium saguttatum*) 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 metabolismu 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

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.

Smuťň 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 suavissimus*) se používá zejména jako čaj, označuje se také jako Chinese blackberry, podle země původu.

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)
Smuťň 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)
Touleč 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 suavissimus</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, sildenafilil 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.

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.

- 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).
- 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).
- 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.didi-predictor.org.
- SPC léčivých přípravků Cialis®, Levitra®, Spedra®, Viagra® (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.

24. Li J, He Y, Zheng X, et al. Flavonoids and prenylhydroquinones from the prepared folium of *Epimedium sagittatum* maxim. And their inhibition against phosphodiesterase5A. *Fitoterapia*. 2023;105465 (v tisku).
25. Hsueh TY, Wu YT, Lin LC, et al. Herb-drug interaction of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) maxim extract on the pharmacokinetics of sildenafil in rats. *Molecules*. 2013;18(6):7323-7335.
26. Xin H-W, Wu XC, Li Q, et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):541-546.
27. Li R, Guo W, Fu Z, et al. A study about drug combination therapy of *Schisandra sphenanthera* extract and Rapamycin in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(7):941-945.
28. Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of *Schisandra sphenanthera* extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients. *Int J Clin Pharmacol*. 2010;48(3):224-229.
29. Zhang F, Zhang T, Gong J, et al. The Chinese herb *Styrax* triggers pharmacokinetic herb-drug interactions via inhibiting intestinal CYP3A. *Front Pharmacol*. 2022;13:974578.
30. Gómez-Garduño J, León-Rodríguez R, Alemón-Medina R, et al. Phytochemicals That Interfere With Drug Metabolism and Transport, Modifying Plasma Concentration in Humans and Animals. *Dose Response*. 2022;20(3):15593258221120485.
31. Pao L-H, Hu OY, Fan HY, et al. Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo. *Am J Chin Med*. 2012;40:57-73.
32. Taesotikul T, Nakajima M, Tassaneeyakul W, et al. Effects of *Phyllanthus amarus* on the pharmacokinetics of midazolam and cytochrome P450 activities in rats. *Xenobiotica*. 2012;42(7):641-648.
33. Guo Y, Guo Y, Chen Y, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):213-217.
34. Cheng C, Qian J, Wang Z, et al. Influences of *Corydalis decumbens* on the Activities of CYP450 Enzymes in Rats with a Cocktail Approach. *Biomed Res Int*. 2019;9614781.
35. Tu JH, He YJ, Chen Y, et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):805-810.
36. Qiu F, Jiang J, Ma Y, et al. Opposite Effects of Single-Dose and Multidose Administration of the Ethanol Extract of *Danshen* on CYP3A in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:ID 730734.
37. Qiu F, Wang G, Zhang R, et al. Effect of *danshen* extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(6):656-662.
38. Zheng L, Lu Y, Cao X, et al. Evaluation of the impact of *Polygonum capitatum*, a traditional Chinese herbal medicine, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by using a cocktail of probe drugs. *J Ethnopharmacol*. 2014;158(Pt A):276-282.
39. Matsuda K, Nishimura Y, Kurata N, et al. Effects of continuous ingestion of herbal teas on intestinal CYP3A in the rat. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(2):214-221.
40. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between *St John's wort* and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):525-535.
41. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, et al. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol*. 2010;48(3):839-845.
42. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P T*. 2013;38(7):407-419.
43. Xiao CQ, Chen R, Lin J, et al. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica*. 2012;42(2):173-178.
44. Soyata A, Hasanah AN, Rusdiana T. Isoflavones in Soybean as a Daily Nutrient: The Mechanisms of Action and How They Alter the Pharmacokinetics of Drugs. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(6):799-810.