

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY 5 A JEJICH PADĚLKY

PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITORS AND THEIR COUNTERFEITS

VÍT LICHTENBERG^a A MARTIN KUCHAR^{a,b}

^a Forensic Laboratory of Biologically Active Substances, Department of Chemistry of Natural Compounds, University of Chemistry and Technology Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6, The Czech Republic

^b National Drug Headquarters of the Criminal Police and Investigation Service Police of The Czech Republic, The Department of Coordination, Education and Strategy, Prague, Strojnická 935/27, p.o. BOX 62/NPC, The Czech Republic

Abstrakt: Rozvinuté země jsou již několik let sužovány stále větším množstvím padělaných léků, zejména tzv. „life style“ léky, které se užívají na erektilní dysfunkci, hubnutí nebo se může jednat o anabolické steroidy. Právě erektilní dysfunkce je nejčastějším sexuálním problémem mužů. Týká se už dokonce mladých mužů okolo 20 let. Bohužel je erektilní dysfunkce opředena sociálním stigmatem, tudíž se spousta mužů zdráhá navštívit specialistu. Při užívání padělků či neschválených léků se mohou dostavit fatální následky, jelikož dochází k absenci vyšetření, jehož součástí je predikce účinků již užívaných léků v kombinaci s léky na erektilní dysfunkci.

Klíčová slova: PDEs; Inhibitory PDE5; erektilní dysfunkce; padělané léky

ÚVOD

Enzymy jsou unikátní sloučeniny, protože sdílí společný hlavní úkol a tím je katalýza reakcí v našem těle, a přesto se vzájemně liší v mnoha ohledech, jako je kupříkladu schopnost katalyzovat přeměnu jen určité sloučeniny nebo skupiny sloučenin podobného typu (substrátová specifita) nebo ze všech možných přeměn, kterými by mohla sloučenina projít provést právě jednu konkrétní (účinková specifita), která je pro organismus obvykle z energetických důvodů výhodná. Jednou ze základních tříd jsou hydrolázy, do které patří velmi početná skupina enzymů souhrnně nazývaná jako fosfodiesterázy (PDEs). Podílejí se na celé řadě klíčových procesů v našem organismu a vzhledem

k faktu, že hydrolyzují pouze cyklické nukleotidy, tj. cyklický adenosin-3',5'-monofosfát (cAMP) a cyklický guanosin-3',5'-monofosfát (cGMP), a jsou přítomny v různých tkáních, staly se fosfodiesterázy vhodným cílem pro vývoj léčiv, přičemž mezi neúspěšnější patří například užívání inhibitorů fosfodiesterázy 5 na léčbu erektilní dysfunkce, které je možné znát pod obchodními názvy Viagra, Cialis a další.

Léky a farmaceutický průmysl obecně patří mezi nejlukrativnější odvětví, a proto není divu, že zločinecké organizace vidí příležitost k zisku velkého množství peněz. Organizace mají vstup na trh usnadněný několika faktory. Jednak to může být neexistující jednotná mezinárodní legislativa, jed-

nak vysoká poptávka po lécích, které jsou pro lidi třeba z finančních důvodů nedosažitelné, nebo se ostýchají navštívit lékaře se svým problémem, což může být i případ erektilní dysfunkce. Ta je nejčastějším sexuálním problémem mužů a negativně ovlivňuje jejich život a udržování vztahů. Přičemž dnešní doba padělatelům nahrává zase o něco více, kdy se naprostá většina obchodů přesunula do online prostoru, tzv. internetových lékáren, které nemají nic společného s legálními internetovými lékárnami, jedná se o nelegální e-shopy. Bohužel, lidé nemají většinou žádné ponětí o tom, jaký hazard páchají na svém těle nakupováním padělaných či neschválených léků.

FOSFODIESTERÁZY

V lidském genomu bylo objeveno dohromady 21 genů, které kódují velké množství PDEs. Vznikají buď jako produkty různých genů, pak hovoříme o izoenzymech, nebo jako produkty stejných genů v kombinaci s alternativním sestřihem, v takovém případě se jedná o izoformy enzymu.¹ Přestože všechny PDEs katalyzují štěpení cyklických nukleotidů, je třeba, aby byly rozděleny do podskupin na základě sekvenční příbuznosti, kinetických, regulačních a farmakologických vlastností, dle těchto

parametrů rozeznáváme celkem 11 rodin (PDE1-11). Rodiny 4, 7, 8 selektivně štěpí cAMP, rodiny 5, 6, 9 selektivně štěpí cGMP a rodiny 1, 2, 3, 10, 11 štěpí oba cyklické nukleotidy.²

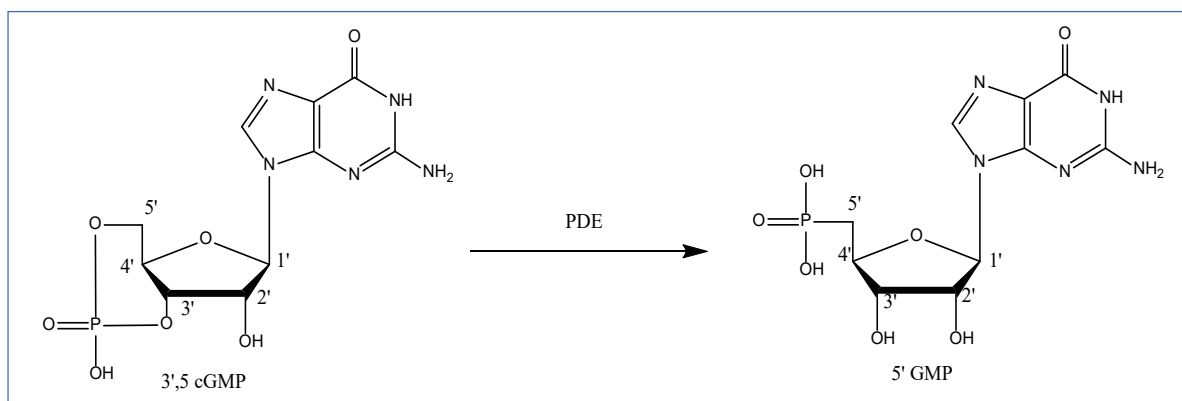
Cyklické nukleotidy vystupují v signální transdukcii v roli druhých posílů. Na povrchu buněk dochází ke stimulaci receptorů prostřednictvím agonistů, a právě cyklické nukleotidy přebírají jejich poselství uvnitř buňky. Současně PDEs ovlivňují intracelulární hladinu cAMP a cGMP, čímž se významně podílejí na regulaci řady kritických procesů, ke kterým patří buněčný růst, proliferace, diferenciacie, vznik zánětu nebo relaxace hladkého svalstva.³

FOSFODIESTERÁZA 5 A JEJÍ INHIBITORY

Jedná se o vůbec nejprostudovanější ze všech PDEs. Existuje ve třech různých izoformách, které vznikají z jednoho genu s využitím alternativního sestřihu, přičemž mají označení PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3, a právě koncové číslo poukazuje na variantu sestřihu uplatněného po transkripci v rámci úprav. PDE5 je regulována na genetické úrovni pomocí sestřihu, nicméně k regulaci může dojít i prostřednictvím posttranslační modifikace, jako je fosforylace, která enzym aktivuje, nebo nitrosylace,

Tab. 1 – Majoritní exprese jednotlivých PDEs ve tkáních. (Zdroj: převzato a upraveno z citace⁴)

Rodina	Majoritní exprese ve tkáních
PDE1	Mozek, hladké svalstvo, srdce, varlata
PDE2	Kůra nadledvin, mozek, srdce
PDE3	Srdce, hladké svalstvo, krevní destičky, tuková tkáň
PDE4	Všudypřítomný
PDE5	Srdce, krevní destičky, mozeček, ledviny, gastrointestinální trakt, plíce
PDE6	Sítnice
PDE7	Kosterní svalstvo, imunitní buňky, mozek
PDE8	Jádra, ledviny, varlata, štítná žláza, imunitní buňky
PDE9	Mozek, ledviny
PDE10	Mozek, varlata
PDE11	Prostata, varlata, kosterní svalstvo



Obr. 1 – Obecné schéma hydrolyzy cGMP (Zdroj: zpracováno autory).

kteřá enzym naopak dovede k degradaci.⁵

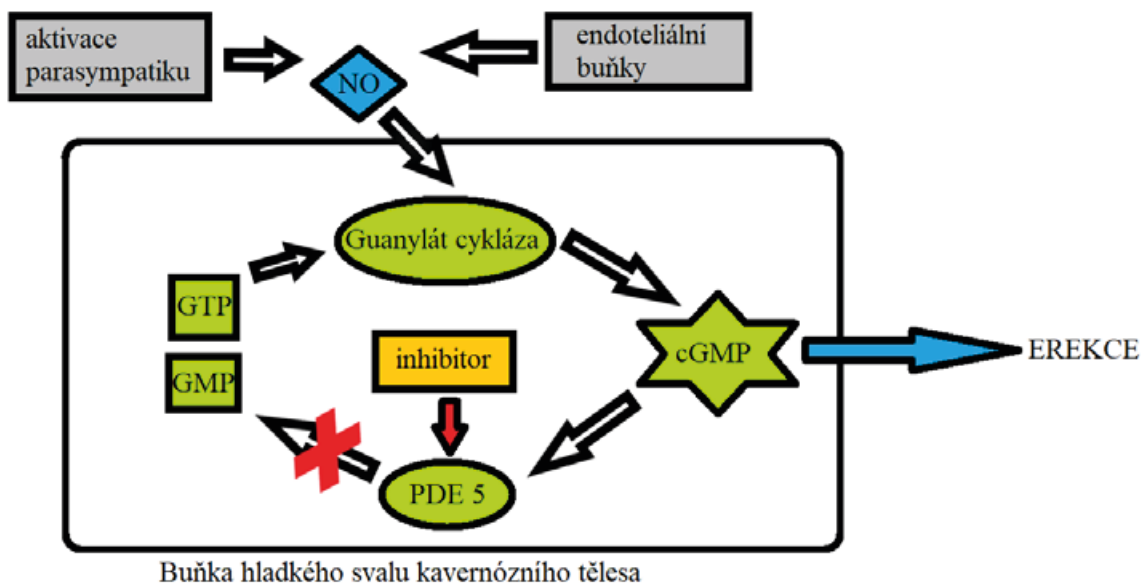
PDE5 selektivně štěpí pouze cGMP, který vzniká z guanosintrifosfátu (GTP) za účasti guanylát cyklázy. Aby celý proces proběhl, musí být cykláza aktivována mediátorem oxidem dusnatým, který se uvolňuje v buňkách endotelu cév po non-adrenergní a non-cholinergní nervové stimulaci. Nově vzniklý cGMP se pak účastní řady procesů jako druhý posel, zároveň je ale také degradován při vyšších intracelulárních hladinách právě prostřednictvím PDE5, která má za úkol snížit koncentraci cGMP na bazální hladinu. K aktivaci PDE5 a následné hydrolyze dochází dvěma základními cestami. Buď se cGMP váže přímo na domény zvané GAF, které jsou lokalizované na PDE5, a dojde k její aktivaci, nebo cGMP aktivuje protein dependentní kinázu (PKG), která fosforyluje PDE5 a zvyšuje tím vázání cyklického nukleotidu do katalytického místa.^{5,6}

V našem těle však nastávají situace, při kterých je žádoucí, aby PDE5 neštěpila cGMP a nesnižovala tím jeho hladinu, a proto byly vyvinuty inhibitory, které omezují aktivitu PDE5 za účelem ponechat vyšší intracelulární hladinu cGMP. Pochopení toho, jak inhibitory interagují s PDE5, je klíčové pro vyvíjení nových a selektivnějších inhibitorů, protože preparáty aktuálně dostupné mají různou afinitu i k dalším PDEs, což znamená, že jejich užívání s sebou nese možné vedlejší účinky. V dnešní době se inhibitory PDE5 používají zejména na léčbu erektilní dysfunkce (ED), plicní arteriální hypertenze a symptomů spojených se syndromem

dolních močových cest (LUTS).^{5,7}

K pochopení mechanismu účinku PDE5 inhibitorů je potřeba porozumět mechanismu vzniku erekce, protože léčba ED je jistě oblast medicíny s největším využitím těchto inhibitorů. Cílem léčby je relaxace hladké kavernózní svaloviny, protože za normální situace je svalovina v ochablém stavu, kdy jsou svaly mírně staženy, což umožňuje jen malý průtok krve do penisu pro nutriční účely. Po předchozí sexuální stimulaci se uvolňuje oxid dusnatý v buňkách endotelu cév po non-adrenergní a non-cholinergní nervové stimulaci. Oxid dusnatý poté přestupuje difuzí do buněk hladké svaloviny, čímž dochází k aktivaci guanylát cyklázy a zvýšené produkci cGMP. Následně se spustí celá kaskáda reakcí, která vede k relaxaci hladké svaloviny, čímž dochází k dilataci cév. Po rozšíření cév se plní kaverny topořivých těles krví, a právě jejich zvětšení vede ke stlačení žil a tím ke snížení odtoku krve. Tento stav je po určitou dobu udržován reflexním okruhem.⁸⁻¹⁰

V dnešní době je k dispozici celá řada inhibitorů, které se odlišují svou selektivitou, účinností, nástupem, trváním účinku, cenou a řadou dalších parametrů. Za první selektivní inhibitor PDE5 byla považována látka s názvem zaprinast, která byla syntetizována v roce 1974, pozdější studie však odhalily, že tomu není pravda, ale i přesto se jednalo o velmi důležitý nástroj pro inhibici PDE5. O více než 20 let později byla patentována látka s názvem sildenafil, která je již velmi dobře známá jako selektivní inhibitor PDE5 pro léčbu ED.¹¹ Počátky silde-



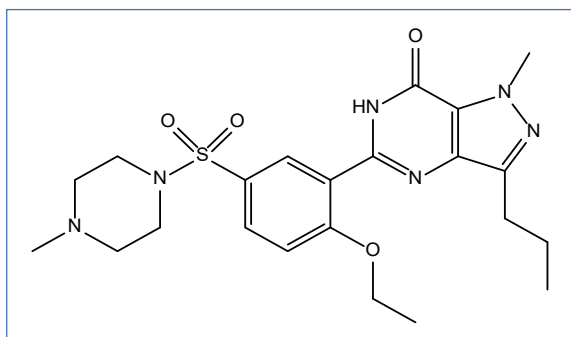
Obr. 2 – Schéma působení inhibitoru PDE5. (Zdroj: převzato a upraveno z citace⁶⁾)

nafilu provází poněkud kuriózní historka, protože se původně předpokládalo, že sildenafil bude mít blahodárné účinky na léčbu ischemických onemocnění. Vliv se ukázal jako méně podstatný, avšak muži z testované skupiny lidí odmítli vrátit preparát s odkazem na to, že zlepšuje jejich sexuální výkonnost.¹²

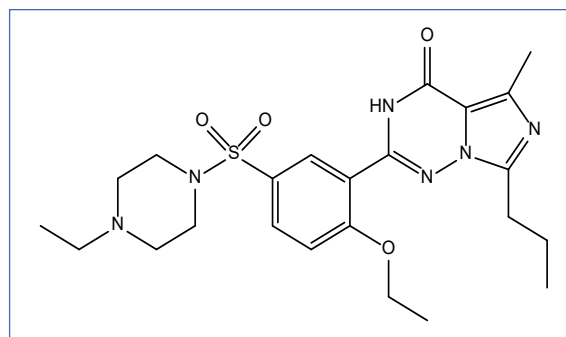
Mezi celosvětově schválené patří sildenafil, tadalafil, vardenafil a avanafil, mezi další schválené pouze v některých zemích světa se řadí udenafil, mirodenafil a v budoucnu možná též lodenafil. Globálně užívané preparáty se příliš neliší strukturálními vlastnostmi, ale mají odlišnou farmakokinetiku a farmakodynamické vlastnosti, což se v klinické praxi odráží zejména v rychlosti nástupu účinku a délce jeho působení. Samotná efektivnost inhibitorů PDE5 je závislá na integritě dráhy oxidu dusnatého, který je potřeba pro syntézu cGMP a v případě narušení nebo poškození dráhy oxidu dusnatého nelze očekávat tak výrazné benefity. K onemocněním snižující dostupnost NO řadíme například diabetes, denervace erektilní tkáně po radikální prostatektomii nebo metabolický syndrom. Přestože všechny PDE5 inhibitory vykazují různou aktivitu k ostatním PDEs, tak pouze u PDE6 byla pozorována zkřížená reaktivita, což se

projevuje změnami barevného vidění. Pouze tadalafil je možné vyjmout z této skupiny, protože u něj nejsou zaznamenány žádné změny barevného vidění. Výhodou tadalafilu je též možnost jej využívat k dlouhodobé léčbě v malých dávkách, tzn. schopnost dosáhnout erekce bez přímé časové vazby na aplikaci léku. Nespornou výhodou tadalafilu je též prokázaná zlepšená funkce beta buněk Langerhansových ostrůvků a tím zmírnění důsledků metabolického syndromu. Na druhou stranu selektivnějším přípravkem je zcela jistě sildenafil, který bývá první volbou pro pacienty s ED, avšak ještě účinnější je vardenafil, který kromě inhibice PDE5 také blokuje influx vápenatých iontů do buněk hladkého svalstva a tím podporuje vazorelaxaci. Avanafil bývá vhodnou volbou pro pacienty, kteří trpí více onemocněními najednou, protože má velmi rychlý nástup účinku a disponuje vyšší selektivitou, zároveň společně s tadalafillem mají oproti sildenafilu a vardenafilu méně vedlejších účinků.^{11, 13-15}

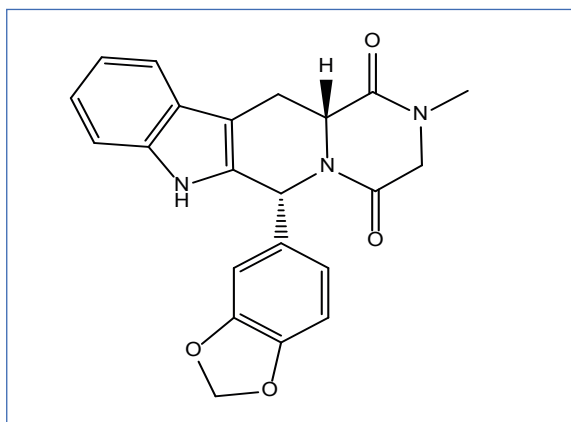
Do budoucna mají určitý potenciál i přípravky udenafil, mirodenafil či lodenafil. Jejich hlavní devízou by měla být skutečnost, že jsou vhodné pro léčbu ED u lidí, kteří trpí dalšími obtížemi, jako je například diabetes. V Evropské unii zatím není schválený žádný z těchto léků, které se užívají pře-



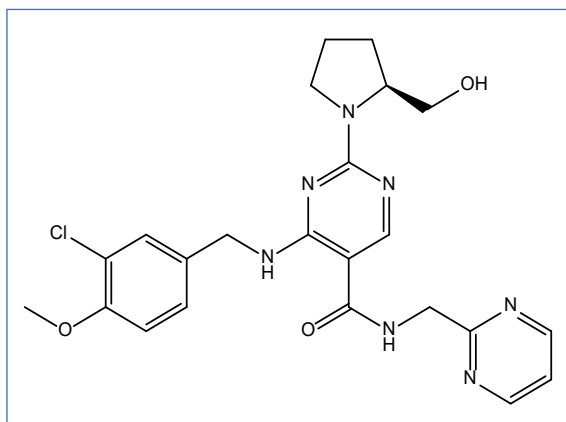
Obr. 3 – Struktura sildenafilu (Zdroj: zpracováno autory).



Obr. 5 – Struktura vardenafilu (Zdroj: zpracováno autory).



Obr. 4 – Struktura tadalafilu (Zdroj: zpracováno autory).



Obr. 6 – Struktura avanafilu (zdroj: zpracováno autory).

Tab. 2 – Porovnání inhibitorů PDE5. (Zdroj: převzato a upraveno z citace ^{13, 15, 16})

	Obchodní název	Nástup max. efektu	Doba účinku	Dávka (mg)	Výhody/Nevýhody
Sildenafil	Viagra	1h	12h	25, 50, 100	Rychlý nástup účinku, nižší cena generik
Tadalafil	Cialis	2h	36h	2,5, 5, 10, 20	Nejdelší trvání účinku, pomalý nástup efektu, nízké riziko lékových interakcí
Vardenafilu	Levitra	<1h	12h	5, 10, 20	Rychlý nástup účinku, vyšší riziko lékových interakcí
Avanafil	Spedra	30 min	6h	50, 100, 200	Nejrychlejší nástup účinku, vhodné pro pacienty s více onemocněními

vážně v Asii, a dokonce lodenafil je prozatím teprve ve fázi klinických testů.¹⁷

Až jedna třetina mužů s ED nereaguje na inhibitory PDE5 nebo jsou s dlouhotrvající léčbou nespokojeni kvůli slábnoucímu účinku, dále do této skupiny patří také muži, kteří inhibitory nemohou užívat pro kontraindikaci s dalšími léky, jako jsou

nitraty, a nakonec někteří uživatelé trpí závažnějšími nežádoucími účinky. Existují i jiné alternativní varianty pro léčbu nebo zmírnění ED, v dnešní době se užívá apomorfin, který se váže na dopaminové receptory D1 a D2 a při stimulaci hypotalamu dochází k následnému zvýšení syntézy NO, který je potřeba pro tvorbu cGMP. Nicméně apomorfin

se v ČR používá pouze pro léčbu pacientů trpících Parkinsonovou chorobou. Další volbou, byť spornou, může být užívání yohimbinu, protože některé studie uvádí, že jeho afrodiziakální účinky jsou pouze placebem, naproti tomu existuje i řada studií tvrdící opak. Yohimbin je indolový alkaloid pocházející ze stromu bujarník johimbe, nicméně sám o sobě nezlepšuje signifikantně sexuální funkce.^{14, 18, 19} Užívání yohimbinu může být také velmi nebezpečné, jsou známé případy velmi těžkého předávkování, přičemž jeden skončil i smrtí. Při vyšších perorálních dávkách se mohou dostavit četné vedlejší efekty, jako je rychlý srdeční tep, abnormální srdeční tlak, studený pot či nespavost. Avšak u nás není možné v legálním distribučním řetězci narazit na léčivý přípravek s obsahem yohimbinu.^{20, 21}

PADĚLKY INHIBITORŮ PDE5

Hlavním tématem do budoucích let by jistě měla být jednotná mezinárodní legislativa, protože její absence upozaduje urputný boj proti padělkům. V Evropské unii existuje řada směrnic i nařízení, kterými se snaží EU maximálně znepříjemnit distribuci padělků, i přesto se nedaří zabránit veškerému vstupu falzifikátů na evropský trh. Na vině může být právě nedostatečná spolupráce se státy, na jejichž území se nachází distributoři. S aktuální dobou přichází však další problém a tím jsou

internetové lékárny, které zažívají stále větší rozmach, přičemž se jedná o nelegální internetové weby snažící se tvářit jako legální lékárny. V České republice smí prostřednictvím e-shopu prodávat lékárny jen v případě, že existuje napojení na zdravotnické zařízení (kamennou lékárnu) a je splněno značné množství zákonných povinností. Zároveň je možné na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) najít seznam lékáren, které mají povolený tento typ prodeje. Jenže už zde začíná obrovský problém, protože lidé většinou nemají ponětí o těchto informacích i přes osvětu ze strany SÚKL, který vede kampaň Nebezpečné léky. Avšak je nutné pamatovat i na osoby, které zcela vědomě navštěvují nelegální internetové lékárny za účelem vyhnout se návštěvě u lékaře.^{22, 23}

V literatuře se člověk může dočíst v oblasti inhibitorů PDE5 o termínech generické léky, nelegální přípravek a padělek léčebného přípravku, bohužel zde pokračuje neinformovanost občanů, což může mít vážné následky. **Generika** jsou přípravky vyráběné po vypršení patentu na originální léčivo, ve výsledku se tedy jedná o lék kvalitativně i kvantitativně shodný s originálem z hlediska účinné látky a lékové formy, často se však liší obsahem a množstvím pomocných látek. Generika zvyšují konkurenci na trhu a tím snižují cenu daných přípravků, čímž jsou dostupnější pro více pacientů v rozvinu-

Tab. 3 – Přehled padělků. (Zdroj: převzato a upraveno z citace²²)

Padělek	Druh padělku
Lék	Žádná účinná látka (API)
	Nesprávná účinná látka
	Správná účinná látka, nesprávné množství
	Velmi dobrá kopie
	Prošlé originální léčivo
Účinná látka (API)	Neautorizovaná API prodávaná jako autorizovaná API
	API vyráběna jinou metodou
	API vyráběna neregistrovanou firmou
Obaly	Kopírování originálního balení
Dokumentace	Certifikát stability, údaje o dovozu atd.

tých zemích, obrovským přínosem jsou pak zejména v Africe a na Blízkém východě.^{24, 25} **Nelegální přípravek** je případ udenafilu či mirodenafilu, které sice v některé zemi jsou registrované a obsahují účinnou látku, ale v ČR jsou přípravky s jejich obsahem v rozporu s legislativou. U těchto přípravků nedochází k úmyslnému a podvodnému označení identity, přesto ale je jejich užívání podobný risk jako u padělků.^{26, 27} Přestože si téměř každý něco představí pod pojmem **padělek léčivého přípravku**, tak ve světě stále neexistuje jednotná definice, čímž samozřejmě vzniká mezera v legislativě a znovu nás to odkazuje na potřebu mít jednotnou mezinárodní legislativu. Proč se vlastně vede debata ohledně definice? Některé názory neustále staví porušení duševního vlastnictví před veřejné zdraví, nejvíce se využívá definice od WHO, že za padělané léky se označují ty, které jsou záměrně a podvodně nesprávně označeny, pokud jde o totožnost nebo zdroj.^{22, 28}

Z následující tabulky je možné vyzorovat, že pod slovem padělek se podle zákona o lécích skrývají značné příležitosti pro padělatele.

Všechny varianty nemusí nutně znamenat kritické ohrožení zdraví uživatelů, mezi nejzávažnější je možné zařadit padělky, které neobsahují žádnou či nesprávnou účinnou látku (API), správnou ve špatném množství nebo neschválený analog, poslední dvě možnosti se také vyskytují v padělcích ve vzájemné kombinaci. V případě absence API může nastat zejména progresse základního stavu ED. Pokud bude v tabletách nesprávná API, tak se dá jen obtížně predikovat její účinek na organismus a případné interakce s dalšími medikamenty. Při nesprávném množství API hrozí předávkování jak v případě malého množství, tak v případě velkého množství, protože uživatel je schopen si vzít i několik tablet, aby dosáhl chtěného účinku, načež to může vést k předávkování. Aby toho nebylo málo, tak padělky samy o sobě obsahují také nejrůznější kontaminanty, jako například různá barviva kvůli napodobení vzhledu, často se vyskytuje v padělcích sádra, amfetamin, komerční barvy, paracetamol

a zbytky rozpouštědel, přičemž některé látky tam jsou omylem z důvodu špatné výrobní praxe a jiné úmyslně třeba kvůli zvýšení marže. Není možné opomíjet samotné místo, kde se padělky vyrábí, protože se v naprosté většině případů nejedná o čisté a sterilní prostory, tudíž se v padělcích také často potvrdí přítomnost různých bakterií, zejména z rodu *Bacillus*.²⁹⁻³³

Samostatnou kapitolou jsou lékové interakce a kontraindikace, lidé si totiž neuvědomují, že obcházením lékařů ochuzují sami sebe o screening na různá onemocnění, tudíž ve výsledku nemohou předpokládat, ba obvykle nemají ani ponětí o tom, jak bude jejich současná medikace interagovat s přípravky zakoupenými na internetu. Do extrémně rizikových je možné přiřadit zejména užívání nitrátů (nitroglycerin), kdy při současném užití s inhibitory PDE5 může docházet k synkopě neboli krátkodobé ztrátě vědomí, protože PDE5 inhibitory potencují hypotenzní účinek nitrátů. Dále jsou problematické alfa blokátory, u kterých v kombinaci s PDE5 inhibitory může dojít k vážné hypotenzii. Nakonec jsou to látky, které ovlivňují systém cytochromu P450, který v játrech zajišťuje metabolismus inhibitorů PDE5 a ve výsledku může být silně ovlivněna koncentrace těchto látek v séru, což může vést ke změně profilu vedlejších účinků, změně účinnosti nebo závažnosti lékových interakcí.²⁹⁻³³

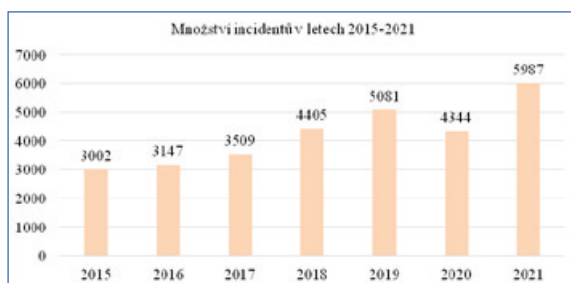
Mohlo by se zdát, že padělky léčivých přípravků jsou jediným problémem, ale srovnatelné ne-li větší nebezpečí představují přírodní doplňky stravy a jim podobné produkty, u kterých je naprosto nedostatečná regulace a na trh se dostávají přípravky, které se prezentují jako stoprocentně přírodní, načež se při analýzách často objeví přítomnost inhibitorů PDE5 nebo jejich neschválených analogů. Uživatelé se tedy nechají velmi často oklamat tím, že považují přírodní produkty za bezpečné. Nedávno proběhl v Singapuru ukázkový případ s přírodními produkty, kdy muselo být hospitalizováno 150 lidí, které spojoval přírodní doplněk obsahující látku na léčbu diabetu a inhibitory PDE5. Zároveň existuje

mnoho studií, které se zabývají analýzou přírodních doplňků stravy na podporu potence. Jedna z nich například testovala 58 přípravků, z toho 57 deklarovalo, že jsou stoprocentně přírodního původu, ale výsledkem se ukázalo, že 81% obsahuje syntetické inhibitory PDE5 nebo jejich analogy a pouze 14 z nich varovalo před užíváním, pokud člověk bere nitráty.^{29, 31}

SITUACE PADĚLKŮ INHIBITORŮ PDE5 U NÁS A VE SVĚTĚ

Dle informací dostupných na The Pharmaceutical Security Institute (PSI) jsou nejvíce padělanou skupinou právě farmaka zahrnující léky na léčbu ED. Léky na genitourinární systém jsou populární zejména ve většině Evropy a v USA, kde se hojně šíří i další tzv. „life style“ léky, jako jsou přípravky na hubnutí, anabolické steroidy či hormony. Data za rok 2021 ukazují, že padělkům vládnou léky na močopohlavní systém následované léky na nervovou soustavu, které od roku 2016 zaznamenávají stálý nárůst. Vysoce padělaná jsou také antibiotika, ale ta se padělají především v rozvojových státech a je mnohem náročnější vést nějakou směrodatnou statistiku, protože vzhledem k nedostatečným regulacím se padělky k lidem dostávají i prostřednictvím legálního distribučního řetězce. Vzhledem k nedostatku peněz lidé často ani nemají možnost řešit, jestli by jim přípravky mohly potenciálně ublížit, protože pokud je alespoň nevyzkouší, mohou jim hrozit závažné a často i smrtelné infekce a onemocnění, jako je například malárie.^{34, 35}

Při pohledu na obrázek 8 je možné sledovat

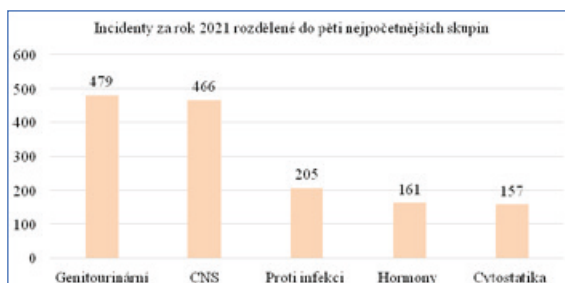


Obr. 7 – Top 5 nejvíce padělaných kategorií. (Zdroj: převzato a upraveno z citace³⁴)

množství incidentů, tedy situací, do nichž byla zapojena policie během let 2015-2021. Poslední roky panuje vzestupný trend v počtu incidentů. Výjimkou tvoří rok 2020, který byl silně postihžen celosvětovou pandemií, což v praxi znamená i to, že byly policejní orgány mnohem více vytíženy jinými činnostmi, čímž mohlo dojít k celkově nižšímu počtu zaznamenaných incidentů.

Na tzv. „černém trhu“ samozřejmě prodej padělaných PDE5 inhibitorů vzkvétá, ale málokoho napadne, že i do legálního distribučního řetězce se mohou dostat padělané léky. Celý proces výroby léku v továrně přes jeho přepravu, skladování, distribuci až po jeho předání pacientovi do rukou je jakýsi životní cyklus, který je rizikový kvůli značnému množství článků vstupujících do celého procesu, zejména pak přeprava a skladování by mohly být nejrizikovějšími uzly celého cyklu. Naštěstí je výskyt padělků v případě EU na legálním trhu nízký, avšak extrémně nebezpečný, protože dochází k narušení důvěry v lékárníka, lékaře a celý zdravotnický systém. V ČR se padělky na legálním trhu prakticky nevyskytují. Bohužel v rozvojových státech je situace dramaticky odlišná.³⁶⁻³⁸

Málokdo by asi uhadl, že prodávání například padělané viagry je mnohem výdělečnější činnost než výroba a prodej kokainu. Uvádí se, že zisková marže je u sildenafilu kvůli levnému materiálu a vysoké ceně za konečnou tabletu až 2000x vyšší než v případě kokainu. To však není jediný důvod, proč se v posledních letech organizované skupiny přeorientovávají z prodeje drog na prodej padělků léků, kromě vysoké marže jsou u padělků v porov-



Obr. 8 – Množství incidentů za posledních 5 let. (Zdroj: Převezato a upraveno z citace³⁴)

nání s drogami velmi nízké, dalo by se říct skoro až směšné tresty, vzhledem k riziku, které lidem při užívání padělků hrozí. K nákupu drog se lidé obvykle uchylují z jiných důvodů, než je tomu v případě padělků, kdy lidé většinou potřebují funkční léky, aby mohli řešit svůj zdravotní problém. Tudíž je možné pozorovat lhostejnost padělatelů vůči běžným lidem, protože není pochyb, že si padělatelé velmi dobře uvědomují, že lidé například nemají na originální léky finance nebo jsou pro ně nedostupné, tudíž nemají jinou možnost než nakoupit padělané léky. A zatímco k drogám má většina států velmi podobný a tvrdý postoj, tak u padělků se představitelé jednotlivých států určitým způsobem podílejí na vzkvétajícím trhu s falzifikáty vzhledem k absenci jednotné mezinárodní spolupráce.^{22,37}

Padělky se vlastně vyrábějí v téměř každé části světa na té nejvíce sofistikované úrovni i na méně propracované. Nicméně, pokud by se nějaké státy daly označit za centrum světového dění výroby, pak by to byla Indie a Čína, kde kromě obrovské produkce je i obrovský prodej; dále klíčové pro celý proces jsou pak tranzitní zóny, kterými jsou Spojené arabské emiráty, ale také třeba Švýcarsko, Mexiko či Nový Zéland. Dokonce až 53% zabavených padělků pocházelo z Indie, z Číny pak 30%, do zbytku světa se často dováží také z Ruska, Filipín nebo Latinské Ameriky, ale do EU je téměř výhradně dováženo toto zboží z Indie, Číny a Hong Kongu.^{22,35} Rozvinuté státy jsou sužovány přílivem padělků zaměřených na životní styl, jako jsou právě léky na léčbu ED, hormony nebo steroidy, a státy Evropy právě procházejí zatěžkávací zkouškou, kterou představují internetové lékárny, protože dle WHO je až 50% léků prodávaných na internetu padělaných.³⁹

U nás je, v porovnání s jinými státy Evropy, jako jsou Velká Británie, Francie nebo Německo, mnohem příznivější situace, padělky se u nás také hojně vyskytují, nicméně se naštěstí soustřeďují na „černém“ trhu a v legálním distribučním řetězci se dosud žádný takový případ neobjevil díky velmi propracovanému systému kontroly SÚKL, který úzce

spolupracuje s Policií ČR, celními orgány i dalšími mezinárodními organizacemi.²⁶

BOJ PROTI PADĚLKŮM A DOPADY

Důvodů, proč se padělky tak rozmohly, je několik, ale existují tři hlavní. Prvním důvodem je už výše diskutovaná vysoká výtěžnost v porovnání s drogami. Za druhé je to nízká detekce při vstupu do státu, protože celní správa při tak obrovském množství nemá šanci zkontrolovat vše a k odhalení dochází až na lokální úrovni, kdy už je téměř nemožné dopátrat, odkud padělky přišly. Třetím důvodem jsou už také diskutované velmi nízké tresty. Farmaceutické společnosti sice mohou vymáhat odškodnění za porušení duševního vlastnictví, ale ve výsledku to není nijak odstrašující vzhledem k faktu, že kromě placení odškodného si zločinci za mřížemi příliš dlouho neposedí, při porovnání například s tresty za činnosti týkající se drog.⁴⁰

Abyste celá situace někdy otočila k lepšímu, tak je nutné dosáhnout kompromisu na definici padělku, aby ji bylo možné aplikovat ve všech státech bez narušení tamní legislativy. Kýženým cílem je vytvořit mezinárodní úmluvy, jako je tomu v případě narkotik.⁴¹

Největší mezinárodní policejní organizací je INTERPOL, který má pod sebou hned několik operací zaměřujících se na padělatelů. Největší operací je Pangea, ta probíhá již od roku 2008, a zaměřuje se na webové stránky s cílem rozkrýt síť padělatelů. V následující tabulce jsou data za roky 2018-2021, přičemž v roce 2019 operace neprobíhala za účelem zlepšení monitoringu, aby celá operace byla méně předvídatelná.⁴⁰ Údaje jsou značně rozmanité, což poukazuje na nevyzpytatelnost trhu s padělky, množství padělků v letech 2020 a 2021 je uvedeno v kusech i z toho důvodu, že jsou do celkového množství promítnuty i různé padělané pomůcky, kterých kvůli pandemii bylo velké množství.⁴² Zajímavostí je také, že v letech 2004-2008 bylo zabaveno 35,8 milionu padělaných tablet sildenafilu, což je za dané období 7x více než všech ostatních padělaných produktů od Pfizeru.²⁹

Tab. 4 – Přehled operace Pangea za roky 2018-2021. (Zdroj: Převezato a upraveno z citace^{40, 43, 44})

Rok	Počet zapojených zemí	Množství	Hodnota (v mil. \$)	Počet zadržených	Počet zrušených webových stránek
2018	116	500 tun	14	859	3671
2020	90	4,4 milionu kusů	14	121	2500
2021	92	9 milionů kusů	23	277	113 020

Jaké jsou dopady užívání padělaných léků na zdraví uživatelů, je již diskutováno výše, avšak nejsou to zdaleka jediné dopady. Uživatelům vzniká přímé ekonomické poškození, protože lék je buď neúčinný nebo naopak budou muset vynaložit další peníze na léčbu problémů, které způsobily padělané léky. Vážným problémem je také porušení duševního vlastnictví, firmy zároveň přicházejí o peníze, které se využívají na výzkum a vývoj nových léků, nebo aby bylo možné zlevnit léky stávající. Tomu padělky samozřejmě brání, nehledě na to, že firmy mají velké náklady i kvůli přibývajícím ochranným prvkům na lécích, do kterých spadá jedinečný identifikátor (UI) a prostředek k ověření manipulace s obalem (ATD), které mají zabránit vstupu padělaných léčivých přípravků do distribučního řetězce.³⁰ Značně také trpí životní prostředí, protože zatímco legitimní firmy likvidují odpad dle přísných předpisů, tak padělatelé jej zkrátka vylévají do řek nebo se ho zbavují na běžných skládkách.^{32, 40}

ZÁVĚR

Padělkům inhibitorů PDE5 se nedostává pozornosti, jaké by si zasloužily, přestože dochází evidentně k ohrožení zdraví uživatelů, kteří vyhledávají přípravky na internetu zejména kvůli tomu, že jsou nedostatečně informovaní o číhajícím nebezpečí, nákup z domova je pohodlný a erektilní dysfunkce je opředaná sociálním stigmatem, který brání spoustě mužů navštívit lékaře. Originální léky jsou velmi účinné, kvalitní a bezpečné, ale jejich cena může být limitující pro některé lidi, a proto se uchylují k padělkům, které zcela běžně obsahují špatné množství účinné látky, žádnou účinnou látku, nebo zcela jinou, to vše v kombinaci se zbytky barviv,

rozpouštědel a dalšími pomocnými, potenciálně nebezpečnými látkami. V dnešní době je k dispozici špičková technika na analýzu padělků, nicméně vše je zpomaleno nesourodou či zcela chybějící mezinárodní spoluprací. Do budoucna je potřeba se zaměřit zejména na zlepšení informovanosti lidí ohledně nebezpečnosti internetových lékáren a padělků, například prostřednictvím různých kampaní, které zasáhnou většinu věkových skupin, což je obzvláště důležité, protože erektilní dysfunkce trápí v podstatě všechny věkové kategorie. U většiny lidí panuje domněnka, že nakupují originální a neškodné léky. Dále je potřeba se zaměřit i na to, jak pomoci s erektilní dysfunkcí lidem, kteří si nemohou léky dovolit z finančních důvodů. Bohužel pro někoho mohou být i generika nad rámec finančních možností. V ideálním případě by pak lidé přestali nebo velmi omezili nákup padělaných léků na internetu. Pokud se nepovede lidi přesvědčit prostřednictvím různých kampaní, pak je potřeba mnohem více zapracovat na politických aspektech a přimět ke spolupráci všechny nebo alespoň na prostou většinu států.

Konflikt zájmů/Conflict of interest: Autoři prohlašují, že v souvislosti s tímto článkem jsou bez konfliktu zájmů.

Dedikace: Tento výstup vznikl v rámci projektu Ministerstva vnitra České republiky, *Pharmacri-me – forenzní identifikace prohormonů a padělků léčiv* – projekt č. VJ01010043

Dedication: This work was supported from the grant of the Ministry of Interior of the Czech Republic, Pharmacime – forensic identification of prohormones and counterfeit medicine – grant No VJ01010043

Corresponding author: Doc. Ing. Martin Kuchař, Ph.D., email: martin.kuchar@vscht.cz
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, Praha 6 - Dejvice

Keywords: PDEs, PDE5 inhibitors, erectile dysfunction, counterfeit medicines

Abstract: For several years developed countries have been afflicted by an increasing number of counterfeit medicines, particularly „lifestyle“ drugs used to treat erectile dysfunction and weight loss drugs, as well as steroids. Erectile dysfunction is the most common sex problem by men, which already affects a certain percentage of young men at around the age of 20. Because of the social stigma associated with erectile dysfunction, a lot of men are reluctant to see a specialist and don't realize that using counterfeit or unapproved medicines can have fatal consequences as it is impossible to predict their effect, for example, if the person is already taking some other medication.

LITERATURA

- Francis, S. H.; Turko, I. V.; Corbin, J. D. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Relating structure and function. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*; Elsevier, 2000; pp 1-52.
- Conti, M.; Beavo, J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu. Rev. Biochem.* **2007**, *76*, 481–511.
- Azevedo, M. F.; Faucz, F. R.; Bimpaki, E.; Horvath, A.; Levy, I.; de Alexandre, R. B.; Ahmad, F.; Manganiello, V.; Stratakis, C. A. Clinical and

- Molecular Genetics of the Phosphodiesterases (PDEs). *Endocr. Rev.* **2014**, *35* (2), 195–233.
- Omori, K.; Kotera, J. Overview of PDEs and Their Regulation. *Circ. Res.* **2007**, *100* (3), 309–327.
- Ahmed, W. S.; Geethakumari, A. M.; Biswas, K. H. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-Function Regulation and Therapeutic Applications of Inhibitors. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *134*, 111128.
- Zamecnik, L.; Dvoracek, J. Tadalafil - moderní možnost v léčbě erektilní dysfunkce. *Interní Med.* **2005**, *7* (2), 84–87.
- Giblo, V.; Louda, M.; Pacovský, J. Přehled současné farmakoterapie LUTS. *Urol. pro praxi.* **2014**, *15* (3), 108–114.
- Dhaliwal, A.; Gupta, M. PDE5 Inhibitors, 2021. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549843/> (accessed March 06, 2022).
- Dean, R. C.; Lue, T. F. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol. Clin. North Am.* **2005**, *32* (4), 379–395.
- Čihák, R. *Anatomie 2*, 1st ed.; Avicenum: Praha, 1988.
- Andersson, K.-E. PDE5 Inhibitors - Pharmacology and Clinical Applications 20 Years after Sildenafil Discovery. *Br. J. Pharmacol.* **2018**, *175* (13), 2554–2565.
- Hynek, R.; Valentová, O.; Kodíček, M. *Biochemie - chemický pohled na biologický svět*, 2nd ed.; VŠCHT: Praha, 2018.
- Pohanka, M.; Starka, L. Farmakoterapie erektilní dysfunkce inhibitory fosfodiesterazy. *Urol. pro praxi.* **2010**, *11* (3), 131–135.
- Valentová, K.; Entnerová, P.; Urbaníková, J.; Šimánek, V. Chemistry of Male Sexuality. *Chem. List.* **2004**, *98* (12), 1119–1129.
- Hellstrom, W.; Katz, E.; Tan, R.; Rittenberg, D. Avanafil for Erectile Dysfunction in Elderly and Younger Adults: Differential Pharmacology and Clinical Utility. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2014**, *10*, 701–711.
- Bultas, J.; Karetová, D. Farmakoterapie erektilní dysfunkce - kde jsme a kam směřujeme. *Kardiol. Rev. Int. Med.* **2014**, *16* (4), 281–287.
- Cho, M. C.; Paick, J. S. Udenafil for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2014**, *10*, 341–354.
- Guillén, V.; Rueda, J.-R.; Lopez-Argumedo, M.; Solà, I.; Ballesteros, J. Apomorphine for the

- Treatment of Erectile Dysfunction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Sex. Behav.* **2020**, 49 (8), 2963–2979.
19. Wibowo, D. N. S. A.; Soebad, D. M.; Soebadi, M. A. Yohimbine as a Treatment for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turkish J. Urol.* **2021**, 47 (6), 482–488.
 20. Zhu, L.; Han, X.; Zhu, J.; Du, L.; Liu, L.; Gong, W. Severe Acute Intoxication with Yohimbine: Four Simultaneous Poisoning Cases. *Forensic Sci. Int.* **2021**, 320, 110705.
 21. Song, J.; Sharman, T. Yohimbine Induced Type II Myocardial Injury: An Underrecognized and Dangerous Adverse Effect. *Am. J. Med. Case Reports* **2019**, 7 (11), 271–273.
 22. Dégardin, K.; Roggo, Y.; Margot, P. Understanding and Fighting the Medicine Counterfeit Market. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, 87, 167–175.
 23. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). *Sbírka zákonů ČR*, 378/2007 Sb.
 24. Generic drug facts, 2018. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts#f1> (accessed March 06, 2022).
 25. Newton, P. N.; Amin, A. A.; Bird, C.; Passmore, P.; Dukes, G.; Tomson, G.; Simons, B.; Bate, R.; Guerin, P. J.; White, N. J. The Primacy of Public Health Considerations in Defining Poor Quality Medicines. *PLoS Med.* **2011**, 8 (12), e1001139.
 26. Padělky léků a nelegální přípravky, 2010. SÚKL. <https://www.sukl.cz/padelky-leku-a-nelegalni-pripravky> (accessed March 06, 2022).
 27. Co je to nelegální přípravek?, 2021. O léčích. <http://www.olecich.cz/co-je-to-nelegalni-pripravek> (accessed March 06, 2022).
 28. Johnston, A.; Holt, D. W. Substandard Drugs: A Potential Crisis for Public Health. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, 78 (2), 218–243.
 29. Chiang, J.; Yafi, F. A.; Dorsey Jr, P. J.; Hellstrom, W. J. G. The Dangers of Sexual Enhancement Supplements and Counterfeit Drugs to “Treat” Erectile Dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* **2017**, 6 (1), 12–19.
 30. Sansone, A.; Cuzin, B.; Jannini, E. A. Facing Counterfeit Medications in Sexual Medicine. A Systematic Scoping Review on Social Strategies and Technological Solutions. *Sex. Med.* **2021**, 9 (6), 100437.
 31. Patel, D. N.; Li, L.; Kee, C.-L.; Ge, X.; Low, M.-Y.; Koh, H.-L. Screening of Synthetic PDE-5 Inhibitors and Their Analogues as Adulterants: Analytical Techniques and Challenges. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, 87, 176–190.
 32. World Health Organization. *Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products*; Geneva, 2017.
 33. Counterfeit Drugs Kill!, 2006. Impact. 2008. <https://www.gphf.org/images/downloads/impactbrochure.pdf> (accessed March 06, 2022).
 34. Therapeutic Categories, 2021. Psi-inc. <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories> (accessed March 06, 2022).
 35. OECD; EUIPO. Mapping the scale of the fake pharmaceutical challenge. *Trade in Counterfeit Pharmaceutical Products*, 1st ed.; OECD Publishing: Paris, 2020; pp 29–41.
 36. Veselý, O. Padělky léčiv stále více pronikají na evropský trh. *MediNews* **2010**, 2010 (7), 37.
 37. Blackstone, E. A.; Fuhr, J. P.; Pociask, S. The Health and Economic Effects of Counterfeit Drugs. *Am. Heal. drug benefits* **2014**, 7 (4), 216–224.
 38. Zálešáková, P. Padělky a nelegální přípravky - 1. část. *FarmiNews* **2010**, 2010 (2), 16–17.
 39. Clark, F. Rise in Online Pharmacies Sees Counterfeit Drugs Go Global. *Lancet* **2015**, 386 (10001), 1327–1328.
 40. OECD; EUIPO. The push factors behind counterfeit pharmaceuticals and impact of counterfeit medicines. *Trade in Counterfeit Pharmaceutical Products*, 1st ed.; OECD Publishing: Paris, 2020; pp 53–57.
 41. Shepherd, M. Beef up International Cooperation on Counterfeits. *Nat. Med.* **2010**, 16 (4), 366–366.
 42. Operation Pangea – shining a light on pharmaceutical crime, 2019. Interpol. <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2019/Operation-Pangea-shining-a-light-on-pharmaceutical-crime> (accessed March 06, 2022).
 43. Global operation sees a rise in fake medical products related to COVID-19, 2020. Interpol.. <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2020/Global-operation-sees-a-rise-in-fake-medical-products-related-to-COVID-19> (accessed March 06, 2022).
 44. Thousands of fake online pharmacies shut down in INTERPOL operation, 2021. Interpol.. <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2021/Thousands-of-fake-online-pharmacies-shut-down-in-INTERPOL-operation> (accessed March 06, 2022).