

Farmakologicky indukovaná gynekomastie u dětských pacientů: Přehled nejčastějších léků

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH^{1,2}, Joachim Pilin³, Jan Tkáč², Marianna Kotradyová²

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie, FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

³III. lékařská fakulta Univerzita Karlova Praha

Gynekomastie je benigní zvětšení prsní žlázy u mužů, které může mít významný psychologický dopad, zejména u dětí a adolescentů. Tento článek se zabývá farmakologicky indukovanou gynekomastií a nejčastějšími léky, které mohou přispět k jejímu vzniku. V rámci naší analýzy jsme identifikovali a přezkoumali relevantní studie a kazuistiky publikované v databázi PubMed, které se zabývají různými aspekty gynekomastie u dětských pacientů. Důležitým krokem v prevenci gynekomastie je informovanost zdravotnického personálu, rodičů a pacientů o potenciálních rizicích spojených s užíváním určitých léků. Je nevyhnutelné, aby při předepisování léčby byly zohledněny veškeré možné vedlejší účinky, a aby se provedlo důkladné zhodnocení poměru přínosů a rizik. Mimo jiné se doporučuje provádět pravidelné kontroly a hodnocení pacientů, kteří užívají rizikové léky, aby bylo možné včas identifikovat a řešit případné příznaky gynekomastie. Tento článek zdůrazňuje potřebu zvýšené pozornosti k vybraným lékům, které jsou nejčastěji uváděny v odborné literatuře, a multidisciplinární přístup k léčbě. Informovanost o farmakologických rizicích a podpora ze strany zdravotnických odborníků jsou klíčové pro prevenci a zvládnutí tohoto stavu, ale také pro psychologickou pohodu dětských pacientů trpících touto diagnózou.

Klíčová slova: gynekomastie, benigní zvětšení prsní tkáně, dětská gynekomastie, léky indukovaná gynekomastie.

Pharmacologically induced gynecomastia in pediatric patients: a review of the most common medications

Gynecomastia is a benign enlargement of breast tissue in males that can have significant psychological impacts, especially in children and adolescents. This article focuses on pharmacologically induced gynecomastia and the most common medications that may contribute to its development. In our analysis, we identified and examined relevant studies and case reports published in the PubMed database that discuss various aspects of gynecomastia in pediatric patients. An important step in the prevention of gynecomastia is the awareness of healthcare professionals, parents, and patients regarding the potential risks associated with the use of certain medications. It is essential that all possible side effects are considered when prescribing treatment and that a thorough assessment of the benefits and risks is conducted. Additionally, it is recommended to carry out regular check-ups and evaluations of patients who are taking high-risk medications to identify and address any symptoms of gynecomastia in a timely manner. This article emphasizes the need for increased attention to selected medications commonly cited in the scientific literature and a multidisciplinary approach to treatment. Awareness of pharmacological risks and support from healthcare professionals are crucial for the prevention and management of this condition, as well as for the psychological well-being of pediatric patients suffering from this diagnosis.

Key words: gynecomastia, benign breast tissue enlargement, pediatric gynecomastia, drug-induced gynecomastia.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(1):33-36

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.007>

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 1. 2025

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH

jul.bartkova@gmail.com

Úvod

Gynekomastie je benigní proliferace prsní žlázy u mužů, která může mít různé příčiny a projevy. Rozlišujeme mezi pravou gynekomastií, kde dochází ke skutečné proliferaci prsní tkáně, a pseudogynekomastií na podkladě zvýšeného ukládání tuku. Dále se gynekomastie dělí na unilaterální a bilaterální, přičemž bilaterální forma je častější. Příčinou gynekomastie je nepoměr mezi účinky estrogenu a androgenu na prsní tkáň. Estrogeny stimulují proliferaci prsní tkáně, zatímco androgeny mají inhibiční účinek. U mužů je koncentrace estrogenů podobná jako u žen ve folikulární fázi, ale několikanásobně vyšší koncentrace testosteronu blokuje nárůst prsní tkáně. I když mohou být hladiny hormonů ve fyziologickém rozmezí, gynekomastie může vzniknout v důsledku relativního nedostatku androgenů nebo nadbytku estrogenu, případně modifikace signálů vyvolaných těmito hormony, které se vážou na receptory v prsní tkáni (1–4). Gynekomastie může mít fyziologickou nebo patologickou formu. Fyziologická forma se objevuje u novorozenců, v pubertě a u mužů v přechodu do seniorského věku. Většinou sama odezní a doporučuje se jen psychologická podpora (5). Naopak patologická gynekomastie může mít různé příčiny, jako jsou léky, periferní hypergonadotropní hypogonadismus, centrální hypogonadotropní hypogonadismus, hyperthyroidismus, neoplazmata a další metabolické poruchy (1). V tomto článku se zaměříme na farmakologicky indukovanou gynekomastii, která je zodpovědná za přibližně 20 % všech případů (6). Farmakologické příčiny gynekomastie mohou zahrnovat různé léky, které ovlivňují hormonální rovnováhu v těle. Vzhledem k tomu, že gynekomastie se může projevit v jakémkoli věku, je důležité být obeznámen s rizikovými faktory a sledovat pacienty, u nichž se příznaky objevují, aby bylo možné zahájit vhodnou léčbu. Prevalence farmakologicky indukované gynekomastie ukazuje na potřebu důkladného monitorování a včasné intervence, zejména v případě, kdy je gynekomastie způsobena užíváním léků, které mohou mít dlouhodobé následky na duševní zdraví adolescentů. V této souvislosti je klíčové, aby zdravotnický personál, včetně pediatriů a psychologů, aktivně spolupracoval

na vytváření multidisciplinárního přístupu k prevenci a léčbě tohoto stavu. Důležitým krokem v prevenci gynekomastie je také informovanost jak zdravotnického personálu, tak rodičů a pacientů o potenciálních rizicích spojených s užíváním určitých léků. Je nezbytné, aby byly při předepisování léčby zohledněny všechny možné vedlejší účinky a aby bylo provedeno důkladné zhodnocení poměru přínosů a rizik. Kromě toho je doporučeno provádět pravidelné kontroly a hodnocení pacientů, kteří užívají rizikové léky, aby bylo možné včas identifikovat a řešit případné příznaky gynekomastie.

Přehled léků

Atypická antipsychotika – risperidon

Mezi časté nežádoucí účinky první a druhé generace antipsychotik, patří hyperprolaktinémie, která v určitých případech může vést ke gynekomastii u dospělých, ale i mladistvých. Tato hyperprolaktinémie, která svým centrálním i periferním účinkem blokuje gonadální osu a vede tak k projevům hypogonadismu vč. možnosti gynekomastie. Druhá generace antipsychotik je upřednostňována pro méně časté extrapyramidální vedlejší účinky. Avšak jejich negativní efekt na metabolismus by neměl být opomíjen, a to především u mladistvých. Pro děti od 5 let a dospívající trpící poruchami chování, zvláště agresivními epizodami, je nejčastěji indikován lék risperidon. Dále je tento lék indikován off-label pro léčbu psychotických poruch při mentální retardaci a poruše autistického spektra nebo pro léčbu hyperkinetické poruchy chování (7). Atypická antipsychotika se vážou a inhibují D2 dopaminové receptory v hypofýze a snižují jejich inhibiční efekt na sekreci prolaktinu, a tím zvyšují jeho koncentraci v krvi. Dle popisné statistiky, která analyzovala jednotlivá oznámení nežádoucích účinků u dětí od 3 do 17 let, jenž užívali risperidon, bylo 1 317 z 8 047 hlášených nežádoucích účinků právě gynekomastie (8). Jiná kohortní studie poukázala na pětinašobné zvýšení rizika gynekomastie u dospívajících mezi 15–18 lety, kteří užívají risperidon oproti těm, jenž tento lék neužívají (9). Je dostupná kazuistika

o pacientovi, který byl od 7 do 15 let léčen risperidonom, a v 17 letech se u něj objevily první známky oboustranné gynekomastie (10).

Methylfenidát – Ritalin, Concerta

Některé stimulans centrálního nervového systému obsahující methylfenidát používané při léčbě poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) u dětí, dospívajících a dospělých mohou velmi vzácně vést k rozvoji gynekomastie. Methylfenidát působí především bloádou zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, čímž zvyšuje jejich dostupnost v synaptické šterbině, což pomáhá zlepšit pozornost, kontrolu impulzů a snížit hyperaktivitu. Přesný mechanismus, který vede ke gynekomastii není znám. Množství hlášených případů, kdy přípravky obsahující methylfenidát, jako například Concerta nebo Ritalin, způsobily gynekomastii u dětí a dospívajících, je omezené. Je dostupná kazuistika 15letého pacienta s ADHD, kterému byla indikována Concerta o dávce 27 mg/den, dávka však byla kvůli neúčinnosti o měsíc později zvýšena na 36 mg/den. Při následné kontrole bylo patrné zvětšení prsní žlázy. Po vysazení léku gynekomastie do měsíce vymizela (11). Druhá kazuistika popisuje případ 10letého pacienta, léčeného nejprve dávkou 18 mg/den Concerty, u kterého se po navýšení na 54 mg/den objevila oboustranná gynekomastie. V tomto případě gynekomastie nevymizela po vysazení léků (12).

Antiepileptika – natrium-valproát, pregabalin

Existuje mnoho typů antiepileptik, která jsou indikována k léčbě epilepsie a bipolární poruchy u dětí, dospívajících a dospělých. Základně se dělí na úzkospektrá, kdy účinná látka ovlivňuje pouze jednu strukturu a na širokospektrá antiepileptika, která ovlivňují více receptorů a cílových struktur. Mezi zastupce úzkospektrých antiepileptik se řadí mimo jiné i pregabalin, který se váže na napětově řízené kalciové kanály v centrálním nervovém systému. K širokospektrým antiepileptikům patří kyselina valproová. Oba druhy antiepileptik mohou vzácně způsobovat gynekomastie, avšak přesný mechanismus, který stojí za tímto nežádoucím účinkem,

není známý. Je dostupná kazuistika, která informuje o 12letém pacientovi, kterému byl indikován natrium-valproát pro léčbu epilepsie. Dávka byla pomalu titrována až na finálních 500 mg dvakrát denně, kdy se krátce po dosažení této koncentrace objevily symptomy gynekomastie. Lék byl proto vysazen a gynekomastie do dvou týdnů vymizela (13). Byly popsány dva případy gynekomastií po podání úzkospektrých antiepileptik, a to konkrétně pregabalínu. V jednom případě se u 15letého pacienta, léčeného karbamazepinem, klobazamem a lamotriginem opakovaně objevovaly epileptické záchvaty. Proto mu byl nasazen pregabalin v dávce 4,3 mg/kg/den. Po necelých dvou měsících se u něj objevilo bolestivé unilaterální zvětšení prsní žlázy bez navýšení hladin veškerých hormonů v krvi. Dávka byla snížena na 2,1 mg/kg/den a do tří měsíců gynekomastie odezněla. V druhém případě byla 18letému pacientovi také indikována polyfarmakoterapie při léčbě epilepsie a pregabalin byl předepsán v dávce 6 mg/kg/den. U tohoto pacienta se do 4 týdnů objevila unilaterální gynekomastie, která také vymizela po vysazení léku (14).

Isoniazid

Isoniazid je chemoterapeutikum používané v léčbě tuberkulózy, které inhibuje syntézu mykolových kyselin, čímž zastavuje tvorbu buněčné stěny mykobakterií. Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky isoniazidu patří také gynekomastie (15, 16). Z léků zahrnutých ve standardním režimu léčby tuberkulózy, byl pouze isoniazid hlášen jako ten, který je spojen s gynekomastií (17). V článku z roku 2020 je popsán případ 11letého chlapce, u kterého se po čtyřech měsících léčby tuberkulózy terapeutickými dávkami isoniazidu (250 mg, resp. 10 mg/kg) rozvinula gynekomastie. Ta regredovala po vysazení isoniazidu během osmi týdnů. Mechanismus vzniku gynekomastie u isoniazidu je pravděpodobně spojen s jeho schopností ovlivnit metabolismus estrogenů a androgenů, stejně jako s ovlivněním hladiny vitamínu B6 (18).

Omeprazol

Omeprazol je látka upravující žaludeční sekreci a patří do skupiny inhibitorů protonové pumpy, což je nejúčinnější skupina léčiv

pro inhibici sekrece HCl. Inhibuje produkci žaludeční kyseliny bez ohledu na vyvolávající podnět (19). Mezi indikace patří léčba a prevence recidivy žaludečních a duodenálních vředů, eradikace *H. pylori*, prevence a léčba vředů spojených s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID), léčba Zollinger-Ellisonova syndromu a refluxní ezofagitidy (19). Mechanismus vzniku gynekomastie u inhibitorů protonové pumpy není zcela objasněn. Předpokládá se však, že souvisí s nadbytkem estrogenů, nedostatkem androgenů nebo změnou poměru estrogen-testosteron (20). Bylo pozorováno, že omeprazol ve vysokých dávkách inhibuje cytochrom P450 3A4, což je jaterní enzym zodpovědný za metabolismus estradiolu. To vede ke zvýšení hladiny estradiolu a narušení poměru estrogenů k androgenům, což může vyvolat gynekomastii (21, 22). Studie zkoumající riziko vzniku gynekomastie u pacientů užívajících inhibitory protonové pumpy, poskytla výpočty relativního rizika pro chlapce mladší 20 let. Ve srovnání s amoxicilinem, který gynekomastii nezpůsobuje, bylo relativní riziko 1,83. Autoři této studie zdůrazňují, že lékaři by měli být o tomto nežádoucím účinku informováni při předepisování inhibitorů protonové pumpy, zejména mladým mužům a chlapcům, kteří mohou být negativně ovlivněni sociálními, psychickými a emocionálními dopady gynekomastie (23).

Ranitidin

Ranitidin je blokátor žaludečních receptorů H₂, který inhibuje sekreci HCl v parietálních buňkách žaludku. Působí jako kompetitivní inhibitor a ovlivňuje žaludeční sekreci. Primárně inhibuje stimulovanou sekreci HCl, avšak je méně účinný než inhibitory protonové pumpy (16). Od roku 2020 je na doporučení EMA registrace těchto přípravků v ČR pozastavena (24). Ranitidin je srovnatelný, ne-li lepší, než většina ostatních antiulcerózních léků při léčbě a prevenci různých gastrointestinálních onemocnění spojených se sekrecí žaludeční kyseliny (25). Mezi antiulcerózními léky, jako jsou omeprazol a zejména cimetidin, byla častá asociace s gynekomastií. Případy gynekomastie spojené s užíváním ranitidinu jsou však méně časté. V pediatrické populaci byla publikována studie o 17letém

pacientovi, u něhož se po užívání 150 mg ranitidinu dvakrát denně vyvinula gynekomastie. Po vysazení léku došlo k regresi, ale po opětovném podání ranitidinu se gynekomastie znovu objevila. Po dalším vysazení léku došlo k regresi během 8 týdnů bez terapie. Přesný mechanismus, kterým ranitidin způsobuje gynekomastii, není znám. Ve studii, kterou představili Galbraith a Michnovicz, se uvádí, že na rozdíl od cimetidinu nemá ranitidin vliv na 2-hydroxylaci estradiolu (26, 27, 28).

Somatropin

Somatropin je lidský růstový hormon připravovaný pomocí technologie rekombinantní DNA (16, 29). Haibach et al. v roce 1983 identifikovali 43 publikovaných případů předpubertální gynekomastie (30), a v roce 1985 Descamps et al. přidali dalších 16 případů, z nichž 13 bylo označeno jako „idiopatické“ (31). Malozowski et al. popsali největší skupinu pacientů (n = 22) s předpubertální gynekomastií spojenou s léčbou růstovým hormonem. Mechanismus gynekomastie způsobené růstovým hormonem dosud nebyl objasněn (32). Byly však identifikovány receptory GH v buněčných liniích lidské prsní tkáně (33), což naznačuje, že GH může podporovat růst přímo přes tyto receptory, přes laktogenní receptory, nebo nepřímo prostřednictvím produkce inzulinu podobného růstového faktoru (31). V 63 % popsanych případů byl nástup gynekomastie zaznamenán během prvních 6 měsíců léčby GH; nerovnoměrné časové rozložení naznačuje, že tato asociace souvisí s léčbou a vyskytuje se krátce po zahájení podávání GH. Přestože zjištění naznačují, že gynekomastie způsobená GH u předpubertálních chlapců je časově omezená a benigní povahy, vyšetření prsů u pacientů léčených GH by nemělo být opomíjeno a mělo by být rutinně prováděno (32).

Metoklopramid

Metoklopramid je prokinetikum používané k léčbě gastroezofageálního refluxu jak u dětí, tak u dospělých (16, 34). Ve studii zahrnující dva pacienty – kojence a adolescenta – u nichž se po léčbě metoklopramidem vyvinula gynekomastie, se uvádí, že pravděpodobně neexistuje specifický časový interval ani dávka, která by vedla k perzistentní

hyperprolaktinémii. Hyperprolaktinémie je předpokládanou příčinou gynekomastie při užívání metoklopramidu. Metoklopramid funguje jako antagonist D2 receptorů jak periferně, tak centrálně, čímž inhibuje dopaminem závislou hypothalamickou sekreci inhibičních faktorů prolaktinu (35).

Závěr

Farmakologicky indukovaná gynekomastie představuje závažný zdravotní problém, který má význam pro pediatrické pacienty, a to nejen z hlediska fyzického zdraví, ale i psychologického a sociálního vývoje. Jak bylo uvedeno

v tomto přehledu, gynekomastie, definovaná jako benigní proliferace prsní tkáně, může být způsobena širokým spektrem léků, včetně atypických antipsychotik, některých antiepileptik a hormonálních terapií. Upozornění ze strany lékaře na možnost gynekomastie u vybraných léků je proto klíčové. Současně nemusí být jednoduše odlišitelná fyziologická pubertální gynekomastie od farmakologicky indukované nebo jiné patologické gynekomastie, a proto při větší nebo recidivující gynekomastii v období puberty a vždy při gynekomastii mimo období puberty (prepubertální, postpubertální) je nutné vyšetření dětským endokrinologem.

Vzhledem k tomu, že gynekomastie může vyvolat pocity hanby, úzkosti a sociální izolace, je nezbytné, aby zdravotníci zohlednili nejen biologické aspekty, ale také psychosociální vliv na mladé pacienty. Závěrem lze říci, že farmakologicky indukovaná gynekomastie u dětí a adolescentů je komplexní problém, který vyžaduje soustavné úsilí v oblasti výzkumu, klinické praxe a vzdělávání. Zlepšení povědomí o této problematice, zavedení rutinního sledování a včasná intervence mohou významně přispět k prevenci a k léčbě tohoto stavu, a tím zlepšit kvalitu života mladých pacientů postižených gynekomastií.

LITERATURA

- Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7(6):778-793. doi:10.1111/andr.12636.
- Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies. *Horm Res*. 1997;48(3):95-102. doi:10.1159/000185497.
- Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(11):684-698. doi:10.1038/nrendo.2014.139.
- Rocheffort H, Garcia M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. *Pharmacol Ther*. 1983;23(2):193-216. doi: 10.1016/0163-7258(83)90013-x. PMID: 6366826.
- Leung AKC, Leung AAC. Gynecomastia in Infants, Children, and Adolescents. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2017;10(2):127-137. doi:10.2174/1872214811666170301124033.
- Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1123-1140. doi:10.1002/phar.1138.
- Drtilková I. Risperidon v léčbě hyperkinetické poruchy/ADHD u dětí. *Čes a slov Psychiat*. 2013;109(4):178-181.
- Rafaniello C, Sullo MG, Carnovale C, et al. We Really Need Clear Guidelines and Recommendations for Safer and Proper Use of Aripiprazole and Risperidone in a Pediatric Population: Real-World Analysis of EudraVigilance Database. *Front Psychiatry*. 2020;11:550201. Published 2020 Dec 2. doi:10.3389/fpsy.2020.550201.
- Ertman M, Carleton B, Brophy JM. Risperidone and Risk of Gynecomastia in Young Men. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(9):671-673. doi:10.1089/cap.2015.0024.
- Raj R, Dwivedi P, Elshimy G. Chronic risperidone use leading to gynecomastia in young adult male. *Endocr Pract*. 2021;27(6 suppl). doi:10.1016/j.epr.2021.04.751.
- Karayagmurlu A, Varli AT, Coskun M. Gynecomastia: A Rare Adverse Effect of Methylphenidate in an Adolescent Boy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(2):337-339. doi:10.9758/cpn.2020.18.2.337.
- Coskun M, Adak I, Akaltun I. Bilateral gynecomastia in a pre-adolescent boy while under treatment with methylphenidate

- and paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):537-538. doi:10.1097/JCP.0000000000000141.
- Alsaffar H, Almalki K, Alsabqi A. Gynecomastia induced by sodium valproate in a child: a very rare side effect. *Endocr Pract*. 2021;27(12 Suppl).
- Málaga I, Sanmarti FX. Two Cases of Painful Gynecomastia and Lower Extremity Pain in Association with Pregabalin Therapy. *Epilepsia*. 2006;47:1576-1579.
- Souhrn údajů o přípravku Nidrazid – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11059>.
- Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. Farmakologie. Grada Publishing; 2018.
- Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. *Trop Med Int Health*. 2009;14(11):1329-1337. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02375.x.
- Poon SWY, Siu KK, Tsang AMC. Isoniazid-induced gynecomastia: report of a paediatric case and review of literature. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):160. Published 2020 Oct 27. doi:10.1186/s12902-020-00639-9.
- Souhrn údajů o přípravku Helicid – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/57925>.
- Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1010-1015. doi:10.1016/S0025-6196(11)60671-X.
- Satoh T, Munakata H, Fujita K, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(5):695-700. doi:10.1248/bpb.26.695.
- Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(2):240-246. doi:10.1016/j.mayocp.2017.10.022.
- He B, Carleton B, Ertman M. Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2019;39(5):614-618. doi:10.1002/phar.2245.
- Buckingham L. Suspension of ranitidine medicines in the EU – European Medicines Agency. European Medicines

- Agency. April, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-ranitidine-medicines-eu>.
- Grant SM, Langtry HD, Brogden RN. Ranitidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*. 1989;37(6):801-870. doi:10.2165/00003495-198937060-00003.
- Bhatia MS, Gautam P, Saha R. Ranitidine-Induced Gynecomastia. *Int J Health Sci Res*. 2015;5(9):628-630.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs [published correction appears in *BMJ*. 1994;308(6932):819]. *BMJ*. 1994;308(6927):503-506. doi:10.1136/bmj.308.6927.503.
- Galbraith RA, Michnovicz JJ. The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med*. 1989;321(5):269-274. doi:10.1056/NEJM198908033210501.
- Souhrn údajů o přípravku Genotropin – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/69697>.
- Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, et al. Specificity spillover at the hormone receptor--exploring its role in human disease. *N Engl J Med*. 1989;320(10):640-645. doi:10.1056/NEJM198903093201005.
- Rosen N, Yee D, Lippman ME, et al. Insulin-like growth factors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1991;18 Suppl 1:S55-S62. doi:10.1007/BF02633529.
- Malozowski S, Stadel BV. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr*. 1995;126(4):659-661. doi:10.1016/S0022-3476(95)70372-1.
- Murphy LJ, Murphy LC, Stead B, et al. Modulation of lactogenic receptors by progesterone in cultured human breast cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(2):280-287. doi:10.1210/jcem-62-2-280.
- Souhrn údajů o přípravku Cerucal – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/13959>.
- Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol*. 1997;24(2):79-81. doi:10.1097/00004836-199703000-00006.