

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. Léčba byla proto vysazena 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-Elissonova 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, psychologickými a emocionálními dopady gynekomastie (23).

### Ranitidin

Ranitidin je blokátor žaludečních receptorů H<sub>2</sub>, 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 inzulínu podobného růstového faktoru (31). V 63 % popsáných 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