

Klinická farmakologie a farmacie

2023

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – TOXIKOLOGIE

Editorial

Kyselina fytoová – škodí či pomáhá?

Intoxikace blokátory kalciových kanálů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bolest u neurologických nemocí z povolání

KAZUISTIKY

**Chirurgická léčba gynekomastie vyvolané bicalutamidom,
přehled vybraných liekov spôsobujúcich nežiaduce účinky – gynekomastiu**

Obsah

HLAVNÍ TÉMA – TOXIKOLOGIE

- 147** Jiří Kassa
Editorial
- 149** Veronika Frýbortová, Eva Anzenbacherová, Pavel Anzenbacher
Kyselina fytoová – škodí či pomáhá?
- 152** Marek Pecha
Intoxikace blokátory kalciových kanálů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 156** Edvard Ehler
Bolest u neurologických nemocí z povolání

KAZUISTIKY

- 160** Júlia Bartková, Dominika Miklišová, Miroslava Verbat, Ema Šutaková, Alžběta Novotná, Zuzana Jelinková, Břetislav Lipový
Chirurgická léčba gynekomastie vyvolanej bikalutamidom, prehľad vybraných liekov spôsobujúcich nežiaduce účinky – gynekomastiu

» KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 37, 2023, ČÍSLO 4 TIRÁŽ

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Přiborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, PhD., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Citační zkratka:

Klin. farmakol. farm.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa.

Články prochází dvojí recenzí.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky
upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Editorial

Jiří Kassa

Katedra toxikologie a vojenské farmacie FVZ Univerzita obrany, Hradec Králové

Člověk funguje jako otevřená soustava. To znamená, že je neustále exponován nejrůznějším cizorodým látkám, které se do lidského organismu dostávají cestou respiračního systému, zažívacího systému a přes kůži či sliznice včetně očí. Tyto látky mohou na člověka působit pozitivně, nebo naopak mohou lidskému organismu škodit, a to buď přímo, nebo cestou svých metabolitů. V 16. století lékař a alchymista Paracelsus prohlásil, že všechno je jed, ve všem je jed, záleží pouze na dávce. Proto studiu nežádoucích (toxických) účinků nejrůznějších cizorodých látek patří významné místo mezi biomedicínskými obory. Tímto studiem se zabývá vědní obor zvaný **toxikologie**.

Toxikologie je samostatný, multidisciplinární vědní obor, studující nepříznivé účinky chemických nebo přírodních látek na živé organismy za účelem vysvětlení podstaty těchto nepříznivých účinků a stanovení pravděpodobnosti jejich výskytu. Ke svému bádání využívá toxikologie metodické a teoretické znalosti celé řady jiných vědních oborů, jako jsou organická a analytická chemie, biochemie, farmakologie a molekulární biologie. Nejbližším oborem toxikologie je farmakologie, která studuje osud léčiv v organismu a mechanismy jejich působení na lidský organismus. Podle předmětu zkoumání se toxikologie dělí na celou řadu specializovaných podoborů, jako jsou průmyslová toxikologie zabývající se toxikologií průmyslově vyráběných látek, potravinářská toxikologie hodnotící zdravotní rizika látek obsažených v potravinách, jako jsou konzervanty, barviva, sladidla, mykotoxiny či antibiotika, ekotoxikologie zkoumající rizika zamoření životního prostředí toxickými

látkami, forenzní toxikologie verifikující použití toxické látky vůči člověku a v neposlední řadě vojenská toxikologie studující nepříznivé biologické účinky vysoce toxických látek, které představují reálné či potenciální nebezpečí zneužití k vedení chemické války nebo k teroristickým útokům, za účelem stanovení optimálního způsobu preventivní a následné ochrany živé síly před těmito účinky. Současná toxikologie je charakterizována stále častějším využíváním nejmodernějších metod a výsledků základního výzkumu, především z oblasti molekulární biologie, rostoucím významem preventivního charakteru toxikologie a stále užším sepětím moderních počítačových technologií s výzkumem v oblasti toxikologie.

Velké chemické havárie v indickém městě Bhopál (únik velkého množství methylisokyanátu a kyanovodíku z chemické továrny na pesticidy, který vedl k intoxikaci více než 520 000 lidí, z nichž během tří dnů kolem 8 000 obětí zemřelo) nebo v italském městě Seveso (únik přibližně 2 kilogramů extrémně toxického dioxinu z továrny na herbicidy, který způsobil otravu asi 200 dospělých lidí a mnoha dětí) jen dokazují význam studia možného poškození zdraví člověka průmyslově vyráběnými látkami, mezi něž patří i průmyslově vyráběné agrochemikálie (zvláště organofosforové a karbamátové pesticidy), používané ve velkém množství v zemědělství hlavně rozvojových zemí, kde představují trvalou hrozbu pro zdraví člověka, jak nakonec ukazují každoroční statistiky WHO zaznamenávající ve světě stovky tisíc intoxikací. Rovněž nabývá na významu stále narůstající znečišťování životního prostředí polyaromatickými uhlovodíky.

Narůstající politické a vojenské napětí ve světě znovu akcentuje hrozbu použití záměrně vyvíjených a vyráběných vysoce toxických látek nejen vůči vojenským jednotkám, ale i vůči civilnímu obyvatelstvu, jak se nedávno událo během občanské války v Sýrii. Navíc stále existuje reálná hrozba zneužití těchto vysoce toxických látek silami terorismu. Největší teroristický útok se uskutečnil v polovině devadesátých let minulého století v Japonsku, kde náboženská sekta Aum Shinrikyo provedla teroristický útok v japonských městech Matsumoto a Tokio. K těmto útokům použila zástupce nejnebezpečnější skupiny bojových chemických látek (nervově paralytických látek), konkrétně sarin. Při teroristickém útoku v tokijském metru bylo sarinem zasaženo více než 5 500 lidí, z nichž 493 intoxikovaných muselo být hospitalizováno a 12 lidí na intoxikaci sarinem zemřelo. Relativně nízký počet zemřelých byl dán faktem, že teroristé při svém útoku použili velmi nečistý sarin (jeho čistota nepřesáhla 25 %). V posledních letech byly tyto vysoce toxické látky použity za účelem snahy o likvidaci nepohodlných jednotlivců. Nejznámější teroristický útok na jednotlivce byl zaznamenán v roce 2018 v anglickém Salisbury, kde byl otráven bývalý dvojitý agent Sergej Skripal a jeho dcera Julie. Naštěstí oba teroristický útok přežili stejně jako Alexej Navalnyj, kterého se pokusili otrávit v roce 2020. Při těchto útocích byl použit zástupce novičoků, nejnovější skupiny nervově paralytických látek.

Toxikologie jako medicínský obor zahrnuje vedle experimentální toxikologie také klinickou toxikologii, která ve své praxi

využívá nejnovější poznatky experimentální toxikologie pro včasnou a správnou diagnostiku (za pomoci Národního informačního toxikologického centra) a pro co nejúčinnější léčbu intoxikovaných jedinců. Protože nemocnice obvykle nemají speciální toxikologické oddělení, intoxikovaní jedinci se obvykle léčí na odděleních vnitřního lékařství. V případě závažné, život ohrožující intoxikace jsou otrávení jedinci obvykle hospitalizováni na odděleních urgentní medicíny, případně na jednotkách intenzivní péče. V současnosti z hlediska klinické toxikologie v České republice dominují otravy alkoholem a léky, případně jejich kombinacemi. Z léků jsou to především látky ovlivňující vyšší nervovou činnost (psychofarmaka), analgetika a nesteroidní antiflogistika. Z psy-

chofarmak přicházejí do úvahy především léky ovlivňující emoce a vnímání, konkrétně psychostimulancia a halucinogeny. Existence a relativně vysoká četnost otrav výše uvedenými látkami úzce souvisí s problematikou zneužívání látek navozujících příjemný fyzický i psychický stav, tedy s drogovou problematikou. V současné společnosti, která přináší život charakterizovaný permanentním stresem často souvisejícím s existenčními starostmi a nespokojeností se svým vlastním životem, je útek k odlišné realitě ať už chemicky nebo počítačově navozené stále častějším fenoménem, především u mladé generace. Touha utéci před každodenními problémy a všedností k virtuální realitě je obecně stále silnějším a častějším jevem. Problematickou psychických i fyzických závis-

lostí se zabývá nejen toxikologie v případě otrav látkami vyvolávajícími závislost, ale také psychiatrie léčící drogově závislé (narkomany) z jejich závislostí. Otravy drogami obvykle souvisí s narůstající tolerancí vůči účinkům těchto látek a z toho pramenícím zvyšováním dávek zneužívaných látek navozujících požadovaný stav.

Z výše uvedených faktů jasně vyplývá, že toxikologie má své nezaměnitelné místo jak ve světě vědy, neboť přináší nové poznatky o mechanismu účinku zdraví škodlivých látek a o současných možnostech prevence, diagnostiky a terapie otrav, tak ve světě klinické medicíny, neboť na základě nejnovějších poznatků pomáhá nejen zachraňovat životy otrávených jedinců, ale také zabránit případným trvalým následkům akutních i chronických otrav.

Kyselina fytová – škodí či pomáhá?

Veronika Frýbortová¹, Eva Anzenbacherová¹, Pavel Anzenbacher²

¹Ústav lékařské chemie a biochemie UP, Olomouc

²Ústav farmakologie, LF UP, Olomouc

Kyselina fytová (IP6) je nejhojněji se vyskytující inositolfosfát v přírodě, přítomný především v rostlinách, ale také v savcích buňkách. V současnosti je široce studována pro své rozmanité vlastnosti. Má schopnost vázat polyvalentní kationty, což bylo dříve považováno za nevýhodu ve spojitosti se sníženou dostupností minerálů z potravy. Na druhé straně jí tato struktura umožňuje funkci přírodního antioxidantu. Protektivní účinky kyseliny fytové byly popsány u patologických stavů včetně neurodegenerativních onemocnění, urolitiázy a rovněž zhoubného bujení.

Klíčová slova: kyselina fytová, fytáty, toxicita, antioxidační účinek, protinádorový účinek.

Phytic acid – beneficial or not?

Phytic acid (IP6, inositol hexaphosphate) is the most abundant inositol phosphate in nature. It is present mostly in plants but it has been found also in mammalian cells. IP6 is extensively studied because of enormous variety of its properties. It binds polyvalent cations which was formerly considered as disadvantage responsible for lowered bioavailability of minerals in food. On the other hand, its structure allows it to act as a natural antioxidant. Protective effect of IP6 has been found in various pathologies incl. neurodegenerative disorders, urolithiasis as well as in malignancies.

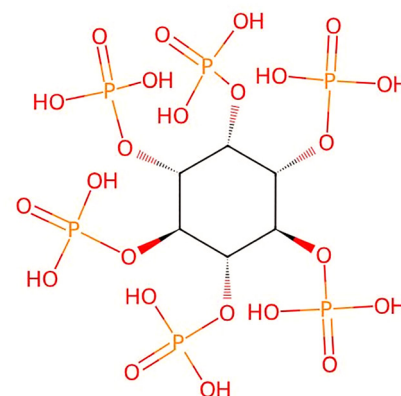
Key words: phytic acid, phytates, toxicity, antioxidant, anticancer potential.

Kyselina fytová – škodí či pomáhá? Otázky tohoto typu nejsou, popravdě, příliš šťastné – vždyť již Paracelsus (1) je znám svým výrokem (zkráceně) „dosis facit venenum“, ve volném překladu, „dávka činí látku jedem“. Podobné otázky nejsou tedy ani korektní, i když v literatuře je kategorizace cizorodých látek (látek, které nejsou organismu vlastní), často volně používána. Kyselina fytová, jako zásobní zdroj fosfátu v semenech rostlin, je známa přes sto padesát let, její strukturu určil Anderson (2) jako *myo*-inositol-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexakis dihydrogenfosfát (IP6), tedy jako jednoduchou cyklickou strukturu se šesti fosfátovými (resp. dihydrogenfosfátovými) skupinami navázanými esterovými vazbami na každou hydroxylovou skupinu šesti atomů uhlíku (Obr. 1). Kyselina fytová je látka vyskytující se především v rost-

linách, ale její biosyntéza byla rovněž popsána u savců včetně člověka (3). Denní příjem kyseliny fytové ze stravy u člověka závisí na geografické lokalizaci, nutričních zvyklostech a ekonomických podmínkách; ve vyspělých zemích činí denně průměrně 200–750 mg, v rozvojových zemích 1800–2100 mg; u veganů významně přes uvedené hodnoty (přes 2600 mg/den) (4).

Ze struktury kyseliny fytové vyplývá, že se jedná o velmi polární látku, schopnou ionizovat dvanáct skupin OH (po dvou z každého fosfátového zbytku), a že bude schopna interagovat s odpovídajícími polárními strukturami (5). Podle hodnoty pH v gastrointestinálním traktu člověka i hospodářských zvířat (od 1,0 do 7,5) (6) mohou fosfátové zbytky kyseliny fytové vázat 4 až 12 vodíkových protonů.

Obr. 1. Kyselina fytová. Převzato z: Protein Data Bank in Europe



Aktuální ionizace molekuly kyseliny fytové se může měnit podle fyziologických podmínek, tj. podle iontové síly, přítomnosti elektrolytů apod (5).

Typickým partnerem vážícím se na kyselinu fytovou jsou ionty kovů. Kyselina fytová váže anorganické kationty formou pevných komplexů. Stabilita těchto komplexů je dána opět hodnotou pH, iontovou silou, přítomností dalších elektrolytů, teplotou a také koncentrací a vlastnostmi jednotlivých kationtů. V prostředí s neutrálním pH jsou nejstabilnější komplexy Cu^{2+} , Zn^{2+} relativně nejméně pak komplexy Fe^{2+} , Ca^{2+} (5, 7). Interakce kyseliny fytové s kationty kovů vede ke vzniku komplexů, které jsou většinou za fyziologických pH nerozpustné. Tato skutečnost vedla k úvahám o významně snížené biologické dostupnosti těchto kationtů, důležitých pro správnou funkci řady biologických struktur v přítomnosti kyseliny fytové (8, 9). Z tohoto důvodu byla označena jako „antinutrient“ (4, 5) a povědomí o tomto označení, ač velmi zjednodušujícím a neopodstatněném, lze nalézt dodnes.

Negativní efekt kyseliny fytové byl pozorován u vstřebávání železa, a proto bývá spojována s rizikem rozvoje anemických onemocnění, především v rozvojových zemích s populací závislou na jednodruhové stravě, např. na bázi sóji (4, 10). Tato zjištění vedla k rozvoji metod směřujících k odstranění kyseliny fytové z běžných potravin, nejčastěji přidáním enzymu fytázy, která hydrolyzuje vazbu fosfátu na sacharidové hydroxyly.

Naproti tomu existují pokusy využít schopnosti kyseliny fytové vázat ionty kovů k vychytání iontů olovnatých a kadmennatých z krevního oběhu a z potravy (mléka) (4) a úvahy o použití fytátů k odstranění rtuti z kontaminovaného prostředí, vody a půdy (7).

U lidských populací s dostatečně vyváženou stravou nebyl negativní vliv kyseliny fytové pozorován. Jinými slovy, minimalizace příjmu fytátů není zapotřebí, pokud nedochází k deficienci v příjmu minerálů ze stravy (5, 11). Intenzivní studium vlastností kyseliny fytové a fytátů naopak ukázalo, že tato netoxická sloučenina má velký potenciál aplikací v různých oborech, včetně průmyslových oborů, a především pro ochranu zdraví (12, 13).

Řada prospěšných funkcí kyseliny fytové je založena na antioxidačních vlastnostech kyseliny fytové. Ukázalo se, že komplex (chelát) vytvořený při vazbě kyseliny fytové na ionty železa brání reakcím iontů železnatých,

kteří vedou ke tvorbě reaktivních sloučenin např. hydroxylového radikálu. Antioxidační schopnost fytátů brání peroxidaci lipidů a je srovnatelná s účinkem známých antioxidantů, jako je askorbát, EDTA (Chelaton) nebo butylovaný hydroxytoluen (BHT). Vzhledem k antioxidačním vlastnostem zabraňuje kyselina fytová také peroxidaci lipidů v mozku a podílí se na zmírnění zánětu u neurodegenerativních onemocnění, jako je demence či Alzheimerova choroba. Pozitivní korelace mezi denním příjmem fytátů a zlepšením kognitivních funkcí u osob starších 60 let byla nalezena v recentní studii (14).

Použití kyseliny fytové v potravinářském průmyslu je především v ochraně před snížením kvality masa, od změny barvy po prodloužení doby použití (5, 12). Antibakteriální aktivity kyseliny fytové byly pozorovány u dvou gram pozitivních (*Escherichia coli* ATCC11229, *Staphylococcus aureus* ATCC6538P) a dvou gram negativních (*Bacillus subtilis* ATCC6633, *Salmonella typhimurium* CICC27483) bakteriálních kmenů. Možným mechanismem účinku je snížení produkce ATP nebo narušení integrity cytoplazmatické membrány např. peroxidací lipidů (15).

Jednou z mnoha perspektivních a v současné době intenzivně studovaných oblastí aplikace fytátů u člověka je příspěvek fytátů k terapii nádorových onemocnění. Protinádorový účinek fytátů není zatím plně vysvětlen. Bylo prokázáno, že kyselina fytová a inositolfosfáty mohou vstupovat do buněk, včetně rakovinných (16). Hypotézy zahrnují především vliv inositolfosfátů s menším počtem fosfátových skupin na buněčné signály regulující buněčný cyklus, růst a buněčnou diferenciaci; chelatace iontů železa pak vede k potlačení vzniku hydroxylových radikálů a dalších poškození buňky (13, 17). O vlivu fytátů na buněčnou proliferaci a tumorigenitu existovaly předběžné výsledky na buněčných modelech (12). Rovněž epidemiologické studie se středozevní dietou upozorňovaly na možnost, že k pozitivnímu vlivu na zdraví člověka přispívají také další komponenty než vláknina a nízkomolekulární sloučeniny např. flavonoidy. Těmito komponenty by mohla být kyselina fytová a fytáty (18, 19). Klinické studie potvrdily benefičiální efekt kyseliny fytové a fytátů. Kombinace s chemotera-

peutiky u pacientek s nádory prsu vedla ke zlepšení kvality života a snížení nežádoucích účinků chemoterapie (mj. omezené snížení počtu leukocytů a destiček) (20). Ve dvojité zaslepené randomizované šestiměsíční studii po chirurgickém zásahu a podávání kyseliny fytové bylo vykázáno rovněž významné zlepšení kvality života a funkčních schopností (21). V literatuře je rovněž popsán prospěšný vliv kombinace fytátů a inositolu na terapii melanomu. Pacient s pokročilým melanomem si vyžádal terapii kyselinou fytovou a inositolem, kdy došlo ke kompletní remisi, která trvala další tři roky. Článek upozorňuje na potřebu dalších studií zaměřených na antiproliferativní a imunomodulační účinky obou látek (22).

K prospěšným účinkům kyseliny fytové také patří její regulační role v metabolismu sacharidů. Bylo zjištěno, že kyselina fytová je schopná redukovat hladinu krevní glukózy ovlivněním exprese mRNA některých genů zapojených do glykolýzy a glukoneogeneze (např. fosfoenolpyruvátkarboxykinázy nebo glukózového transportéru typu 4), čímž nabízí potenciál ke zlepšení stavu řady metabolických onemocnění včetně diabetu mellitu 2. typu (DM2T) (3, 23). Klinická studie (24) popisuje signifikantní snížení hladin glykovaného hemoglobinu a produktů pokročilé glykace u pacientů s DM2T po tříměsíční suplementaci 1 100 mg kyseliny fytové. Produkty pokročilé glykace hrají důležitou roli v rozvoji aterosklerózy nejen u pacientů s DM2T.

Vlastnost kyseliny fytové vázat polyvalentní kationty může být využita pro prevenci vzniku ledvinových kamenů, díky její vyšší afinitě k vápenatým kationtům, než má oxalát, který se na vzniku ledvinových kamenů podílí (25). Pro zjištění účinků kyseliny fytové na tvorbu ledvinových kamenů bylo podáváno 380 mg kyseliny fytové pacientům se zvýšenou kostní resorpcí, trpících kalciií a tvorbou ledvinových kamenů. Po tříměsíční léčbě byla hodnota kalciiurie významně snížena u skupiny pacientů konzumujících IP6 (26).

Přehled klinických studií s kyselinou fytovou realizovaných do roku 2022 je uveden v práci Pujola et al. (13).

Práce byla podpořena granty agentury UPOL IGA_LF_2023_004 a 017.

LITERATURA

- Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. Farmakologie, Praha: Grada Publishing; 2018:4.
- Anderson RJ. A contribution to the chemistry of phytin. *J Biol Chem.* 1914;17:171-190.
- Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K, et al. Role of inositols and inositol phosphates in energy metabolism. *Molecules.* 2020;25:5079.
- Schlemmer U, Frölich W, Prieto RM, et al. Phytate in foods and significance in humans: Food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53:330-375.
- Wang R, Guo S. Phytic acid and its interactions: Contributions to protein functionality, food processing, and safety. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021;20:2081-2105.
- Evans DF, Pye G, Bramley R, et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subject. *Gut.* 1988;29:1035-1041.
- Crea F, De Stefano C, Milea D, et al. Formation and stability of phytate complexes in solution. *Coordination Chem Revs.* 2008;252:1108-1120.
- Angel R, Tamim NM, Applegate TJ, et al. Phytic Acid Chemistry: Influence on Phytin-Phosphorus Availability and Phytase Efficacy. *J Applied Poultry Res.* 2002;11:471-480.
- Kumar V, Sinha AK, Makkar HPS, et al. Dietary Roles of Phytate and Phytase in Human Nutrition. A Review. *Food Chem.* 2010;120:945-959.
- Hurrell RF, Juillera MA, Reddy MB, et al. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Amer J Clin Nutrition.* 1992;56(3):573-578.
- Belmiro RH, Tribst AAL, Cristianini M. Effects of high pressure processing on common beans (*Phaseolus vulgaris* L): Cotyledon structure, starch characteristics, and fytates and tannins contents. *Starch-Stärke.* 2020;72(34):1900212.
- Silva E, Bracarense APFRL. Phytic acid: From antinutritional to multiple protection factor of organic systems. *J Food Sci.* 2016;81(6):R1357-1362.
- Pujol A, Sanchis P, Grases F, et al. Phytate intake, health and disease: „Let thy food be thy medicine and medicine be thy food“. *Antioxidants.* 2023;12:146.
- Larvie DY, Armah SM. Estimated Phytate Intake Is Associated with Improved Cognitive Function in the Elderly, NHANES 2013-2014. *Antioxidants.* 2021;10(7):1104.
- Zhou Q, Zhao Y, Dang H, et al. Antibacterial effects of phytic acid against foodborne pathogens and investigation of its mode of action. *J Food Protection.* 2019;82(5):826-833.
- Vucenik I, Shamsuddin AM. [³H]-inositol hexaphosphate (phytic acid) is rapidly absorbed and metabolized by murine and human malignant cells in vitro. *J Nutr Chem.* 1994;861-868.
- Vucenik I, Druzijanic A, Druzijanic N. Inositol hexaphosphate (IP6) and colon cancer: From concepts and first experiments to clinical application. *Molecules.* 2020;25:5931.
- Graf E, Eaton JW. Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer.* 1985;56:717-718.
- Wiśniewski K, Jozwik M, Wojtkiewicz J. Cancer prevention by natural products introduced into the diet – selected cyclitols. *Int J Mol Sci.* 2020;12:146.
- Bačič J, Družijanič N, Karlo R, et al. Efficacy of IP6 + inositol in the treatment of breast cancer patients receiving chemotherapy: Perspective, randomized, pilot clinical study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:12-15.
- Proletti S, Pasta V, Cucina A, et al. Inositol hexaphosphate (InsP6) as an effective topical treatment for patients receiving adjuvant chemotherapy after breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:43-50.
- Khurana S, Baldeo C, Joseph RW. Inositol hexaphosphate plus inositol induced complete remission in stage IV melanoma: a case report. *Melanoma Res.* 2019;29(3):322-324.
- Kim JN, Han SN, Kim HK. Phytic acid and myo-inositol support adipocyte differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells. *Nutr Res.* 2014;34(8):723-731.
- Sanchis P, Rivera R, Berga F, et al. Phytate decreases formation of advanced glycation end-products in patients with Type II Diabetes: Randomized crossover trial. *Sci. Rep.* 2018;8:9619.
- Kumar A, Singh B, Raigond P, et al. Phytic acid: Blessing in disguise, a prime compound required for both plant and human nutrition. *Food Res Int.* 2021;142:110193.
- Guimerà J, Martínez A, Bauza JL, et al. Effect of phytate on hypercalciuria secondary to bone resorption in patients with urinary stones: Pilot study. *Urolithiasis.* 2022;50:685-690.

Intoxikace blokátory kalciových kanálů

Marek Pecha

Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou i přes jejich široké využití časté, ale jsou závažné a mají vysokou smrtnost. Při každé intoxikaci by se mělo pátrat po příčině, aby se zabránilo jejímu opakování. To je mimořádně významné u požití léků v suicidálním úmyslu. Projevem otravy bývá nejčastěji hypotenze, často doprovázená i hyperglykemií. Ovlivnění srdeční frekvence závisí na konkrétní léčivé látce a požití dávce. V léčbě se k pacientovi přistupuje individuálně podle závažnosti intoxikace, klinického stavu a komorbidit – od observace a střevní dekontaminace, přes specifickou terapii – podávání kalcia a inzulínu až po přístupy vyhrazené pro nejzávažnější stavy, jako je podpora vazopresory a připojení na ECMO.

Klíčová slova: blokátory kalciových kanálů, intoxikace, terapie.

Calcium channel blocker intoxications

Calcium channel blocker intoxications are not common despite their widespread use, but are often severe and have a high mortality. In any intoxication, the cause should be investigated to prevent recurrence. This is particularly relevant for suicidal intent. Hypotension is the most common manifestation of poisoning, often accompanied by hyperglycaemia. The effect on heart rate depends on the specific drug and the dose ingested. The treatment is individually tailored according to the severity of intoxication, clinical condition and comorbidities – from observation and intestinal decontamination, through specific therapy – calcium and insulin administration to approaches reserved for the most serious conditions such as vasopressors administration and ECMO therapy.

Key words: calcium channel blockers, poisoning, treatment.

Úvod

Blokátory kalciových kanálů jsou velice často využívané léky s největším uplatněním v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismem jejich působení, jak již název napovídá, je blokáda vápníkového kanálu typu L. Blokáda vápníkového kanálu zabrání vstupu Ca^{2+} iontu do svalové buňky a následné kontrakci. Ve svalovině cév je důsledkem vazodilatace a z toho plynoucí snížení krevního tlaku (1).

Na základě selektivity se blokátory kalciového kanálu dělí do dvou základních skupin. První a dominantní skupinou jsou selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem (dihydropyridinové deriváty).

Jejím nejvýznamnějším zástupcem je amlodipin tvořící více než polovinu spotřeby celé skupiny (2). Dihydropyridiny jsou využívány především v léčbě arteriální hypertenze, kde se řadí spolu s ACE inhibitory mezi léky první linie (3).

Druhá skupina jsou selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem (fenylalkylaminy a benzothiazepiny). Od dihydropyridinů je odlišuje vliv na L-kanály v myokardu, kde působí negativně inotropně a dromotropně. Hlavním zástupcem skupiny je verapamil, který v současnosti spíše než v léčbě hypertenze nachází uplatnění jako antiarytmikum kontrolující frekvenci u fibrilace síní (4).

Intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou naštěstí i přes své široké rozšíření časté, nicméně mohou mít klinicky závažné projevy a vysokou smrtnost (5, 6) (Tab. 1).

Příčiny

Pro příčiny intoxikací blokátory kalciových kanálů nejsou dostupná přesná data. V ročních reportech toxikologických center v USA a českého Toxikologického informačního střediska, kde otravy léčivými obecně tvoří více než třetinu všech případů, dominují ze všech otrav neúmyslná intoxikace a léčebný omyl (7, 8). Poté následují intoxikace v sebevražedném úmyslu. Ten také často vystupuje v různých kazuistikách, kde je mnohdy požitá vysoká dávka léků

a není ani ojedinělé požití více druhů léčiv zaráz (9, 10). Za zmínku stojí významná interakce non-dihydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů s betablokátory. Při společném podání hrozí riziko velice závažné bradykardie, někdy bohužel až fatální (11, 12, 13).

Projevy

Příznaky intoxikace se mohou mírně odlišovat zejména v ovlivnění myokardu jednotlivými látkami. Při předávkování dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů dochází k hypotenzi na podkladě vazodilatace, často následovanou reflexní tachykardií. U fenylalkyaminů (verapamil) a benzothiazepinů (diltiazem) dochází rovněž k hypotenzi, která je ale na rozdíl od předchozí skupiny doprovázena bradykardií. Bradykardie je v tomto případě způsobena přímým kardiodepresivním působením na myokard. Snížení tepové frekvence bylo nicméně pozorováno i při intoxikacích velmi vysokými dávkami dihydropyridinů, kde vlivem vysoké dávky dojde ke ztrátě selektivity k cévám a projeví se i negativní působení na myokard (14). Při elektrokardiografickém vyšetření mohou být kromě poruch rytmu přítomny i poruchy převodu, zejména AV blok různého stupně (15).

U některých pacientů může dojít k rozvoji stavu podobnému ARDS na podkladě nekar-diální plicního edému. Jeho patogeneze není zcela objasněna, při echokardiografickém vyšetření je funkce levé komory normální. Předpokládá se možné přímé působení blokátorů kalciového kanálu na zvýšení kapilárního hydrostatického tlaku nebo zvýšení kapilární permeability (16).

Dalším projevem intoxikace bývá hyperglykemie. Patofyziologickým procesem vedoucím k hyperglykemii je zablokování vápníkových kanálů typu L v pankreatu. Blokáda kanálů a zabránění vstupu vápníku do beta buněk vyvolává poruchu sekrece inzulinu, vede k hypoinzulinemii a hyperglykemii (17). Dle některých autorů závažnost hyperglykemie může korelovat se závažností otravy (18).

Hypoinzulinemie a blokáda vápníkových kanálů v myokardu vede ke snížení inotropie. Snížená inotropie se projeví srdečním selháním, šokovým stavem a v nejzávažnějších případech se rozvíjí multiorgánové selhání a dochází k úmrtí (19, 20).

Tab. 1. Přehled farmakokinetických vlastností blokátorů kalciových kanálů (Převzato dle: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011)

Léčivo	Plazmatická koncentrace (mg/l)		
	Terapeutická	Toxická	Letální
Non-dihydropyridiny			
Verapamil	(0,01–) 0,02–0,25 (–0,4)	1	2,5; 0,9; 3,9; 85
Diltiazem	0,03–0,13 (–0,25)	0,8–1	2–6; 7; 8
Dihydropyridiny			
Amlodipin	0,003–0,015	0,088	0,1–0,2
Felodipin	0,001–0,012	0,01	
Lerkanidipin	0,0001–0,01	0,28	
Nifedipin	0,01–0,2		0,15; 1,2; 5,4
Nimodipin	0,01–0,05		
Nitrendipin	(0,005–) 0,01–0,05		

Tab. 2. Terapeutické a toxické koncentrace vápníkových blokátorů (Převzato dle: Schulz M, Schmoltdt A, Andresen-Streichert H, Iversen-Bergmann S. *Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics*. Crit Care. 2020;24(1):195. Published 2020 May 6.)

Léčivo	Distribuční objem (l/kg)	Vazba na proteiny	Poločas (h)	Interakce na CYP (závažnost/ rychlost nástupu)
Non-dihydropyridiny				
Verapamil	3–5	87		nízká/pomalá
Diltiazem	4–7	80	25–65	nízká/pomalá
Dihydropyridiny				
Amlodipin	21	98	40–50	nízká/pomalá
Felodipin	8–14	99	10–15	střední/rychlá
Nifedipin	1–2	95	2	nízká/pomalá
Nimodipin	2	98	2–3	střední/rychlá
Nitrendipin	5–6	98	3–4	střední/rychlá

Při diagnostických rozpácích je možné pomocí kapalinové chromatografie přímo stanovit koncentraci kalciového blokátoru v plazmě (21). Nicméně měření plazmatických koncentrací není prováděno běžně a diagnóza je nejčastěji stanovena na základě anamnézy a klinického nálezu (22) (Tab. 2).

Léčba

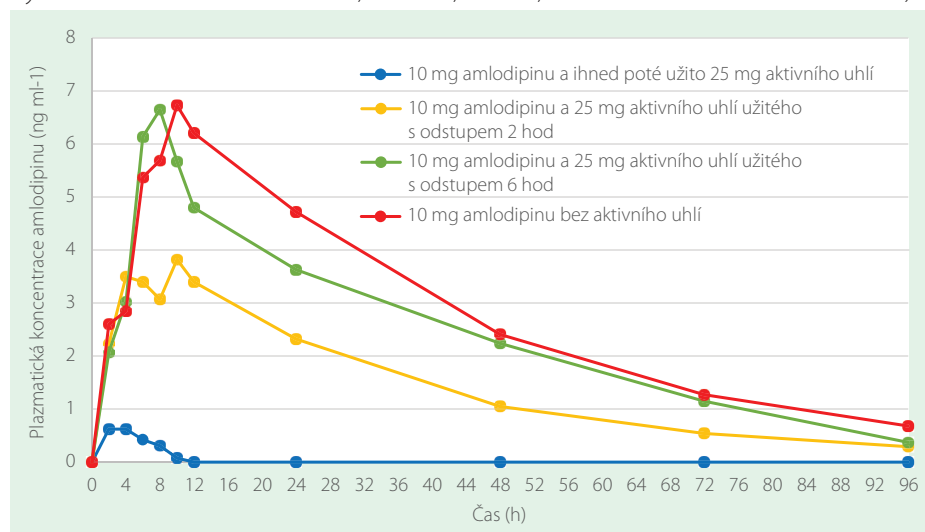
I přes závažnost intoxikací kalciovými blokátory, neexistují v ČR jednotné doporučené postupy, jak k předávkovanému pacientovi přistupovat. V roce 2005 bylo sestaveno doporučení pro toxikologická centra USA, které se věnuje přednemocniční péči u intoxikací blokátory kalciových kanálů (23) a v roce 2017 na tato doporučení navázal panel expertů z Evropy a Ameriky. Ten sestavil doporučení pro terapii intoxikace kalciovými blokátory u hospitalizovaných dospělých (24). Limitace těchto doporučení spočívají v nedostatku studií, kdy většina dat byla získána z kazuistik, sérií případů nebo je jen konsenzem odborníků. V kazuistikách nebo jejich sériích jsou popsány jednotlivé terapeutické intervence

u intoxikací blokátory kalciových kanálů, bohužel ale nemáme srovnávací studie, které by porovnávaly účinnost jednotlivých intervencí navzájem (24).

U asymptomatických pacientů, kteří požíli potenciálně toxickou dávku, je doporučena observace a dekontaminace. Délka observace asymptomatického pacienta by měla být individuální v závislosti na formě požitého přípravku a komorbiditách. U přípravku s okamžitým uvolňováním je rozvoj příznaků po více než 6 hodinách od požití nepravděpodobný, u přípravků s prodlouženým uvolňováním je tato doba prodloužena na 12–24 hodin (23).

Pro dekontaminaci gastrointestinálního traktu je lékem volby aktivní uhlí, které dokáže výrazně omezit vstřebávání léků. Pro jeho účinnost je zásadní včasné podání. Ve studii (25), kdy bylo podáno aktivní uhlí bezprostředně po užití amlodipinu, došlo k redukci absorpce o 99%, po 2 hodinách k 49% redukci a při podání aktivního uhlí s odstupem 6 hodin po užití amlodipinu byla vstřebaná dávka snížena již pouze o 15% (Obr. 1).

Obr. 1. Plazmatické koncentrace amlodipinu po užití amlodipinu a aktivního uhlí s různými časovými odstupy (převzato dle: Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ. Br J Clin Pharmacol. 1997)



Názory na vyvolávání zvracení nebo výplach žaludku nejsou jednoznačné. Je poukazováno na možné oddálení podání aktivního uhlí a také na riziko podráždění bloudivého nervu, jehož stimulace může působit kardiodepresivně. U otrav obecně je výplach žaludku doporučován, pokud je proveden do hodiny od požití. Avšak někteří autoři popisují efekt i po 6 hodinách od požití léků, zejména pokud zpomalují žaludeční peristaltiku (26). V případě požití velkého množství zejména retardovaných tablet může dojít až k formaci bezoáru (27, 28), který může přetrvávat velmi dlouhou dobu. V literatuře byl popsán případ bezoáru nalezeného u pacienta s peptickou strikturou rok po ukončení léčby nifedipinem s prodlouženým uvolňováním (29).

U pacientů, kteří jsou symptomatictí, je v první linii léčby možné zvolit několik přístupů nebo jejich kombinaci. Lékem volby je podání vápníku (intravenózně 10–20 ml 10% CaCl_2 nebo 30–60 ml 10% calcium glukonátu, opakované po 10–20 minutách).

V případě, že je přítomna dysfunkce myokardu, je doporučeno podávat vysoké dávky inzulinu (bolus 1 IU/kg následovanou infuzí 1 IU/kg/h) za korekce kalemie a glykemie s cí-

lem udržet normoglykemií. Hyperinzulinemie napomáhá zlepšit kontraktilitu myokardu a zlepšuje hemodynamiku i u pacientů bez potvrzené myokardiální dysfunkce (24).

Pokud je přítomen šokový stav a vyžadována podpora vazopresory, panel expertů doporučuje podávání noradrenalinu, případně adrenalinu. Dopamin na základě nekonzistentních dat ze sérií kazuistik není doporučen. Pro léčbu symptomatické bradykardie může být použit atropin 0,5 mg intravenózně po 3–5 minutách.

U závažnějších stavů nesmíme opomenout iniciační resuscitační péči – zajištění dýchacích cest, oxygenaci a ventilaci. Neméně významná je též tekutinová výzva, kdy by parenterální podávání tekutin mělo pokračovat, pokud pacient reaguje zlepšením hemodynamiky.

V případě nedostatečné odpovědi na první linii léčby může být léčba inzulinem titrována až na 10 IU/kg/h za udržení normoglykemie. Při přetrvávající bradykardii nebo vyšším stupni AV blokády je vhodné přistoupit ke kardiostimulaci. Doporučeno je začít transkutánní kardiostimulací. V případě, kdy je potřeba kardiostimulace po delší dobu, je na místě stimulace transvenózní (30).

Jako rescue terapie se dá využít podání intravenózních lipidových emulzí. Lipidové emulze mohou přispívat k hemodynamické stabilitě, nicméně odezva na jejich podání je individuální. Předpokládaným mechanismem jejich působení je tvorba lipidové fáze v cévním kompartmentu vyvolávající gradient pro lipofilní léčiva. Ta se po koncentračním gradientu přesouvají z tkání do krve. Dalším mechanismem působení může být i zvýšení koncentrace vápníku uvnitř myocytů vedoucím k pozitivně inotropnímu efektu (31). Lipidové emulze by neměly být použity v první linii léčby, protože mohou vlivem změněné distribuce zvýšit absorpci léčiv z gastrointestinálního traktu.

Poslední možností v případě šoku s významnou kardiogenní složkou nereagujícího na terapii je připojení pacienta na mimotělní oběh.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny jsou blokátory kalciových kanálů nedialyzovatelné, a proto hemodialýza není doporučována (32). Jako vhodná eliminační metoda se jeví recirkulační systém molekulárního adsorbentu (MARS), který pomalu proniká i do klinické praxe. Nachází uplatnění zejména u jaterního selhání, ale může být využit i u intoxikací léky (33).

Závěr

I přesto, že intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou časté, je třeba zohlednit je v diferenciální diagnostice a včasné zvolit optimální terapeutický postup. Tím se sníží šance progresu do závažného stavu a úmrtí pacienta. Stejně jako u jiných otrav je užitečné kontaktovat toxikologické centrum, které s nimi má zkušenost a dokáže poradit s terapií na míru pro daného pacienta. Samozřejmě by také mělo být pát-rání po příčině intoxikace a intervence vedoucí k prevenci jejího opakování. Zvláště pak každý pacient, u kterého došlo k intoxikaci v rámci sebevražedného úmyslu, by měl být následně v péči zkušeného psychiatra.

Dedikace: IGA_LF_2023_004

LITERATURA

1. Frishman WH. Calcium channel blockers: differences between subclasses. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7:17-23.
2. Zdroj SÚKL <https://www.sukl.cz/leciva/rok-2022>.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Rosolová Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiiovaskulární prevence 2022 č.2.
4. Fiala M, Haman L, Čihák R. Doporučení ESC pro diagnosti-

- ku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2021;63:135-161.
5. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2022;60(12):1381-1643.
6. Matalova P, Buchta M, Drietomska V, et al. Acute drug intoxication in childhood: a 10-year retrospective observatio-

- nal single-centre study and case reports. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2023;167(3):294-302.
7. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2022;60(12):1381-1643.
8. https://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/zprava_o_cinnosti_TIS_2022.pdf.

9. Stanek EJ, Nelson CE, DeNofrio D. Amlodipine overdose. *Ann Pharmacother.* 1997;31(7-8):853-856.
10. Pecha M, Halouzka V, Daniš L, et al. Otrava lerkandipinem. *Klin Farmakol Farm.* 2022;36(3):115-117.
11. Minish T, Herd A. Symptomatic bradycardia secondary to interaction between topical timolol maleate, verapamil, and flecainide: a case report. *J Emerg Med.* 2002;22(3):247-249.
12. Saedder EA, Thomsen AH, Hasselstrøm JB, et al. Heart insufficiency after combination of verapamil and metoprolol: A fatal case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2019;7(11):2042-2048.
13. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6565):155-156.
14. SPC přípravku Kapidin. Available from: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC7512.pdf>.
15. Amorim S, Dias P, Rocha G, et al. Poisoning with calcium channel blockers--a case report and review of the literature. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(12):1249-1257.
16. Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 1996;14(5):459-461.
17. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, et al. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;145(2):357-362.
18. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2071-2075.
19. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, et al. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):277-283.
20. Osman AF, Prasad RM, Marein S, et al. Multi-organ dysfunction as a presentation of calcium channel blocker intoxication. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e245711.
21. Alsarra IA. High-performance liquid chromatographic method for quantitative determination of amlodipine in human plasma and pharmaceutical dosage form and its application to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr Sci.* 2009;47(10):863-867.
22. Barrueto F. "Calcium Channel Blocker Poisoning." UpToDate, May 2023, www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blocker-poisoning (cited 7. 12. 2023).
23. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, et al. American Association of Poison Control Centers. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(7):797-822.
24. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med.* 2017;45(3):e306-e315.
25. Laine K, Kivistö KT, Laakso I, et al. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(1):29-33.
26. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, et al. Výplach žaludku při perorální intoxikaci--sporné pohledy na problematiku [Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views]. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(4):174-175.
27. Hopkins LE, Sunkersing J, Jacques A. Too many pills to swallow: A case of a mixed overdose. *J Intensive Care Soc.* 2017;18(3):247-250.
28. Taylor JR, Streetman DS, Castle SS. Medication bezoars: a literature review and report of a case. *Ann Pharmacother.* 1998;32(9):940-946.
29. Niezabitowski LM, Nguyen BN, Gums JG. Extended-release nifedipine bezoar identified one year after discontinuation. *Ann Pharmacother.* 2000;34(7-8):862-864.
30. Doukky R, Bargout R, Kelly RF, et al. Using transcutaneous cardiac pacing to best advantage: How to ensure successful capture and avoid complications. *J Crit Illn.* 2003;18(5):219-225.
31. Rothschild L, Bern S, Oswald S, et al. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:51.
32. Wong A, Hoffman RS, Walsh SJ, et al. Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(5):361-375.
33. Beyls C, Malaquin S, Huette P, et al. Hemodynamic impact of molecular adsorbent recirculating system in refractory vasoplegic shock due to calcium channel blocker poisoning. *Int J Artif Organs.* 2021;44(12):944-951.

Bolest u neurologických nemocí z povolání

Edvard Ehler

Neurologická klinika, FZS Univerzity Pardubice a PKN Pardubice

Mnoho neurologických nemocí je spojeno s výskytem různě intenzivní bolesti vyskytující se v různých lokalizacích. Jedná se nejen o bolest nocicepční, při poškození tkání, ale rovněž o neuropatickou bolest, a to periferní i centrální. U neurologických nemocí z povolání je bolest charakteristickým a častým projevem. Bolest v zádech jako nemoc z povolání se projevuje jak radikulární bolestí, tak i nocicepční. U neuropatií a úžinových syndromů převládá neuropatická bolest často s dalšími senzitivními projevy. Fokální dystonie se vyznačují bolestí vyzařující ze svalů a dalších páteřních a kloubních struktur. Zánětlivé profesionální nemoci jsou provázeny různými typy bolesti, a to včetně neuropatické.

Klíčová slova: nociceptivní bolest, neuropatická bolest, bolesti v zádech, fokální dystonie, syndrom karpálního tunelu.

Pain associated with neurological occupational diseases

Many neurologic diseases are associated with occurrence of pain of various intensity and various localizations. There is not only nociceptive pain, developed in tissue damage, but also neuropathic pain, peripheral and central. In neurologic occupational diseases pain is a characteristic and frequent feature. Low back pain as an occupational disease is characterized not only as radicular pain but also as nociceptive pain. In neuropathies and entrapment syndromes neuropathic pain prevails, often with other sensory symptoms. Focal dystonias are associated with pain irradiated from muscles and other vertebral and articular structures. Inflammatory occupational diseases are accompanied by various types of pain, including neuropathic pain.

Key words: nociceptive pain, neuropathic pain, low back pain, focal dystonia, carpal tunnel syndrome.

Úvod

Neurologické nemoci z povolání tvoří téměř 30 % všech uznaných nemocí z povolání. Zcela v popředí je syndrom karpálního tunelu. Za ním následují další mononeuropatie vzniklé na podkladě fyzikálních příčin – léze loketního nervu v oblasti lokte, léze loketního nervu na zápěstí. Původně časté toxické neuropatie – na podkladě poškození nervového systému olovem, rtutí, jinými těžkými kovy či sloučeninami v chemickém průmyslu – se nyní vyskytují jen velmi zřídka. V současné době je v popředí infekce koronavirem jako choroba z povolání, a to zejména u pracovníků ve zdravotnictví. A vzhledem ke schválené vyhlášce se stávají konkrétním problémem bolesti v zá-

dech jako choroba z povolání. Všechny tyto choroby se vyznačují bolestmi, ať již se jedná o neuropatickou, či nocicepční.

Bolesti v zádech

Bolest v zádech (low back pain – LBP) je jednou z nejběžnějších příčin dospělých k vyhledání lékařské péče. V USA každý rok vyhledá lékařskou pomoc pro bolesti v zádech 12–15 % obyvatel. Prevalence LBP limitující aktivitu v průběhu života dosahuje 39 %. LBP jako příčina pracovní neschopnosti postoupila z 18. na 13. místo (1). Prevalence akutní LBP v průběhu života dosahuje až 84 % a celoživotní prevalence chronických LBP 23 % (2).

Ferguson et al. (3) se zabývali prevalencí LBP u dělníků v USA, kteří zatěžují páteř manipulací s materiálem. Tíži LBP hodnotili na podkladě trvání déle než 7 dnů, zda vyhledali lékařskou pomoc a zda museli vysadit pracovní zátěž. Až 25 % dělníků udávalo bolest v zádech nad 7 dnů, 14 % vyhledalo lékařskou pomoc a 10 % mělo pracovní neschopnost.

Podle Německého statistického úřadu se v rámci dorozopatí vydalo celkem 3,2 % celkových výdajů ve zdravotnictví a LBP byla důvodem 5,8 % sick days (4).

Akutní bolesti v zádech jsou lokalizovány v oblasti mezi dolním okrajem žeber a horizontální gluteální rýhou. Projekce bo-

lesti do dolní končetiny může být přítomná, ale pro diagnózu LBP není nutná. Chronická bolest v zádech se v dané oblasti vyskytuje nejméně po dobu 6 měsíců, a to celkově v polovině dnů. LBP je popisována jako tupá, pulzující, rozbolavělá, píchavá, ostrá, kousavá, otravná, protivná. Při klinickém vyšetření se často nachází hyperalgie či allodynii s omezeným rozsahem hybnosti bederní páteře (1). Bolest se může vyskytovat spontánně nebo je provokovaná. U mnoha nemocných má bolest nociceptivní charakter (vychází z kloubů, vazů, svalů), u části nemocných má radikulární původ (komprese výhřezem ploténky či osteofytem) a důležitou složkou může být i neuropatická bolest (u diabetiků, u dlouhodobé medikamentózní léčby).

Chronická onemocnění bederní páteře způsobená dlouhodobým přetěžováním těžkou fyzickou prací byla zařazena do seznamu nemocí z povolání dne 13. 12. 2021. Vyhláška nabyla účinnosti od 1. 1. 2023. Přiznání bolesti v zádech jako nemoci z povolání je však dosti komplikovaný proces. Postižení bederní páteře musí být spojeno s těžkou fyzickou prací a je nezbytná dočasná pracovní neschopnost pro tuto diagnózu, a to v celkové délce trvání alespoň 12 měsíců v posledních 3 letech. V klinickém neurologickém nálezů je hodnoceno 7 parametrů, a to včetně bolesti i palpační bolestivosti. V radiologickém nálezů jsou hodnoceny morfologické změny na MRI L5 páteři, a to v segmentech L3/4, L4/L5 a L5/S1. Těžká fyzická práce je definována přetěžováním s kompresním tlakem na ploténku L4/L5, který překračuje 3 400 N. Přitom se zohledňují relevantní antropometrické znaky osoby a ergonomické, časové a frekvenční parametry práce.

Neuropatie a úžinové syndromy

Neuropatie podmíněné fyzikální zátěží či expozicí toxickým faktorům bývají provázeny bolestmi a nepříjemnými dysestéziemi. Jedná se nejčastěji o kompresi nervů, a to v typických úžinách či zevní komprese nervu – tlakem proti tvrdému podkladu. Pokud se kombinuje jak fyzikální přetížení, tak i expozice vibracím, dochází k rozvoji léze nervů rychleji. Dnes již téměř nedochází k rozvoji toxických neuro-

patií v průmyslovém provozu, a to vzhledem k dlouhodobému a pečlivému dodržování hygienických směrnic a expozičních limitů. Toxické neuropatie se však vyskytují při náhodných expozicích, a to většinou v malých prozvozech. Bolestivé toxické neuropatie se vyskytují u intoxikací thaliem, rtutí, organofosfáty (5).

Syndrom karpálního tunelu (SKT) je daleko nejčastějším úžinovým syndromem a velmi často je jeho vývoj podmíněn pracovní zátěží. SKT je způsoben dlouhodobou, jednostrannou a nadměrnou pracovní zátěží, spoluúčastní se rovněž vibrace přenášené na HK. Celá řada dalších rizikových faktorů se podílí na rozvoji SKT – diabetes, thyreopatie, nadváha, kouření. Vyšší incidence je u žen (6). SKT se z počátku projevuje parestéziemi – prstů 1–3 ruky, pak procvičováním rukou za účelem zmírnění nepříjemného brnění a bolesti (zejména v noci), provokací brnění prstů při řízení auta a při jízdě na kole. Z pomocných vyšetření je nejdůležitější EMG a stále častěji je n. medianus v karpálním tunelu zobrazen pomocí ultrasonografie. Z klinických i z posudkových důvodů je možno kvantifikovat postižení n. medianus v karpálním tunelu na tři stupně. Lehký SKT mívá pouze přechodné i když nepříjemné parestézie ruky a prstů v EMG je distální motorická latence mírně zvýšena (4,4–5,3 ms). Střední stupeň je charakterizován již rozvojem poruch citlivosti na I.–III. prstu a výrazným prodloužením DML (> 5,3 ms). Těžký SKT se vyznačuje poruchami citlivosti na dlani a prstech, hypotrofií thenaru s oslabením abdukce palce a často i insuficiencí 1.–2. lumbrikálních svalů (ukazovák a prostředník mají různé výraznou semiflekční polohu) (7).

Léze loketního nervu v oblasti lokte je druhou nejčastější úžinovou neuropatií na HK. Etiologie této neuropatie je multifaktoriální. Existuje celá řada prokázaných pracovních faktorů – fyzicky náročné zaměstnání s přetěžováním s flexí v lokti či extenzí flektovaného předloktí proti odporu, opírání o flektovaný loket, delší flexe v lokti. Na vzniku této neuropatie se zúčastňují také vibrace přenášené na HK, změny teploty, ale také kouření, diabetes, obezita, thyreopatie, revmatoidní artritida (7).

Léze loketního nervu na zápěstí a v dlani bývá rovněž profesionálního původu. V rám-

ci úžinového syndromu (Guyonův kanál), zevního tlaku či dalších změn, které mohou vznikat na podkladě dlouhodobého přetěžování se vyvine léze r. profundus s různou lokalizací (s atrofiemi svalů a parézami) či léze r. superficialis (převážně senzitivní). Tyto distální léze n. ulnaris se vyznačují bolestmi v oblasti komprese nervu (náplň cysty, přetížení, zánět).

Komprese n. radialis na předloktí se vyskytuje zřídka. Bylo jí věnováno poměrně málo prací. Místo komprese nervu bývá tunel n. radialis nebo léze n. n. interosseus posterior. V oblasti radiálního tunelu to bývá Frohseho arkáda, tuhý okraj šlachy m. extensor carpi radialis brevis, Henryho šňůra (leash of Henry) – komprimuje cévy vycházející z a. radialis recurrens) či fibrózní pruh distálně od hlavičky radia. Léze n. radialis se vyskytují rovněž v rámci pracovního přetížení a ovlivňují jak kvalitu života, tak pracovní schopnost. Mezi typické příznaky se řadí svalová bolest na dorzu předloktí, únavnost, citlivost svalů na palpaci a tlak na hlavičku radia vyvolává bolest, bolestivý a oslabený stisk ruky i extenze ruky (8).

Fokální dystonie

Fokální dystonie mohou být provázeny bolestmi, které velmi často vycházejí ze svalů. Task-specific dystonia se dosti často rozvíjí u hudebníků, profesionálních sportovců. Golfisté mívají záškuby horní končetiny (yips), hráči petanque dystonii paže a střelci z pistole dystonie prstů. Moderní povolání často vyžadují rychlé alternující pohyby (programátoři, sekretářky vkládající velké množství informací do počítače) nebo repetitivní trvalé pohyby. Oba typy zátěže mohou vést k dlouhodobému přetížení motorického stereotypu. I když se zpočátku dystonické kontrakce projeví pouze při specifickém úkonu, v průběhu měsíců se začínají objevovat i při jiných úkonech i v klidu. A projevy této fokální dystonie jsou provázeny bolestí (9).

Infekční choroby

Existuje skupina infekčních nemocí spojená s profesionální expozicí pracovníků a je tedy uznávána jako nemoc z povolání a příslušně odškodňována.

Mezi pracovníky, kteří jsou exponováni lesnímu prostředí (dřevorubci, myslivci) se vyskytují choroby přenášené hmyzem či klíšťaty. Jako nemoc z povolání bývá uznána Lymská borelióza a klíšťová meningoencefalitida (10).

Lymská borelióza je vyvolána spirochéty – *Borrelia burgdorferi*. Borrelie se vyskytují mezi savci, ptáky, obojživelníky v přírodě. Nemoc je přenášena klíšťaty – *Ixodes ricinus*. Borrelie se po přisátí klíštěte pomocí slin dostávají do krve napadeného člověka. Zpočátku se objevuje erythema migrans, nesvědívý okrouhlý exantém se světlejším středem. Z neurologických projevů jsou to léze lícního nervu, často oboustranně, typicky provázené bolestmi. Léze další hlavových nervů – n. III., IV., VI. a VIII. již většinou bývají nebolestivé. Bolestivé jsou však radikuloneuritidy. Nejtypičtější je meningo-radikulitida Bannwarth v oblasti dolní hrudní a zejména lumbosakrální, kdy dochází k velkým bolestem, včetně svalů, které jsou záhy výrazně atrofické a paretické. Typické je poškození flexe a addukce v kyčli, oslabení břišních svalů (neposadí se bez cizí pomoci), extenze bérce. Svaly jsou bolestivé na pohmat. Prognóza tohoto Bannwarthova syndromu je však příznivá. V diagnostice se využívá stanovení protilátek IgG i IgM – nejen metodou ELISA, ale i pomocí Western blotu (11).

Klíšťová meningoencefalitida se vyskytuje nejčastěji v endemických oblastech, často v údolích velkých řek, v rekreačních územích, v lesních porostech. K manifestaci nemoci dochází asi po měsíci od přisátí klíštěte. Průběh je dvoufázový. V prvním období jsou chřipkovité příznaky s febriliemi a bolestmi hlavy v popředí. Po několikadenní afebrilní pauze se manifestuje druhá fáze teplot s rozvojem příznaků CNS. Asi v 5 % se objevují bolestivé myeloradikulitidy v oblasti pletenců – pažních i pánevních. Svaly jsou oslabené a bolestivé spontánně i na palpacii. Dochází k parézám svalů i atrofiím svalů. Typickým nálezem je scapula allata, atrofie deltových svalů s nemožností elevace paže či nejistá fixace pánve s omezením chůze. Poškození svalů však trvá dlouhou dobu a je nutno počítat s jedním i dvěma lety k dosažení původní síly (12).

Covid-19 je klinický syndrom, který vznikl na podkladě infekce koronavirem SARS-CoV-2. Přitom dochází k poškození CNS i PNS. Nejdůležitější je encefalopatie, která může být jednak spojena s multiorgánovým postižením, a jednak rovněž vzniká na podkladě imunitně zprostředkované encefalitidy. Z dalších centrálních projevů se často vyskytují cévní mozkové příhody, záchvaty, myelitis. Z periferních projevů jsou to polyneuropatie, ať již parainfekční, či imunitně zprostředkované (akutní polyradikuloneuritida – AIDP či chronická zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuritis – CIDP). Manifestace neuropatií má netypický charakter (časový průběh, postižené nervové struktury, ataky nemoci). S výraznými neuropatickými bolestmi jsou sdruženy AIDP i CIDP. Zejména CIDP způsobená infekcí koronavirem má dlouhodobý a terapeuticky špatně ovlivnitelný průběh. Bolestivé jsou rovněž myozitidy, které se mohou v rámci koronavirové infekce vyskytovat.

Rovněž vakcinace proti koronaviru je spojena s komplikacemi – zejména s rozvojem autoimunitních neuropatií (AIDP, CIDP, oboustranná léze lícního nervu, bolestivá amyotrofie). A tyto neuropatie se rovněž manifestují neuropatickou bolestí i příznaky poškození autonomního systému (13). Infekce koronavirem (i komplikace očkování) se řadí mezi profesionální choroby. Jsou odškodnitelné a jejich hodnocení patří mezi důležitou problematiku Center nemocí z povolání. Většinou se jedná o zaměstnance ve zdravotnictví.

Neuropatická bolest

Vzniká při poškození somatosenzitivního systému. Na rozdíl od nociceptivní bolesti, která signalizuje hrozící poškození tkání s nutností protektivního jednání – zábrany působení noxy, nemá neuropatická bolest tento signální charakter. Neuropatická bolest může vzniknout při poškození jak periferního (např. neuropatie), tak centrálního nervového systému (např. léze v oblasti thalamu). Neuropatická bolest může být vyvolaná stimulací nebo se jedná o bolest spontánní. Allodynie je bolest vyvolaná podnětem, který normálně bolest nevyvo-

lává. Při statické allodynii se bolest provokuje při jemném dotyku bolestivé zóny, při dynamické allodynii je to jemné dráždění pohybujícím se předmětem (např. přejíždění kůže štětečkem). Kauzalgie jsou intenzivní spontánní bolesti provázené allodynii a hyperpatii, které vznikají při poškození nervu. „Komplexní regionální bolestivý syndrom“ zahrnuje jak různé formy neuropatické bolesti, tak dystrofické změny (kůže, svaly), vazomotorické poruchy, edémy a další autonomní dysfunkce.

Léčba neuropatické bolesti je obtížná a mnohdy neúspěšná. Používá se různá fyzikální léčba a rehabilitační metody. Pro přístup k neuropatické bolesti existují zásady.

- Je nutno diagnostikovat příčinu, která neuropatickou bolest vyvolala.
- Podle charakteru a intenzity bolesti je potřeba rozhodnout o symptomatické terapii.
- Je nezbytné posoudit případné komorbiditu – deprese, poruchy spánku, a také další choroby, které se na neuropatické bolesti podílejí (diabetes, dna).

U většiny nemocných je nutno neuropatickou bolest tlumit. Velmi často se léčba zahajuje antidepresivy. Velmi dobrý efekt mají tricyklická antidepresiva – např. amitriptylin. Avšak pro výrazné nežádoucí účinky je u značné části nemocných nelze nasadit, nebo jsou při výskytu potíží rychle vysazena. Podstatně lépe jsou snášena SSRI antidepresiva (escitalopram). Ty však mívají menší analgetický efekt. Výraznější efekt na neuropatickou bolest mají SNRI antidepresiva – např. duloxetin. Nežádoucí účinky jsou jak časté – nauzea a zvracení, tak jindy vážné – poruchy renálních funkcí. Modulátory kalciových kanálů – alfa-2-delta podjednotky – gabapentin a pregabalin – jsou dobře snášeny a jsou zatíženy pouze malými nežádoucími účinky (otoky). Proto jsou v současnosti nejčastějšími farmakoterapeutiky neuropatické bolesti. Z málo užívaných léků je nezbytné uvést karbamazepin, lamotrigin a topiramát. Lokální léčba se užívá pro aplikaci na kůži bolestivé zóny. Jedná se o lidokainovou (5%) či kapsaicinovou (8%) mast.

LITERATURA

1. Nicol AL, Adams MCB, Gordon DB, et al. AAAPT diagnostic criteria for acute low back pain with and without lower extremity pain. *Pain Medicine*. 2020;21(11):2661-2675. doi: 10.1093/pm/pnaa239.
2. Macías-Toranzo I, Rojas-Ocaña MJ, Sanchez-Ramos JL, et al. Pain catastrophizing, kinesiophobia and fearavoidance in non-specific work-related low-back pain as predictors of sickness absence. 2020;15(12):e0242994. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242994>.
3. Ferguson SA, Merryweather A, Thiese MS, et al. Prevalence of low back pain, seeking medical care, and lost time due to low back pain among manual material handling workers in the United States. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;24:20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2594-0>.
4. Sauter M, Barthelme J, Müller C, et al. Annual handling of heavy loads and low back pain among different occupational groups: results of the 2018 BIBB/BAuA employment survey *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:956. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04819-z>.
5. Bleecker ML, Hansen JA. Occupational neurology and clinical neurotoxicology. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994.
6. Newington L, Harris EC, Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(3): 440-453. doi:10.1016/j.berh.2015.04.026.
7. Miettinen L, Ryhänen J, Shiri R, et al. Work-related risk factors for ulnar nerve entrapment in the Northern Finland Birth Cohort of 1966. 2021;11:10010. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89577-7>.
8. Jackson JA, Olsson D, Burdorf A, et al. Occupational biomechanical risk factors for radial nerve entrapment in a 13-year prospective study among male construction workers. *Occup Environ Med* 2019;76:326-331. doi:10.1136/oemed-2018-105311.
9. Hogg W, Togliati M. Overuse cervical dystonia: A case report and literature review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2016. Available from: <http://www.tremorjournal.org>.
10. Schiellen L, Tizek L, Biedermann T, et al. Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany. *BMC Public Health*. 2022;22:234. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12456-3>.
11. Jozefowicz-Korczynska M, Zamysłowska-Szmytko E, Piekarska A, et al. Vertigo and severe balance instability as symptoms of Lyme disease – literature review and case report. *Front. Neurol*. 2019;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01172>.
12. Ehler E, Novotná A, Mrklovský M. Poliomyelitis-like syndrome on the background of tick-borne meningoencephalitis. *Cesk Slov Neurol N*. 2007;70/103(4):420-423.
13. Nath A. Neurologic manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *Continuum* 2021;27(4):1051-1065.

Chirurgická liečba gynekomastie vyvolanej bicalutamidom, prehľad vybraných liekov spôsobujúcich nežiaduce účinky – gynekomastiu

Júlia Bartková^{1, 2, 3}, Dominika Miklišová³, Miroslava Verbat³, Ema Šutaková⁴, Alžběta Novotná³, Zuzana Jelinková², Bretislav Lipový²

¹Klinika popáleninové medicíny, 3. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika;

Fakultná nemocnica Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

²Klinika popálenin a plastické chirurgie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno, Česká republika

⁴I. lekárska fakulta – Univerzita Karlova Praha, Česká republika

⁵II. lekárska fakulta Univerzita Karlova Praha, Česká republika

Gynekomastia môže byť spôsobená širokou škálou možných etiológií vrátane tumoru, niektorých liekov, obezity, hypogonadizmu, androgénovej rezistencie alebo tyreotoxikózy. Prezentujeme pacienta s gynekomastiou, ktorá vznikla na základe pravidelného užívania lieku bicalutamid po onkologickom ochorení prostaty. U pacienta išlo o dlhoročný sprievodný prejav užívania tohto lieku, nárast prsníkov mu spôsoboval výrazný diskomfort, preto sme pristúpili k chirurgickej intervencii, obojstrannej mastektómii v kombinácii s liposukciou. Zároveň prezentujeme prehľad ďalších možných vybraných liekov, pri ktorých sa preukázal vplyv na vývoj gynekomastie.

Kľúčové slová: gynekomastia, bicalutamid, karcinóm prostaty, vedľajšie účinky.

Surgical treatment of bicalutamide-induced gynecomastia, an overview of selected drugs causing unwanted effects of gynecomastia

Gynecomastia, the enlargement of male breast tissue, is usually caused by hormonal imbalances between estrogen and testosterone levels. However, it can also be caused by a multitude of factors, such as tumors, obesity, hypogonadism, androgen insensitivity syndrome, thyrotoxicosis, or the use of numerous medications. As an example, we present a patient with gynecomastia which developed after a long-term treatment with bicalutamide for prostate cancer. Due to this adverse effect of his medication, our patient experienced significant anxiety and discomfort in his daily life. Therefore, a bilateral mastectomy in combination with liposuction was chosen for his treatment. Since drug-induced gynecomastia contributes to almost a quarter of all gynecomastia cases, we provide an overview of various other medications responsible for this condition.

Key words: gynecomastia, bicalutamide, prostate cancer, side effects.

Úvod

Gynekomastia je častým nálezom v mužskej populácii. Vo vekovej skupine 17–58 rokov bola prevalencia výskytu gynekomastie 36 %.

Významný nárast incidencie (57 %) bol zaznamenaný u mužov nad 44 rokov (1). Najvyššia prevalencia, 72 %, bola zaznamenaná vo vekovej skupine 50–69 rokov. Vyššia prevalencia

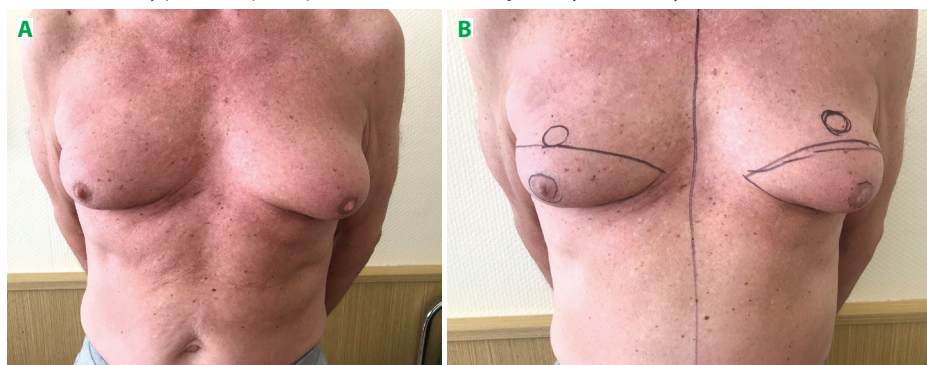
bola u pacientov s vyšším BMI (body mass index) (1). Až 20 % všetkých prípadov gynekomastie sa považuje za nežiaduci účinok liekov (2). Gynekomastia vyvolaná liekmi je

zvyčajne bilaterálna a benígna. Rôzne skupiny liekov narúšajú hormonálnu reguláciu a vedú k duktálnemu rastu, alveolárnej diferenciácii a ukladaniu podkožného tuku, čo môže prispieť k vývoju mužských prsníkov. Ďalším špecifickým aspektom gynekomastie vyvolanej liekmi je zvýšenie koncentrácií estradiolu a progesterónu so súčasným poklesom testosterónov. Duktálny rast podporujú lieky zvyšujúce estrogén, zatiaľ čo alveolárna diferenciácia je spôsobená liekmi zvyšujúcimi koncentrácie progesterónu a prolaktínu. Antiandrogénne lieky znižujú inhibičné účinky androgénov na vývoj prsníkov. Gynekomastia okrem toho, že môže byť sprevádzaná bolesťou či diskomfortom, je často sprevádzaná negatívnymi psychologickými aspektmi vrátane nízkeho sebavedomia, depresie, úzkosti či porúch príjmu potravy (3).

Opis prípadu

67-ročný muž s obojstranným symetrickým zväčšením prsníkov navštívil ambulanciu Kliniky popálenín a plastickej chirurgie Fakultnej nemocnice Brno. Nárast prsníkov mu spôsoboval ťažkosti nielen počas bežného dňa, ale zároveň pociťoval výrazný diskomfort pri športe a jazde na koni. Urológ mu z dôvodu pretrvávajúcich problémov odporučil chirurgické riešenie. Pacient pred 9 rokmi, podstúpil radikálnu retropubickú prostatektómiu (RRP) pre karcinóm prostaty. O 2 roky neskôr začal užívať adjuvantnú hormonálnu terapiu, androgén deprivačnú terapiu (ADT). Denné užívanie lieku bikalutamidu (obchodný názov Bicaluplex) u neho viedlo k nadmernému rastu tkaniva prsníkov, čo postupne smerovalo k rozvoju gynekomastie. Po vyšetrení a na základe preferencie pacienta sme sa rozhodli pristúpiť k chirur-

Obr. 1. A) fotky pacienta predoperačne, B) náčrt v stojí s novým konečným umiestnením NAC



Obr. 2. Perioperačne A) nárez kože, podkožia a incízia NAC periareolárnym rezom; B) NAC premiestnený do novej polohy na zachovanom cievnom pedikle



gickému riešeniu, obojstrannej mastektómii. Predoperačne bol na vizualizáciu prebytočného tkaniva prsníkov prevedený náčrt v stojí s novým konečným umiestnením komplexu bradavky a areoly (nipple-areola complex, NAC) (Obrázok 1). Zvolili sme kombináciu liposukcie s priamou excíziou žliaz v jednej operácii. V prvom kroku sa vykonala liposukcia. Do prsníkov bol aplikovaný roztok 0,5 l fyziologického roztoku s lidokaínom. Pomocou 4 mm liposukčnej kanyly sa odsalo približne 200 ml podkožného tukového tkaniva. Po liposukcii sme pristúpili k nárezu kože, podkožia a incízii NAC periareolárnym rezom. Nasledovala obojstranná mastektómia, z pravej strany prsníka sa odobralo 180 g

tkaniva a z ľavej strany 231 g. Následne po dôslednej hemostáze bol NAC premiestnený do novej polohy na zachovanom cievnom pedikle, približne 2–3 cm nad pôvodnou polohou (Obrázok 2). Nasledujúcich 6–8 týždňov sme pacientovi odporučili počas dňa nosiť kompresnú vestu, dodržiavať šetriaci režim a tlakové masáže pooperačnej jazvy pre čo najlepší estetický výsledok. Pravidelné kontroly boli naplánované 4. deň, 10. deň, 4. týždeň a 6. týždeň po operácii. Pri kontrolách bola pooperačná rana bez dehiscencie, bez sekrécie, bez známkov zápalu v okolí, hematómy a opuchy postupne ustupovali. Histologické vyšetrenie potvrdilo diagnózu gynekomastie bez detegovateľnej dysplá-

Obr. 3. Pravidelné kontroly cestou ambulancie A) ambulantná kontrola 10. deň pooperačne, B) ambulantná kontrola 6. týždeň pooperačne, C) ambulantná kontrola rok po operácii



zie mliečnej žľazy. Pacienta sme pozvali na ďalšiu ambulantnú kontrolu takmer rok po operácii (Obrázok 3). Jazvy sa zahojili bez zistiteľných kontraktúr a hypertrofie tkaniva. Akurát z dôvodu prevedenia NAC na cievnom pedikle je stále prítomný určitý zvyškový objem prsného tkaniva. Napriek tomu je pacient s výsledkom veľmi spokojný (4).

Diskusia

Na priblíženie etiológie gynekomastie je potrebné poznať základy vývoja prsného tkaniva. Estrogén, rastový hormón (growth hormone, GH), a inzulínu podobný rastový faktor 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) sú potrebné na vývoj prsníkov tak žien, ako aj u mužov. U mužov je nadmerný rast prsného tkaniva regulovaný androgénmi a predovšetkým pomerom estrogénu k androgénu. Zvýšenie estrogénov a zníženie androgénov spôsobuje nežiaduci rast mužského prsného tkaniva. Tento stav môže byť spôsobený širokou škálou možných etiológií vrátane tumoru, niektorých liekov, obezity, hypogonadizmu, androgénovej rezistencie alebo tyreotoxikózy.

Vybrali sme a bližšie opísali niektoré z liekov najčastejšie uvádzaných v literatúre, pri ktorých sa preukázal vznik gynekomastie ako vedľajšieho účinku užívania (Tab. 1). Pre lepšiu predstavu rozloženia výskytu gynekomastie u vybraných liekov uvádzame počet prípadov hlásených EMA za posledných 12 mesiacov (Tab. 2).

Nesteroidný antiandrogén – bicalutamid

Gynekomastia je veľmi častým vedľajším účinkom práve u pacientov, ktorí užívajú antiandrogénnu terapiu na liečbu rakoviny prostaty. Bolesť prsníka spolu s gynekomastiou sa niekedy označuje ako bicalutamidom indukované príhody prsníka (bicalutamide-induced breast events, BEs), ktoré vznikajú v dôsledku zvýšenia efektívneho pomeru estrogénu a androgénu v prsníku (5). V programe Early Prostate Cancer bol výskyt gynekomastie 68,3% a bolesti prsníkov 73,6%, pričom symptómy sa vyvinuli počas prvých 6–9 mesiacov liečby bicalutamidom. BEs môžu spôsobiť, že niektorí pacienti odstúpia od liečby (6). Mechanizmus účinku je inhibícia stimulácie androgénu väzbou na androgénne

Tab. 1. Prehľad frekvencie výskytu nežiaduceho účinku – gynekomastia podľa terminológie MedDRA u jednotlivých vybraných liekov

Registrovaný názov lieku	Léčivá látka	Frekvencie výskytu gynekomastie podľa terminológie MedDRA
Bicaluplex (5)	bicalutamid	veľmi časté ($\geq 1/10$)
Spironolactone Orion (6)	spironolakton	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Olanzapin Actavis (7)	olanzapin	menej časté ($1/1\,000$ až $< 1/100$)
Digoxin (8)	digoxin	veľmi vzácné ($< 1/10\,000$)
Omeprazol Aurobindo (9)	omeprazol	veľmi vzácné ($< 1/10\,000$)
Ketokonazole HRA (10)	Ketokonazol	frekvencie nie je známa
Sertralin Actavis (11)	sertralin-hydrochlorid	vzácné ($1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Tab. 2. Frekvencia výskytu nežiaduceho účinku gynekomastie u vybraných liečiv v období za posledných 12 mesiacov (do 7. 8. 2023) podľa EMA (12)

Léčivá látka	Počet prípadov hlásených EMA za posledných 12 mesiacov (do 7. 8. 2023)	Najčastejšie zastúpená veková skupina pacientov
bicalutamid	182	muži 65–85 rokov
spironolakton	506	muži 65–85 rokov
olanzapin	215	muži 18–64 rokov
sertralin	97	muži 18–64 rokov
digoxin	45	muži 65–85 rokov
omeprazol	143	muži 65–85 rokov
ketokonazol	5	muži 65–85 rokov

receptory bez aktivácie génovej expresie. To vedie k regresii rakoviny prostaty. Bicalutamid možno použiť ako monoterapiu alebo adjuvantnú liečbu po radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty s vysokým rizikom progresie (7). Udáva sa, že u väčšiny pacientov, ktorí dostávali bicalutamid v dávke 150 mg ako monoterapiu, sa vyskytuje gynekomastia a/alebo bolesť prsníkov. V štúdiách boli tieto príznaky považované za závažné až u 5 % pacientov. Gynekomastia nemusí po ukončení liečby spontánne ustúpiť, najmä po dlhodobej liečbe (8).

Draslík šetriace diuretiká – spironolaktón

Gynekomastia bola opísaná u 9 až 52 % pacientov pri liečbe spironolaktónom. Až 52% výskyt sa pripisuje vysokým dávkam 150 mg/deň, preto sa v praxi bežne nevyužívajú. Francúzska štúdia so 182 pacientmi uvádza incidenciu gynekomastie 7,0%, 16,7% a 52,2% pri spironolaktóne podávanom v dávke 25–50 mg, 75–100 mg a 150–300 mg denne (9). Spironolaktón vyvoláva gynekomastiu blokovaním produkcie androgénov, blokovaním väzby androgénov na ich receptory a zvýšením koncentrácií celkového aj voľného estrogénu. Produkcia testosterónu sa znižuje inhibíciou 17 α -hydroxylázy a 17,20-desmolázy,

ktoré sú enzýmami v dráhe syntézy testosterónu. Koncentrácie estrogénu sú zvyšované nárastom periférnej konverzie testosterónu na estradiol a vytesnením estradiolu z globulínu viažuceho pohlavné hormóny (10).

Antipsychotiká

Jedným z možných nežiaducich účinkov liečby antipsychotikami je hyperprolaktinémia, pričom prvá generácia antipsychotík predstavuje najväčšie riziko. Avšak lieky druhej generácie ako risperidón a paliperidón môžu tiež zvyšovať koncentrácie prolaktínu (11).

Mechanizmus, ktorý vedie k elevácii prolaktínu, je väzba na dopamínové D2 receptory v hypofýze, vedie k obmedzeniu ich inhibičného efektu na sekréciu prolaktínu. Tento efekt je ďalej spätnou väzbou potenciován znížením sekrécie hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (gonadotropin hormone-releasing hormone, GnRH) s následným hypogonadizmom (12).

Väčšina kazuistik (13–16) opisuje eleváciu prolaktínu pri dennej dávke risperidónu vyššej než 3 mg, avšak farmakokinetické interakcie, ako napríklad súčasné užívanie fluoxetínu, túto hranicu znižujú a riziko rozvoja gynekomastie je teda vyššie (16). Aj keď sa risperidón spomína v súvislosti s rozvojom gynekomastie najčastejšie a incidencia nežiaducich účinkov koreluje s dávkou, výskyt gynekomastie pri je-

ho užívaní nie je signifikantne častejší než pri iných porovnávaných antipsychotikách (17). Dôkazy o gynekomastii vyvolanej olanzapínom sú obmedzené. Je dostupná kazuistika, v ktorej sa pacientovi začal podávať olanzapín v dávke 10 mg/deň, po 6 mesiacoch sledovania sa u neho prejavili známky obojstranného bolestivého zväčšenia prsníkov. Dávka bola znížená na 5 mg/deň s ďalšími 500 mg acetaminofénu predpísanými na bolesť. Po 2 mesiacoch príznaky úplne ustúpili (18).

Kardiovaskulárny liek – digoxín

Niektoré lieky ovplyvňujúce kardiovaskulárny systém sú tiež známe tým, že spôsobujú gynekomastiu. Digoxín je srdcový glykozid používaný na liečbu kongestívneho zlyhania srdca, fibrilácie predsiení atď. Poskytuje pozitívny inotropný účinok inhibíciou enzýmu Na⁺K⁺ ATPázy na bunkách myokardu. Digoxín je známy pre kardiálne aj extrakardiálne nežiaduce účinky. Hoci presný mechanizmus nie je známy, gynekomastia je jedným z extrakardiálnych vedľajších účinkov (19).

Inhibítory protónovej pumpy – omeprazol

Inhibítory protónovej pumpy (PPI) sú jedným z najčastejšie predpisovaných liekov na celom svete. Vo vysokých dávkach omeprazol inhibuje cytochróm P450 3A4, ktorý metabolizuje estradiol, čo vedie k zvýšeným koncentráciám estradiolu. V dôsledku zvýšenia pomeru estrogén : androgén sa môže vyvinúť gynekomastia. Kanadská štúdia z roku 2019 publikovaná vo *Pharmacotherapy* zhrnula rôzne kazuistiky a uviedla, že gynekomastia sa často vyskytuje tri mesiace po začatí liečby PPI (20).

Antifungálne lieky – ketokonazol

Ketokonazol je antiandrogénny, antifungálny a antiglukokortikoidný liek používaný na liečbu plesňových infekcií patriaci do skupiny imidazolových derivátov. V súčasnosti sa jeho perorálna forma v Európskej únii používa iba na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu. Ketokonazol svojím účinkom prechodne inhibuje syntézu testosterónu a zároveň odpoved' na kortikotropín, je ho teda možné použiť pri liečbe hormonálnych porúch, pričom pri vyšších dávkach 800 až 1 200 mg/deň je jeho efekt prolongovaný (21). Tiež znižuje väzbu es-

tradiolu a dihydrotestosterónu na plazmatické bielkoviny, čím spolu so zníženou syntézou testosterónu môže výrazne prispieť k rozvoju gynekomastie (22).

Gynekomastia sa vyskytuje s incidenciou 4 % až 8 % pri nižších dávkach (200 až 400 mg/deň) a až približne 21 % pri vyšších dávkach (800 až 1 200 mg/deň). Pacienti v priemere opísali prvé príznaky, ako je citlivosť prsníkov, po šiestich týždňoch perorálnej liečby. Gynekomastia pretrvávala aj po ukončení užívania liekov (23).

Antidepresíva – sertralín

Antidepresívami indukovaná gynekomastia, galaktorea a zvýšenie koncentrácií prolaktínu boli podľa dostupnej literatúry hlásené zriedkavo (24). Z opísaných prípadov zväčšenie prsného tkaniva u mužov a žien spôsobujú antidepresíva zo skupín tricyklických antidepresív (25, 26), inhibítory monoaminoxidázy (monoamine oxidase inhibitors, MAOI) (27), elektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) (28, 29) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) (30, 31).

V súčasnosti najčastejšie používané antidepresíva zo skupiny SSRI svojím mechanizmom účinku inhibujú dopamínergické neurotransmisie, čím podobne ako antipsychotiká bránia inhibičnému vplyvu dopamínu na uvoľňovanie prolaktínu. Dochádza tak k hyperprolaktinémii a následnému rozvoju gynekomastie (32). V rámci skupiny SSRI bol prípad gynekomastie v literatúre uvedený dvakrát pri fluoxetíne a raz v prípade paroxetínu (33). V prípade sertralínu bolo hlásených celkom 94 prípadov, z toho vo vekovom rozmedzí 18–64 rokov 44 prípadov, vo vekovej skupine nášho pacienta 65–85 rokov to bolo 5 prípadov. Celkový počet reportovaných prípadov gynekomastie pri fluoxetíne a paroxetíne bol 44 a 54 (34).

Osvedčenou stratégiou liečby gynekomastie u pacientov s trvaním kratším ako 6 mesiacov je „čakať a pozorovať“. V závislosti od príčiny môže byť ako prevencia alebo pri snahe zmenšiť objem prsníka uprednostňovaná medikamentózna liečba. Až u 80 % pacientov na nesteroidnej antiandrogénnej liečbe sa po 6–9 mesiacoch od začiatku

hormonálnej liečby rozvinie gynekomastia. Tamoxifén, rádioterapia alebo inhibítory aromatázy sa považujú za možné preventívne opatrenia. Prospektívna kohortová štúdia uvádza, že u 90 % pacientov užívajúcich tamoxifén úspešne vymizli prvé symptómy gynekomastie. Avšak táto medikamentózna terapia sa môže používať len krátkodobo (do 6 mesiacov) a po vysadení vykazuje vysoký počet recidív. Okrem toho pri dlhodobej gynekomastii s prevládajúcim množstvom fibrotického prsného tkaniva je menej pravdepodobné, že sa bude počas liečby alebo v priebehu času meniť (35). Práve pri gynekomastii rezistentnej na medikamentóznú terapiu sa často volí chirurgické riešenie. Uvádza sa, že počet chirurgických ošetrení gynekomastie a pseudogynekomastii sa za posledných 17 rokov zvýšil až o 30 % (36). Ročne tento výkon podstúpi približne 20 000 mužov. Spomedzi plastických operácií sa zmenšenie prsníkov z dôvodu gynekomastie umiestnilo na 4. mieste (> 24 000 operačných výkonov), čo bol v roku 2020 nárast o 22 % v porovnaní s rokom 2000 (37). Celková spokojnosť pacientov s chirurgickou korekciou je vyššia až o 84,5–100 % (38). V nami prezentovanom prípade sme zvolili kombináciu liposukcie a mastektómie s premiestnením NAC na cievnom pedikle, čo umožňuje dobrý estetický výstup rekonštruovanej hrudnej steny s neurovaskulárne intaktným NAC. Avšak je dôležité uvedomiť si, že pri zvolení relokácií NAC na cievnom pedikle môže byť ovplyvnený zvyškový objem prsníka. Frickeho štúdia uvádza, že u 12,5 % pacientov, ktorí podstúpili gynekomastiu, sa o 10 rokov neskôr prejavila recidíva. Stále však neexistujú údaje týkajúce sa recidívy gynekomastie počas liečby bicalutamidom (39).

Záver

Pacient je s konečným estetickým výsledkom nadmieru spokojný. No stále sa obáva, že mu pre pokračujúce užívanie bicalutamidu narastú prsníky znova, hoci ani s ročným odstupom od operácie nezaznamenal opätovný nárast prsného tkaniva.

Do klinickej praxe je dôležité mať na pamäti fakt, že okrem bicalutamidom indukovanej gynekomastie môže byť tento nežiaduci účinok spôsobený aj inými skupinami liekov (napríklad vyššie spomínanými).

LITERATÚRA

1. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *The American journal of medicine*. 1984;77(4):633-638. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90353-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90353-x).
2. Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1979;48(2):338-340. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-338>.
3. Ordaz DL, Thompson JK. Gynecomastia and psychological functioning: A review of the literature. *Body Image*. 2015;15:141-148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2015.08.004>.
4. Miklisova D, Verbat M, Sutakova E, et al. Surgical treatment of Bicalutamide-induced gynecomastia. In: *PlastSurgeon.com* [on-line]. 2023 May [cited 2023 August 06]. Available from: <https://plastsurgeon.com/case-competition-overview/case-competition-2023/case-17-surgical-excision-of-bicalutamide-induced-gynecomastia/>.
5. Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, et al. Gynecomastia in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review. *PLoS one*. 2015;10(8):e0136094. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136094>.
6. Di Lorenzo G, Autorino R. Bicalutamide-Induced Gynecomastia: Do We Have the Answer? *European Urology*. 2007;52(1):5-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.063>.
7. Ritter JM, Robinson E, Fullerton J, et al. Rang & Dale's Pharmacology (9th ed.) [on-line]. Elsevier – OHCE; 2018. Available from: <https://bookshelf.health.elsevier.com/books/9780702074455>.
8. Souhrn údajů o přípravku Bicaluplex – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/16464>.
9. Haynes BA, Mookadam F. Male gynecomastia. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(8):672. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60515-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60515-6).
10. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 1988;26:S14-S17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199684/>.
11. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):64-73. doi:10.1592/phco.29.1.64.
12. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi:10.4065/80.8.1050.
13. Mendhekar DN, Andrade CR. Unilateral gynecomastia induced by risperidone in a geriatric male patient. *Indian J Med Sci*. 2005;59(8):361-362.
14. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-2314. doi:10.2165/00003495-200464200-00003.
15. Mabini R, Wergowske G, Baker FM. Galactorrhea and gynecomastia in a hypothyroid male being treated with risperidone. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2000;51(8):983-985. doi:10.1176/appi.ps.51.8.983.
16. Benazzi F. Gynecomastia with risperidone-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(1):41. doi:10.1055/s-2007-979187.
17. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):57-61. doi:10.1097/00004714-199902000-00011.
18. Shahi MK, Kar SK. Asymmetric, Tender Gynecomastia Induced by Olanzapine in a Young Male. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(2):215-216. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385759/>.
19. Aiman U, Haseen MA, Rahman SZ. Gynecomastia: An ADR due to drug interaction. *Indian journal of pharmacology*. 2009;41(6):286-287. Available from: <https://doi.org/10.4103/0253-7613.59929>.
20. He B, Carleton B, Etminan M. Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2019;39(5):614-618. Available from: <https://doi.org/10.1002/phar.2245>.
21. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1123-1140. doi:10.1002/phar.1138.
22. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, et al. 5- α -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2010;106(10):1444-1451. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09714.x.
23. DeFelice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981;19(6):1073-1074. doi:10.1128/AAC.19.6.1073.
24. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi:10.4065/80.8.1050.
25. Klein JJ, Segal RL, Warner RRP. Galactorrhea Due to Imipramine. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196409032711008>. doi:10.1056/NEJM196409032711008.
26. Anand VS. Clomipramine-induced galactorrhoea and amenorrhoea. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1985;147:87-88. doi:10.1192/bjp.147.1.87.
27. Arroyo H. Gynecomastia induced by a monoamine oxidase inhibitor. *Presse Med*. 1966;74(34):1764.
28. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhea induced by sertraline. *Am J Psychiatry*. 1993;150(8):1269-1270. doi:10.1176/ajp.150.8.1269a.
29. Hall MJ. Breast tenderness and enlargement induced by sertraline. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1395-1396. doi:10.1176/ajp.151.9.1395b.
30. Karakurt F, Kargili A, Uz B, et al. Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(1):51-52. doi:10.1097/WNF.0B013E3181679126.
31. Weydt P, Schönfeldt-Lecuona CJ, Gahr M, et al. Hypogonadism and gynecomastia with duloxetine. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(2):77. doi:10.1055/s-0031-1271684.
32. Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, et al. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1064-1068. doi:10.4088/jcp.v65n0806.
33. Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):569-578. doi:10.1007/s00228-015-1835-x.
34. European database of suspected adverse drug reaction reports [on-line]. Available from: http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#. [cited 2023 October 15].
35. Swerdlow RS. MACP Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment [on-line]. Endotext; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105/#:~:text=There%20are%203%20classes%20of,such%20as%20letrozole%20and%20anastrozole>.
36. Mett TR, Pfeiler PP. Surgical treatment of gynaecomastia: a standard of care in plastic surgery. *European Journal of Plastic Surgery*. 2020;43:389-398. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00238-019-01617-8#ref-CR1>.
37. More Men Undergo Plastic Surgery as the Daddy-Do-Over Trend Rises in Popularity. *American Society of Plastic Surgeons*, 2018 National Clearinghouse of Plastic Surgery Available from: <https://www.plasticsurgery.org/news/press-releases/more-men-undergo-plastic-surgery-as-the-daddy-do-over-trend-rises-in-popularity>.
38. He W, Wei W. A retrospective cohort study of tamoxifen versus surgical treatment for ER-positive gynecomastia. *BMC Endocrine Disorders*. 2023;Article number: 62. Available from: <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-023-01310-9#:~:text=In%20one%20cohort%20study%2C%20TAM,than%2012%20months%20%5B12%5D>.
39. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, et al. Long-Term Follow-up of Recurrence and Patient Satisfaction After Surgical Treatment of Gynecomastia. *Aesthetic plastic surgery*. 2017;41(3):491-498. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0827-x>.



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



