

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-