

# Gynekomastie jako nežádoucí účinek léčiv

Daniel Bobek, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Gynekomastie jako taková je častým nálezem v mužské populaci. Z údajů v literatuře se dá usuzovat, že léčivy vyvolanou gynekomastií trpí zhruba 3–16 % mužské populace. Efekt, jakým gynekomastií způsobují jednotlivá léčiva, není jednotný a u některých léčiv není ani dobře známý. Mezi léčivy, u kterých se vyskytuje gynekomastie jako nežádoucí účinek, nás nepřekvapí přítomnost řady hormonálních léčiv. Další látky, u nichž je dobře prokázána asociace s gynekomastií, jsou spironolakton, omeprazol, někteří zástupci blokátorů kalciových kanálů, antiretrovirotik či antipsychotik, ethanol a alkylační látky. Dále existuje řada léčiv, u kterých se o množném vztahu s gynekomastií hovoří, nicméně tento vztah nebyl jednoznačně prokázán.

**Klíčová slova:** gynekomastie, nežádoucí účinek, hormonální terapie, spironolakton.

## Drug induced gynecomastia

Gynecomastia is a common finding in a male population. Regarding the literature we can estimate that approximately 3–16 % of male population has drug induced gynecomastia. Drugs are causing gynecomastia by variety of mechanisms, some of them are yet to be found. It is not surprising that among hormonal medications there are plenty of drugs with gynecomastia as an adverse effect. Other well-known drugs which can induce gynecomastia are spironolactone, omeprazole, some calcium channel blockers, some antiretroviral drugs, some antipsychotics, ethanol and alkylating agents. There are also lot of drugs which are speculated to cause a gynecomastia, however there is not enough evidence to support it.

**Key words:** gynecomastia, adverse effect, hormonal therapy, spironolactone.

## Úvod

Gynekomastie je definovaná jako benigní proliferace mužské prsní žlázy (1). Může být unilaterální či bilaterální, může ji doprovázet bolest či diskomfort nebo může být zcela asymptomatická. Důležité je rovněž rozlišit mezi pravou gynekomastií a pseudogynekomastií, která představuje pouhé zmnožení tukové tkáně související s obezitou či lipidodystrofií. Prevalence gynekomastie v mužské populaci je mezi 32 a 65 % a stoupá s věkem a s obezitou, z toho 10–25 % je vyvoláno právě léčivy (2–4).

## Fyziologie a patofyziologie

Za patofyziologií gynekomastie stojí narušená rovnováha mezi volným testosteronem a volným estrogenem nebo změna citlivosti

tkáně prsních žláz k daným hormonům (4, 5). Hlavním zdrojem testosteronu jsou u mužů varlata. Naopak jen menší část estrogenu pochází z varlat (asi 20 %), zbytek se tvoří v periférii konverzí aromatázou z testosteronu a z nadledvinových prekurzorů. Sekrece varlat je řízena luteinizačním hormonem (LH) hypofýzy, která je zase ovlivněna gonadotropin uvolňujícím hormonem (GnRH) z hypothalamu. Jak testosteron, tak estrogeny se vážou na albumin a SHBG (sex hormone binding globulin) syntetizované játry. Na receptory cílových tkání pak působí pouze volná frakce těchto hormonů (4–6).

## Hormonální léčiva

Mezi látky s dobře doloženou evidencí vzniku gynekomastie patří léčiva z režimu tzv.

androgen deprivace (ADT) používané při terapii karcinomu prostaty. Řadíme sem antiandrogeny jako flutamid či bicalutamid, po jejichž užívání lze nalézt gynekomastii u 40–70 % pacientů. Efekt, jakým způsobují antiandrogeny gynekomastii, je jednak přímá blokáda androgenních receptorů v prsní žláze, jednak blokáda zpětnovazebného působení testosteronu na uvolňování GnRH. GnRH analogy jako goserelin či leuprorelin jsou další léčiva používaná v terapii ADT. Mohou být použita samostatně, a pak je incidence gynekomastie mezi 10 až 15 %, nebo mohou být použita v kombinaci s antiandrogeny, pak se incidence pohybuje mezi 13 až 25 % (4, 5, 7).

Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktázy, finasterid a dutasterid, užívané k terapii benigní hyper-

plazie prostaty (BHP), jsou dalšími dobře doloženými induktory gynekomastie, nicméně oproti ADT je incidence gynekomastie mnohem nižší, pohybuje se pod 4,5 %. Enzym 5 $\alpha$ -reduktáza přeměňuje v cílových tkáních část testosteronu na účinnější dihydrotestosteron. Při inhibici tohoto enzymu dochází k nárůstu sérové hladiny testosteronu, který je následně aromatizován na estradiol. Enzym 5 $\alpha$ -reduktáza se vyskytuje ve dvou izoformách, z toho finasterid působí pouze na izoformu II, nacházející se v prostatě a ve varlatech, zatímco dutasterid působí i na v těle mnohem čtenější izoformu I, a tudíž u něho hrozí vyšší riziko vzniku gynekomastie (4, 5, 7).

Není překvapivé, že rovněž terapie estrogeny či testosteronem může vést ke gynekomastii. Při substituční terapii testosteronem se lze vyhnout gynekomastii podáním periferních inhibitorů aromatázy. Při zneužívání testosteronu podáváním nárazově vysokých dávek může paradoxně dojít k inhibici produkce testosteronu mezi jednotlivými dávkami (1, 4, 5, 7–10).

Anabolické steroidy bývají rovněž skloňovány ve vztahu ke gynekomastii. Jednak působí zpětnovazebnou inhibicí na hypotalamickou osu podobně jako vysoké dávky samotného testosteronu, jednak mohou být některé aromatizovány v periférii na estrogeny (7, 9).

Mezi další hormony s prokazatelným efektem na vznik gynekomastie patří gonadotropiny, lidský růstový hormon a IGF-1 (insulin-like growth factor-1) (4, 7–9).

## Léčiva používaná v kardiologii

Dobře zdokumentován je rozvoj gynekomastie ve vztahu k užívání spironolaktonu. Při léčbě srdečního selhání v běžných terapeutických dávkách 25 mg/den lze očekávat incidenci gynekomastie kolem 10 %. Efekt spironolaktonu je na dávce závislý, tedy například u dávky 150 mg/den při léčbě primárního hyperaldosteronismu lze už očekávat rozvinutí gynekomastie u více než 50 % pacientů (3, 7). V patogenezi gynekomastie u spironolaktonu hraje roli několik mechanismů. Spironolakton zvyšuje periferní aromatizaci testosteronu na estrogeny, vyvazuje testosteron z vazby na SHBG, váže se na androgenní receptory, čímž je blokuje proti navázání testosteronu, a snižuje

je produkci testosteronu ve varlatech (4, 5, 7). U eplerenonu, který vykazuje vyšší specifitu k mineralokortikoidním receptorům, nebyla gynekomastie nijak prokázána.

Mezi blokátory kalciových kanálů je možné spojení s gynekomastií u verapamilu a nifedipinu. Jen pár případů je popsáno ve vztahu k diltiazemu, amlodipinu a felodipinu, jejich asociace s gynekomastií proto zůstává sporná. Rovněž neznámým zůstává mechanismus, který by měl stát za vznikem gynekomastie. Možnou příčinou může být zvýšení prolaktinu, suprese GnRH nebo snížení odbourávání estrogenů inhibicí cytochromu p450 (4, 5, 7).

Co se týče ACE inhibitorů, v literatuře existují pouze dva popsané případy gynekomastie vyvolané kaptoprilem (4, 5). V evropské databázi nežádoucích účinků léčiv lze dohledat několik případů hlášení gynekomastie u ramiprilu, enalaprilu ale i dalších ACE inhibitorů (srov. spironolakton – 414, ramipril – 46, digoxin – 42, verapamil – 29, enalapril – 20, nifedipin – 17, lisinopril – 10, perindopril – 9, paracetamol – 8, kaptopril – 3 případy) (11). Vzhledem k nedostatku důkazů a nevysvětlené patogenezi je asociace ACE inhibitorů s gynekomastií spíše nepravděpodobná.

V literatuře je popsáno několik případů rozvoje gynekomastie po terapii digoxinem. Digoxin je kardioglykosid se steroidní strukturou podobný fytoestrogenům, čímž se vysvětluje mechanismus, jakým by mohl gynekomastii způsobovat. Tato asociace však není zcela prokázána (4–6).

Neprokázané a pouze spekulativní zůstává ve vztahu ke gynekomastii užívání statinů (inhibitory HMG-CoA-reduktázy). Jelikož statiny narušují steroidogenezi, uvažuje se jako možný mechanismus narušení poměru produkce mezi estrogeny a testosteronem (4, 5).

## Léčiva používaná v gastroenterologii

Dobře doložen byl rozvoj gynekomastie v souvislosti s terapií antagonistou H<sub>2</sub>-receptorů cimetidinem (3–5, 7). V současné době ale není v České republice registrovaný žádný léčivý přípravek obsahující tuto látku. U nás používaná analoga ranitidin a famotidin nemají vztah ke gynekomastii prokázány.

Dalším léčivem, u kterého se uvažuje o možném vztahu s rozvojem gynekomas-

tie, je inhibitor protonové pumpy omeprazol (3–5, 7). Při vysokých dávkách omeprazol inhibuje cytochrom p450, čímž se snižuje odbourávání estrogenů. Zdá se, že čím déle je omeprazol užíván a čím vyšší dávky jsou užívány, tím je vznik gynekomastie pravděpodobnější (4, 7).

Prokinetika metoklopramid a domperidon jsou dávana do možné souvislosti s gynekomastií vyvoláním hyperprolaktinémie, podobně jako některá antipsychotika (1, 7).

## Antiretrovirová terapie

Existuje řada různých možných příčin vzniku gynekomastie u HIV pacientů. Řada z nich trpí primárním hypogonadismem, který sám o sobě vysvětluje vznik gynekomastie. Substituční léčba tohoto stavu testosteronem pak může být další příčinou. Dále může gynekomastie vznikat po restituci imunitního systému, kdy dochází k zvýšené aktivitě aromatázy v prsní tkáni, a tedy zvýšené nabídce estrogenů. Pseudogynekomastie nejčastěji vzniká po terapii inhibitory proteáz v rámci tzv. syndromu redistribuce tuku a může být zaměněn s pravou gynekomastií. Uvažuje se i o přímém působení antiretrovirových léčiv na prsní žlázu s efektem podobným estrogenům. Nejlépe prokázaný vliv na vznik gynekomastie má nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy efavirenz (4, 5, 7).

## Antimikrobiální léčiva

Mezi antimikrobiálními léčivy je jasně prokázaná na dávce závislá gynekomastie u terapie ketokonazolem. Ketokonazol inhibuje syntézu testosteronu ve varlatech a zároveň vyvazuje estrogen z SHBG (3–5, 7). V České republice není registrován žádný léčivý přípravek obsahující systémově podávaný ketokonazol. U jiných imidazolových či triazolových antimykotik není známa žádná souvislost s gynekomastií. Možná, avšak ne příliš prokázaná, je asociace gynekomastie s léčbou isoniazidem a metronidazolem (5).

## Léčiva používaná v neurologii a v psychiatrii

Hyperprolaktinémie může být příčinou gynekomastie u některých antipsychotik. Jednak hyperprolaktinémie tlumí výdej GnRH, a tím snižuje produkci testosteronu ve varlatech (5,

7), jednak prolaktin přímo stimuluje růst prsní žlázy aktivací progesteronových receptorů a inhibicí androgenních receptorů (9). Nejčastěji vzniká gynekomastie po risperidonu (5, 7). Dále to mohou být antipsychotika první generace jako haloperidol a fenothiaziny, z druhé generace pak paliperidon (1, 4, 5, 7).

Existuje několik případů vzniku gynekomastie po léčbě antidepresivy fluoxetinem, paroxetinem, venlafaxinem nebo duloxetinem dávané do souvislosti se vznikem hyperprolaktinémie (5, 7).

## Návykové látky

Z návykových látek je nejlépe deklarovaný vztah ke gynekomastii při konzumaci ethanolu.

Roli v etiologii hraje v tomto případě hned několik mechanismů. Ethanol přímo poškozuje varlata, zvyšuje konverzi testosteronu na estrogen v játrech, zvyšuje sérovou hladinu SHBG a může rovněž narušit hypotalamickou osu řízení (1, 5, 7).

Opiáty, marihuana a amfetaminy jsou někdy rovněž dávány do souvislosti s gynekomastií, nicméně souvislost zde není jasně prokázána. Výjimkou by snad mohl být metadon, který by měl snižovat množství testosteronu inhibicí hypotalamické osy (5, 7).

## Chemoterapeutika a imunosupresiva

Alkylační látky mohou způsobit gynekomastii destrukcí testikulární tkáně (5, 7). Několik

případů gynekomastie se také objevilo po léčbě imatinibem a methotrexátem (3–5).

## Léčba

Gynekomastie, která netrvá déle než jeden rok, bývá po vysazení léčiva, které ji způsobilo, zcela reverzibilní. Pokud gynekomastie přetrvává více než jeden rok, mohou nastat fibrotické změny ve tkáni a gynekomastie může přetrvávat i po vysazení léčiva. V tomto případě je jediné řešení chirurgická intervence. Pokud není možné dané léčivo vysadit, je možná terapie antiestrogenem tamoxifenem. Jen velmi malého efektu lze dosáhnout léčbou inhibitorem aromatázy anastrozolem (1, 2, 4, 5, 7).

## LITERATURA

1. Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012; 85(7): 716–722.
2. Baumann K. Gynecomastia – Conservative and Surgical Management. *Breast Care (Basel)*. 2018; 13(6): 419–424.
3. Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(5): 569–578.
4. Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7(6): 691–702.
5. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 2012; 32(12): 1123–1140.
6. Heresová J, Vrzáňová M. Gynecomastia. *Interní medicína pro praxi* 2003(1): 6–9.
7. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11(5): 779–795.
8. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician*. 2010; 56(4): 344–345.
9. Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017; 55(1): 37–44.
10. Yazdani N, Matthews Branch S. Daily subcutaneous testosterone for management of testosterone deficiency. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2018; 10: 334–343.
11. European database of suspected adverse drug reaction reports [online]. Dostupný na WWW: [http://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#) [cit. 2021-05-05].