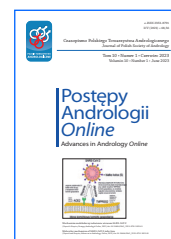




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Postępy Andrologii Online
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



FINASTERYD A PŁODNOŚĆ MĘSKA ORAZ JEGO MIĘDZYPOKOLENIOWE KONSEKWENCJE – PRZEGLĄD LITERATURY

FINASTERIDE AND MALE FERTILITY AND ITS TRANSGENERATIONAL CONSEQUENCES – A LITERATURE REVIEW

Marika Freus, Agnieszka Kolasa 

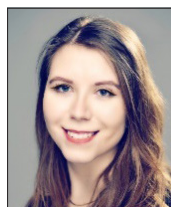
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Wydział Medycyny i Stomatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji / corresponding author: Agnieszka Kolasa, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Tel: +48 91 466 16 77, e-mail: agnieszka.kolasa@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 24.07.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 23.08.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2023.02](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2023.02)



Marika Freus – mgr biotechnologii, specjalizacja: biotechnologia medyczna, absolwentka Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM), była Przewodnicząca oraz Członek Założyciel, a obecnie Członek Honorowy Studenckiego Towarzystwa Biotechnologów. Doktorantka w Szkole Doktorskiej PUM, realizująca pracę doktorską w Katedrze i Zakładzie Histologii i Embriologii PUM. Jej praca naukowa jest związana z wpływem leków na fizjologię i morfologię męskiego układu płciowego.

Marika Freus – M.Sc. in biotechnology, specializing in medical biotechnology, graduate of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM), past President and Founding Member, and currently Honorary Member of the Student Society of Biotechnology. PhD student at the Doctoral School (PUM), working of the thesis in the Department of Histology and Embryology at PUM. Her scientific work is related to the effects of drugs on the physiology and morphology of the male reproductive system.

Streszczenie

Finasteryd, to lek stosowany m.in. w leczeniu łysienia androgenowego, który jest przyjmowany przez mężczyzn w coraz to młodszym wieku i przez to, przez dłuższy okres ich życia. Wpływ finasterydu na męską płodność, poprzez zmniejszenie stężenia dihydrotestosteronu, jest obecnie tematem wielu badań. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu. Przegląd literatury obejmował prace opublikowane do maja 2023 r., poprzez wyszukiwanie w bazach PubMed, Google Scholar, Embase oraz NIH informacji omawiających wpływ finasterydu na występowanie zmian morfologicznych jąder, zmian w parametrach nasienia oraz wpływ



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

przyjmowania tego leku przez pokolenie rodzicielskie, na potomstwo męskie i ich płodność. Wśród zmian morfologicznych opisywano zaburzenia w obrębie: komórek Leydiga (zmniejszenie liczby lub/i ich rozrost), kanalików plemnikotwórczych (zmniejszenie średnicy, nieregularny kształt, martwica), komórek germinalnych (obniżenie liczby czy zmiany fenotypu). Opisywane zmiany seminologiczne obejmowały spadek liczby plemników w ejakulacie, obniżenie ich ruchliwości i żywotności oraz wzrost wskaźnika fragmentacji DNA plemników. Międzypokoleniowe konsekwencje wiązały się z niską liczebnością potomstwa, zmniejszeniem częstości występowania ciąży czy też zaburzeniami rozwojowymi w obrębie męskiego układu moczowo-płciowego.

Słowa kluczowe: finasteryd, płodność męska, efekt międzypokoleniowy

Abstract

Finasteride, is a drug used, among other things, to treat androgenetic alopecia, is being taken by men at an increasingly younger age and, thus, for a longer period of their lives. The effect of finasteride on male fertility, by reducing dihydrotestosterone levels, is currently the subject of much research. This article reviews the current knowledge on this topic. The literature review looked at papers published up to May 2023, by searching PubMed, Google Scholar, Embase and NIH databases for information on the effects of finasteride on the occurrence of testicular morphological changes, changes in semen parameters, and the effects of taking this drug through the parental generation, on male offspring and their fertility. Among the morphological changes described were abnormalities in: Leydig cells (decreased number and/or hyperplasia), seminiferous tubules (decreased diameter, irregular shape, necrosis), germinal cells (decreased in number or changes in phenotype). Described seminological changes included a decrease in the number of spermatozoa in the ejaculate, a decrease in their motility and viability and an increase in the sperm DNA fragmentation index. Intergenerational consequences were associated with low offspring numbers, decreased pregnancy frequency or some congenital defects of the male reproductive and urinary system.

Keywords: finasteride, male fertility, transgenerational effect

Skróty / Abbreviations

5 α -red – 5 α -reduktaza (ang. *5 α -reductase*); 5 α -red I – α -reduktaza typu I (ang. *5 α -reductase type I*); 5 α -red II – 5 α -reduktaza typu II (ang. *5 α -reductase type II*); 5 α -red III – 5 α -reduktaza typu III (ang. *5 α -reductase type III*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); AGA – łysienie androgenowe (ang. *androgenic alopecia*); BPH – łagodny przerost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*); DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FAERS – Analiza Systemów Zgłoszenia Działań Niepożądanych FDA (ang. *Food and Drugs Agency Adverse Event Reporting System*); FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drugs Agency*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); NIH – Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*); PFS – zespół pofinasterydowy (ang. *post-finasteride syndrome*); PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate-specific antigen*); PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (ang. *Polish Dermatological Society*); T – testosteron (ang. *testosterone*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wprowadzenie

Androgeny to steroidy płciowe, wydzielane w głównej mierze przez jądra, a u mężczyzn, ich głównym przedstawicielem jest testosteron (T, ang. *testosterone*). W tkankach obwodowych T jest przekształcany do bardziej aktywnej formy – dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), przy udziale 5 α -reduktazy (5 α -red, ang. *5 α -reductase*) (Yousofvand i wsp., 2013). Enzym ten występuje w trzech izoformach: typ I (5 α -red I, ang. *5 α -reductase type I*) – podlega ekspresji w fibroblastach, typ II (5 α -red II, ang. *5 α -reductase type II*) – w najądrzu, prostatie, pęcherzykach nasiennych oraz skórze głowy (fibroblasty skóry głowy, pochwłoka korzenia włosa), typ III (5 α -red III, ang. *5 α -reductase type III*) zaś w sebocytach oraz w komórkach raka prostaty (Asada i wsp., 2001; Carreño-Orellana i wsp., 2016; Marchlewicz i wsp., 2014; Słowińska i wsp., 2017). Zahamowanie aktywności tego enzymu zapobiega przekształcaniu T do DHT, przez co w surowicy

dihydrotestosteron występuje w znacznie obniżonym stężeniu. Jak wykazały liczne badania, finasteryd podawany w dawce 1 mg/dobę może zmniejszyć stężenie DHT w surowicy nawet o 60–70% (Carreño-Orellana i wsp., 2016; Marchlewicz i wsp., 2014; Słowińska i wsp., 2017).

Mechanizm działania finasterydu polega na selektywnym, kompetycyjnym hamowaniu aktywności 5 α -red II i 5 α -red III (Zito i wsp., 2023). Finasteryd jest substancją czynną leków, które zostały zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drugs Agency*) w 1992 i 1997 r. (odpowiednio) do doustnego stosowania w dawce 5 mg/dobę (Proscar®) w terapii łagodnego przerostu gruczołu krokowego (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) oraz w dawce 1 mg/dobę (Propecia®) w leczeniu łysienia androgenowego (AGA, ang. *androgenic alopecia*) u mężczyzn (Carreño-Orellana i wsp., 2016). Finasteryd i minoksydyl są jedyne lekami zatwierdzonymi przez FDA w Stanach Zjednoczonych (Adil i Godwin, 2017) oraz w Europie

przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) do stosowania w AGA (*Lee i wsp., 2018*). W 2018 r., Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD, ang. *Polish Dermatological Society*) zaleciło stosowanie finasterydu w monoterapii (1 mg/dobę, stosowanie doustne), jak i w terapii skojarzonej z minoksydylem (5% / 1–2/dobę, stosowanym zewnętrznie, miejscowo na skórę głowy) w leczeniu łysienia (*Brzezińska-Wcisło i wsp., 2018*). W Polsce dostępnych jest ponad 30 preparatów pod różnymi nazwami handlowymi zawierających finasteryd, jako substancję czynną (*Lekinfo24*). Terapia ta jednak nie powoduje zatrzymania, lecz tylko spowolnienie wypadania włosów. W przypadku BPH, oprócz zmniejszenia stężenia DHT w surowicy nawet o 90%, terapia finasterydem prowadzi także do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego, zwiększenia przepływu cewkowego oraz zmniejszenia natężenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (*Małkiewicz, 2013; Tacklind i wsp., 2010; Zito i wsp., 2023*). Zastosowanie większej dawki finasterydu nie w każdym przypadku może być powodem większego spadku stężenia DHT w surowicy (*Zito i wsp., 2023*). Po zaprzestaniu terapii, w ciągu 14 dni stężenie DHT w surowicy wraca do normy, wzrost objętości gruczołu krokowego w ciągu około 3 miesięcy, a proces łysienia postępuje dalej, przywracając obniżoną ilość włosów w ciągu roku (*Steiner, 1996; Zito i wsp., 2023*).

Powody stosowania finasterydu przez mężczyzn i skutki uboczne

W leczeniu łysienia androgenowego finasteryd jest stosowany przez mężczyzn w różnym wieku (18–40 lat) (*Shin i wsp., 2019*), a co za tym idzie przez dłuższy okres czasu, gdyż jego stosowanie (w okresie do 5 lat, w którym były prowadzone badania) zmniejsza prawdopodobieństwo dalszej utraty włosów (*Mysore i Shashikumar, 2016; Kaufman i wsp., 2008*) nawet o 93% w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (*Kaufman i wsp., 2008*). Konsekwencją było pojawienie się działań niepożądanych, wynikających z wieloletniego stosowania finasterydu (*Carreño-Orellana i wsp., 2016*). Wśród tych działań można wyróżnić m.in. zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, utrata tkliwości narządów płciowych, zmniejszenie objętości jąder, obniżenie parametrów nasienia, bóle stawów, zaburzenia lękowe, depresja, a nawet myśli samobójcze (*Irwig, 2012*). W 2018 r., analiza systemów, do których były zgłaszane działania niepożądane (FAERS, ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), jako skutki uboczne wynikające z przyjmowania finasterydu w dawce 1 mg (stosowanej w leczeniu AGA) oraz 5 mg (stosowanego w BPH), wykazała trzy aspekty zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) sklasyfikowanych, jako psychologiczne, seksualne i fizyczne. Podkreślić należy fakt że, większa liczba AE występowała u pacjentów stosujących niższe dawki finasterydu

(1 mg/doba), w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek w wyższych dawkach (5 mg/doba) (*Baas i wsp., 2018*) oraz że prawdopodobieństwo ich wystąpienia było wyższe u młodszych pacjentów (*Harrell i wsp., 2021*). Stosowanie leku w niższej dawce wiązało się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń w aspekcie seksualnym (m.in. utrata libido, zaburzenia erekcji i ejakulacji, atrofia jąder), zaburzeń w aspekcie psychologicznym (m.in. depresja, zwiększona liczba samookaleceń, zaburzenia snu, zaburzenia lękowe) oraz zaburzeń w aspekcie fizycznym (m.in. nieprawidłowości metaboliczne, wysypki skórne). Skutki niepożądane natomiast takie, jak zaburzenia płodności, zmniejszenie rozmiaru penisa, czy spowodowanie jego krzywizny, nie były zależne od dawki (*Baas i wsp., 2018*). Przetrawianie działań niepożądanych przez co najmniej 3 miesiące od zakończenia terapii finasterydem opisywane są w literaturze specjalistycznej, jako tzw. „zespół pofinasterydowy” (PFS, ang. *post-finasteride syndrome*) (*Pereira i Coelho, 2020*). Został on w 2015 r. wpisany na listę tzw. Chorób Rzadkich i Genetycznych, Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health; USA*) (*Pereira i Coelho, 2020*). Przyczyniła się do tego założona w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych Fundacja Zespołu Pofinasterydowego (ang. *Post-Finasteride Syndrome Foundation*), która jest korporacją *non-profit*, zajmującą się zbieraniem funduszy na badania naukowe i kliniczne nad PFS. Jej odpowiedniki funkcjonują także w Europie, m.in. we Włoszech (wł. *L'Associazione Vittime Finasteride*, Stowarzyszenie Ofiar Finasterydu), Francji (fr. *Aide aux Victimes du Finastéride*, Pomoc dla Ofiar Finasterydu), Anglii (ang. *Propecia Side Effect*, Propecia Efekt Uboczny) oraz Niemczech (ang. *PFS Research Association*, Stowarzyszenie Badawcze PFS). Organizacje te skupiają się na tworzeniu globalnej świadomości na temat PFS i dostarczaniu wsparcia dla chorych i ich rodzin, gdyż do tej pory nie wynaleziono skutecznej terapii dla tego zespołu (ang. *Post-Finasteride Syndrome Funtadion*). Z drugiej jednak strony, rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, powołujące się na pracę zespołu *Hirshburg i wsp. (2016)*, sugerują brak opartych na dowodach przesłanek, potwierdzających istnienie zespołu pofinasterydowego, zaś częstość występowania działań niepożądanych (m.in. zmniejszenie jakości nasienia) określiło na poziomie nieco wyższym, niż w populacji zdrowych mężczyzn, niestosujących finasterydu (*Brzezińska-Wcisło i wsp., 2018*).

Przyczyny stosowania finasterydu przez kobiety i skutki uboczne

U kobiet finasteryd znalazł zastosowanie w leczeniu hiperandrogenizmu (przed i po menopauzie), trądziku pospolitego, hirsutyizmu, łysienia plackowatego typu żeńskiego oraz łysienia androgenowego i zespołu policystycznych jajników w dawce 2,5–5 mg/dobę (*Iorizzo i wsp., 2006; Boersma i wsp., 2014; Brzezińska-Wcisło*

i wsp., 2018; *Iamsumang i wsp.*, 2020). Może być stosowany również u kobiet transpłciowych w połączeniu z estrogenami, ze względu na swoje właściwości antyandrogenowe (*Zito i wsp.*, 2023). Nie zaleca się stosowania finasterydu u kobiet, które mogą/chcą zajść w ciążę lub są w ciąży. Lek ten bowiem został oznaczony przez FDA w kategoriach ryzyka ciąży jako kategoria X, do której należą leki, dla których potwierdzono (w badaniach na ludziach lub zwierzętach) negatywny wpływ na płód, a korzyści z ich stosowania nie przewyższają ryzyka uszkodzeń płodu. Leki z tej kategorii są zakazane bezwzględnie do stosowania w ciąży (ryzyko stosowania leku u kobiet w ciąży, wyraźnie przewyższa wszelkie możliwe korzyści) (*Zakhem i wsp.*, 2019). Oznacza to, że finasteryd jest przeciwwskazany kobietom, które planują być, bądź już są w ciąży (*AlSaad i wsp.*, 2018; *Zito i wsp.*, 2023) ze względu na istniejące ryzyko feminizacji zewnętrznych narządów płciowych u męskiego potomstwa. Zalecane jest także, aby przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy wykluczyć ciążę, a w trakcie jego zażywania stosować metody antykoncepcyjne. Ciężarne kobiety ponadto nie powinny mieć bezpośredniego kontaktu z przełamanymi, bądź pokruszonymi tabletkami, gdyż istnieje ryzyko transdermalnego wchłonięcia substancji aktywnej leku (*Food and Drug Administration (FDA)*, 2014; *AlSaad i wsp.*, 2018; *Zakhem i wsp.*, 2019). Dodatkowo sugeruje się teratogenne działanie finasterydu wynikające z fragmentacji DNA plemników (*Şalvarci i Istanbuluoğlu*, 2013), poprzez jego możliwą obecność w ejakulacie, jednakże potwierdzenie tego faktu wymaga jednak dalszych, wnikliwych analiz (*Food and Drug Administration (FDA)*, 2014). Z uwagi na możliwą aktywność teratogenną, partnerki mężczyzn stosujących finasteryd powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku dla ich przyszłego potomstwa (*Zakhem i wsp.*, 2019; *Zito i wsp.*, 2023). Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały bowiem, że zapłodnienie samic przez samce otrzymujące finasteryd (*Kolasa-Wolosiuk i wsp.*, 2015; *Oda Selman i wsp.*, 2019), czy też kontakt samic już w trakcie trwania ciąży z tym lekiem (*Paris i wsp.*, 2011) powodował zmniejszenie długości trwania ciąży oraz liczby młodych w miotach, jak również eliminację młodych (ang. *infanticide*, dzieciobójstwo) przez szczurzyce (*Paris i wsp.*, 2011; *Kolasa-Wolosiuk i wsp.*, 2015; *Oda Selman i wsp.*, 2019).

■ Cel niniejszego artykułu

Stosowanie finasterydu przez pacjentów w młodym wieku i/lub długoterminowo, może się wiązać z wystąpieniem działań niepożądanych, w tym zaburzeń płodności (*Carreño-Orellana i wsp.*, 2016). Wpływ inhibitorów 5 α -red na męski układ płciowy oraz samą płodność, jest obecnie niezmiernie ważkim tematem wielu dyskusji pomiędzy andrologami a dermatologami, jak i tematem badań naukowych. Celem niniejszego artykułu było

zestawienie i podsumowanie dostępnych informacji o wpływie finasterydu na występowanie zmian morfologicznych jąder, zmian w parametrach nasienia oraz wpływie przyjmowania tego leku przez pokolenie rodzicielskie, na potomstwo męskie i ich płodność. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na ten temat. Przegląd literatury dotyczył prac opublikowanych do maja 2023 r. w bazach PubMed, Embase, NIH oraz Google Scholar, poprzez wpisywanie fraz: „*finasteride and male fertility*”, „*finasteride and male infertility*”, „*finasteride and sperm*”, „*finasteride and semen*”, „*finasteride and testis*”, „*finasteride and testis histology*”, „*finasteride and pregnancy*”, „*finasteride and offspring*”, „*finasteride and male offspring*”, „*finasteride and ejaculation disorder*”, „*finasteride and reproductive toxicity*”, „*finasteride and teratogenicity*”.

■ Wpływ stosowania finasterydu na męską płodność

Zmiany morfologiczne gonady męskiej

Niepłodność według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) to niemożność uzyskania ciąży przez 12 miesięcy, pomimo regularnego współżycia płciowego bez stosowania metod antykoncepcji (*Łukaszuk i wsp.*, 2018; *Vander Borgh & Wyns*, 2018). W przypadku zdrowych par, szansa na poczęcie wynosi 85% w pierwszym roku starań (*Esteves i wsp.*, 2011). Występowanie zaburzeń erekcji oraz niskie libido u pacjentów z farmakologicznie zahamowaną aktywnością 5 α -red sprawiło, że istotnym tematem stało się określenie zmian morfologicznych w jądrach (*Traish i wsp.*, 2011; *Oda Selman i wsp.*, 2019).

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu finasterydu na męski układ płciowy prowadzone w latach 1991–2002 nie wykazywały zmian w ciężarze jąder ani zmian morfologicznych (*Cukierski i wsp.*, 1991; *Wise i wsp.*, 1991; *Pole i Koren*, 2001; *Rhoden i wsp.*, 2002). Odnotowano jednak nieznaczne obniżenie płodności (*Cukierski i wsp.*, 1991; *Wise i wsp.*, 1991; *Pole i Koren*, 2001), a objaw ten tłumaczono jako efekt farmakologiczny związany ze spadkiem ciężaru pęcherzyków nasiennych (*Cukierski i wsp.*, 1991), czy też zahamowaniem wydzielania gruczołów pomocniczych męskiego układu płciowego poprzez hamowanie aktywności 5 α -red II, która jest aktywna m.in. w pęcherzykach nasiennych (*Wise i wsp.*, 1991; *Marchlewicz i wsp.*, 2014). Część badań potwierdza brak występowania zmian w ciężarze jąder i ciała (*Zarei i wsp.*, 2013; *Soni i wsp.*, 2017), inne sugerują, że finasteryd mógłby jednak powodować zmiany ciężaru ciała i jąder (*Obaid i Jaffat*, 2018; *Shalaby i wsp.*, 2020). Opisano również zmniejszenie ciężaru innych narządów takich, jak prostata (*Oda Selman i wsp.*, 2019), czy najądrze (*Garcia i wsp.*, 2012). Oprócz zmian w ciężarze ciała i jąder, opisywane były zmiany w morfologii jąder zwierząt doświadczalnych. Zespoły badawcze obserwowały słabo rozwinięte gonady z rozrostem komórek Leydiga (*Lee i wsp.*,

2015) lub zmniejszeniem ich liczby (Obaid i Jaffat, 2018; Oda Selman i wsp., 2019), zmniejszenie średnicy kanałików plemnikotwórczych (Obaid i Jaffat, 2018), nieregularny kształt (Shalaby i wsp., 2020), a nawet ich martwicę (Oda Selman i wsp., 2019). Zmiany dotyczyły również komórek germinalnych, jak obniżenie liczby spermatyd, czy oddzielenie się spermatogonii od błony podstawnej (Oda Selman i wsp., 2019), jak i zmiany fenotypu spermatocytów i spermatogonii, manifestujące się obkurczeniem jądra komórkowego oraz wakuolizacją cytoplazmy (Shalaby i wsp., 2020). Na poziomie molekularnym odnotowano natomiast wzrost ekspresji kaspazy-3 oraz białka p53, biorących udział w procesie apoptozy (Chen i wsp., 2020) oraz obniżenie poziomu ekspresji genów (*Dazl*, *Prm2*, *Tsga10*, *Sycp3*), zaangażowanych w proces spermatogenezy (Mohebali i wsp., 2020).

W klinicznych opisach przypadków zgłaszano następujące zmiany, jak rozwój nowotworu, guza z komórek Leydiga (u 36-letniego pacjenta, który przez 8 lat stosował lek w dawce 1 mg/dobę) (Berthold i wsp., 2012), hematospermię i krwiomocz, najprawdopodobniej pochodzenia z gruczołu krokowego (u 38-letniego pacjenta, który stosował lek przez 2-3 dni w dawce

1 mg/dobę podczas leczenia łysienia androgenowego) (Fouda i Bazeed, 2017).

Wpływ finasterydu na parametry nasienia

Powstawanie gamet męskich w procesie spermatogenezy, nabywanie przez nie kompetencji i zdolności do zapłodnienia komórki jajowej w najdźrzu, podlega głównie regulacji przez testosteron i dihydrotestosteron, pod kontrolą LH i FSH (O'Donnell i wsp., 1999; McLachlan i wsp., 2002). W związku z tym, że finasteryd wpływa na metabolizm androgenów, istotnym stało się określenie zmian w parametrach nasienia, po podawaniu tego leku (Shalaby i wsp., 2020). Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że podawanie finasterydu wiąże się z obniżeniem stężenia DHT (Garcia i wsp., 2012; Soni i wsp., 2017; Angrimani i wsp., 2020b; Mohebali i wsp., 2020; Shalaby i wsp., 2020) oraz ze spadkiem stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (AL-Edany, 2020) w surowicy krwi. Różne zespoły badawcze opisywały zmiany w parametrach nasienia, objawiające się spadkiem liczby plemników w ejakulacie, obniżeniem ich ruchliwości i żywotności

Tabela 1. Opiswane zmiany w badaniach klinicznych po stosowaniu finasterydu u mężczyzn

Autor	Dawka finasterydu	Model	Obserwacje	Uwagi
Overstreet i wsp., 1999	1 mg/dobę	181 zdrowych mężczyzn w wieku 19–41 lat	Brak zmian w procesie spermatogenezy, w tym w morfologii plemników i objętości nasienia	Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego i stężenia PSA w surowicy – uległo odwróceniu po odstawieniu leku
Glina i wsp., 2004	1 mg/dobę	3 pacjentów	Zmiana ruchliwości plemników i ich nieprawidłowa koncentracja w ejakulacie	Zmiany obserwowane u pacjentów ze schorzeniami dodatkowymi (dwóch miało żylak powrózka nasiennego po lewej stronie, trzeci był otyły)
Amory i wsp., 2007	5 mg/dobę	34 zdrowych mężczyzn w wieku 18–55 lat	Zmniejszenie liczby plemników oraz ruchliwości	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione badanie
Liu i wsp., 2008	1 mg/dobę	2 pacjentów z azoospermią i ciężką oligozoospermią w wieku 32 i 34 lat	Poprawa koncentracji plemników po zaprzestaniu stosowania finasterydu	Opis przypadku
Chiba i wsp., 2011	1 mg/dobę	Pacjent z azoospermią, 42 lata	Poprawa objętości nasienia po zaprzestaniu stosowania finasterydu	Opis przypadku
Tu i Zini, 2011	1 mg/dobę	48-letni mężczyzna z wtórną niepłodnością	Wzrost indeksu fragmentacji DNA plemników	Opis przypadku. Poprawa po zaprzestaniu stosowania finasterydu
Samplaski i wsp., 2013	1 mg/dobę	23 pacjentów, w wieku 26–54 lat	Niska liczba plemników u 50% pacjentów	Zmiany obserwowane u pacjentów z niepłodnością w wywiadzie. Wzrost liczby plemników po odstawieniu finasterydu
Şalvarci i Istanbulluoğlu, 2013	Brak danych	40-letni mężczyzna z wtórną niepłodnością	Uszkodzenia DNA plemników	Opis przypadku. Po zaprzestaniu stosowania finasterydu zmiany cofnęły się
Pallotti i wsp., 2020	1 mg	55 mężczyzn w wieku 18–45 lat	Pogorszenie całkowitej liczby i nieprawidłowa budowa plemników	Zmiany wystąpiły 6 miesięcy od rozpoczęcia stosowania finasterydu
Birch i wsp., 2021	Brak danych	Zawiesiny komórkowe z nasienia	Zmniejszenie penetracji prostaty E1. Brak wpływu na ruchliwość plemników	–

PSA – swoisty antygen sterczowy

Table 1. Described changes in clinical trials after finasteride use in men

Author	Dose of finasteride	The patient	Observations	Comments
<i>Overstreet et al., 1999</i>	1 mg/day	181 healthy men aged 19–41	No changes in spermatogenesis, including sperm morphology and semen volume	Decreased prostate volume and serum PSA levels – reversed after drug was stopped
<i>Glina et al., 2004</i>	1 mg/day	3 patients	Change in sperm motility and abnormal concentration of sperm in the ejaculate	Changes observed in patients with additional conditions (two had left varicocele, the third was obese).
<i>Amory et al., 2007</i>	5 mg/day	34 healthy men aged 18–55	Decreased sperm count and motility	A multicenter, randomized, double-blind study
<i>Liu et al., 2008</i>	1 mg/day	2 patients with azoospermia and severe oligospermia aged 32 and 34	Improvement in sperm concentration after finasteride discontinuation	Case Report
<i>Chiba et al., 2011</i>	1 mg/day	A patient with azoospermia, 42 years old	Improvement in semen volume after discontinuation of finasteride	Case Report
<i>Tu and Zini, 2011</i>	1 mg/day	A 48-year-old man with secondary infertility	Increase in sperm DNA fragmentation index	Case Report. Improvement after discontinuation of finasteride
<i>Samplaski et al., 2013</i>	1 mg/day	23 patients, aged 26–54	Low sperm count in 50% of patients	Changes observed in patients with a history of infertility; increase in sperm count after finasteride discontinuation
<i>Şalvarci and Istanbuluoğlu, 2013</i>	N/A	A 40-year-old man with secondary infertility	Sperm DNA damage	Case Report. After discontinuing finasteride, the changes regressed
<i>Pallotti et al., 2020</i>	1 mg	55 men between the ages of 18 and 45	Decrease in the total number and abnormal structure of spermatozoa	The changes occurred 6 months after the start of finasteride
<i>Birch et al., 2021</i>	N/A	Cell suspensions from sperm	Decreased penetration of prostaglandin E1; no effect on sperm motility	–

N/A – not available data; PSA – prostate-specific antigen

(*Garcia i wsp., 2012; AL-Edany, 2020; Mohebbi i wsp., 2020; Olayinka i Adewole, 2021*). Wyniki tych badań budzą liczne kontrowersje, istnieją bowiem dane wskazujące na brak negatywnego wpływu finasterydu na jakość nasienia u psów, którym przez 2 miesiące podawano doustny lek (*Angrimani i wsp., 2020b*) (Tabela 1).

W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że tylko nieznaczny odsetek mężczyzn (4400/0,6%, 4287/0,9%), którzy leczą się w klinikach leczenia niepłodności, stosowało finasteryd (*Samplaski i wsp., 2013*). Inne randomizowane, z podwójnie ślepą próbą badanie, prowadzone na 79 pacjentach (u których nie odnotowano problemów z płodnością i zmian w narządach układu płciowego) wykazało, że stosowanie finasterydu w dawce 1 mg/dobę nie wpływa na proces spermatogenezy, w tym na morfologię plemników i objętość nasienia (*Overstreet i wsp., 1999*). Podobne wyniki badań przedstawili *Glina i wsp. (2004)*, którzy stwierdzili, że pomimo zmienionej ruchliwości plemników i nieprawidłowej ich koncentracji w ejakulacie, finasteryd nie wpływa znacząco na przebieg spermatogenezy u zdrowych pacjentów. W przypadku natomiast mężczyzn z współistniejącymi dodatkowymi schorzeniami, lek ten może jednak wywierać negatywny wpływ na płodność (*Glina i wsp., 2004*). Negatywny

efekt obserwowali również *Chiba i wsp. (2011)* oraz *Liu i wsp. (2008)*, którzy opisali poprawę koncentracji plemników w ejakulacie pacjentów z oligozoospermia lub azoospermia po odstawieniu finasterydu, stosowanego w dawce 1 mg/dobę. W przypadku grupy 55 zdrowych mężczyzn (18–45 lat), których poddano terapii tym lekiem z powodu AGA, po 6 miesiącach od rozpoczęcia stosowania leku stwierdzono pogorszenie parametrów nasienia, to jest obniżoną koncentrację plemników i ich nieprawidłową budowę (*Pallotti i wsp., 2020*) (Tabela 2).

Jak stwierdzono, innym bardzo niepokojącym i niepożądanym skutkiem ubocznym stosowania finasterydu w dawce 1 mg/dobę (*Tu i Zini, 2011*) jest wzrost wskaźnika fragmentacji DNA plemników (*Şalvarci i Istanbuluoğlu, 2013*) oraz zwiększona częstość występowania dysomii oraz diploidii w chromosomach płci (*Collodel i wsp., 2007*). Po roku, od zaprzestania stosowania leku, poprawie uległy jedynie takie parametry nasienia, jak morfologia oraz ruchliwość plemników (*Collodel i wsp., 2007*). Dlatego też, mężczyznom stosującym finasteryd, a planującym posiadanie potomstwa wstępnie zalecano jedynie „zachowanie ostrożności” (*Ricci i wsp., 2012*), zaś już w kolejnych latach na podstawie nowszych badań, całkowite zaprzestanie terapii finasterydem (*Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015; Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2019; Zakhem i wsp., 2019*)

Tabela 2. Opisywane zmiany w badaniach doświadczalnych po zastosowaniu finasterydu

Autor	Dawka finasterydu	Model zwierzęcy	Obserwacje	Uwagi
<i>Cukierski i wsp., 1991</i>	80 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie płodności o blisko 40%. Brak zmian w ciężarze jąder	–
<i>Wise i wsp., 1991</i>	20 do 80 mg/kg/dobę	Szczury	Łagodne do umiarkowanego obniżenie płodności u młodych samców; jądra nie wykazywały zmian histologicznych ani wagowych	Zanik gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych
<i>Rhoden i wsp., 2002</i>	2 mg/kg/dobę	Szczury	Brak wykrywalnego wpływu na wyniki ilościowej i jakościowej analizy spermatogenezy; brak zmian w ciężarze jąder	–
<i>Kolasa i wsp., 2004</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Złuszczenie spermatyd do światła kanalików plemnikotwórczych	–
<i>Garcia i wsp., 2012</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie ruchliwości plemników, integralności błony komórkowej; zmniejszenie parametrów płodności.	Po 30- dniowym okresie zaprzestania podawania finasterydu parametry ruchliwości plemników i niektóre inne parametry nadal nie wróciły do normy
<i>Zarei i wsp., 2013</i>	20 mg/kg /dobę	Szczury	Nie stwierdzono żadnych różnic w ciężarze jąder i ciała	–
<i>Yousofvand i wsp., 2013</i>	20 mg/kg/dobę	Szczury	Znacznie zwiększone stężenie testosteronu .	–
<i>Kolasa- -Wolosiuk i wsp., 2015</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmiany masy ciała i jąder; zmiany stężeń androgenów.	Pokolenie potomne, których pokolenie ojcowskie przyjmowało finasteryd
<i>Lee i wsp., 2015</i>	50 µg/L 500 µg/L 5000 µg/L	Ryby / <i>Oryzias latipes</i>	Hiperplazja komórek Leydiga; słabo rozwinięte gonady; zmniejszony indeks gonadosomatyczny	Zmiany obserwowane przy dawkach 500 i 5000 µg/L
<i>Soni i wsp., 2017</i>	1 mg/kg/dobę	Szczury	Brak zmian w ciężarze ciała i jąder; obniżenie stężenia DHT w osoczu; zmiany w indeksie apoptotycznym w tkance jąder; zmniejszenie płodności i zwiększenie stresu siateczki śródplazmatycznej oraz markerów apoptotycznych	–
<i>Obaid i Jaffat, 2018</i>	5 mg/kg/dobę 10 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie masy ciała i jądra; zmniejszenie liczby komórek Leydiga, średnicy kanalików plemnikotwórczych; martwica kanalików plemnikotwórczych	–
<i>Oda Selman i wsp., 2019</i>	0,006 mg/dobę 0,03 mg/dobę 0,06 mg/dobę	Myszy	Brak zmian ciężaru ciała przy wszystkich dawkach, zmniejszenie ciężaru prostaty przy dużej dawce; brak zmian histologicznych przy dawkach 0,006 mg/kg oraz 0,03 mg/kg; przy dawce 0,06 mg/kg obserwowano: śmierć komórek, oddzielenie spermatogonii od błony podstawnej, zmniejszenie liczby spermatyd oraz komórek Leydiga	–
<i>AL-Edany, 2020</i>	0,016 mg/kg dobę 0,032 mg/ kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie liczby, ruchliwości plemników; zmniejszenie żywych plemników; zmniejszenie stężenia LH i FSH w osoczu	–
<i>Angrimani i wsp., 2020b</i>	5 mg/kg/dobę	Psy	Zmniejszenie DHT w surowicy; brak negatywnego wpływu na jakość nasienia	–
<i>Angrimani i wsp., 2020a</i>	5 mg/kg/dobę	Psy	Brak zmian w integralności DNA plemników	–
<i>Mohebbi i wsp., 2020</i>	1 mg/kg/dobę 5 mg/kg/dobę 20 mg/kg/dobę	Myszy	Zmniejszenie poziomu ekspresji genów procesu spermatogenezy <i>Dazl</i> i <i>Prm2</i> przy dawce 20 mg/masę ciała. Zmniejszenie poziomu ekspresji genów <i>Sycp3</i> i <i>Tsga10</i> przy dawce 5 i 20 mg/masę ciała	<i>Tsga10</i> , <i>Sycp3</i> , <i>Dazl</i> i <i>Prm2</i> – są to geny odpowiedzialne za regulację spermatogenezy
<i>Shalaby i wsp., 2020</i>	5 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie masy ciała i jąder; zmniejszenie stężenia DHT w surowicy; zmiany histologiczne w jądrach: nieregularność kanalików nasiennych, zdegradowany lub oderwany nabłonek plemnikotwórczy, przekrwienia naczyń krwionośnych, zmiany w spermatogoniach i spermatocytach w postaci obkurczonych jąder komórkowych oraz wakuolizacji cytoplazmy	–

Autor	Dawka finasterydu	Model zwierzęcy	Obserwacje	Uwagi
Mohebali i wsp., 2021	1 mg/kg 5 mg/kg 20 mg/kg	Myszy	Zmniejszenie poziomu DHT w surowicy. Zmniejszenie liczby prawidłowych plemników, ruchliwości plemników oraz liczby pierwotnych spermatocytów (przy dawkach 5 mg/kg oraz 20 mg/kg)	–
Olayinka i Adewole, 2021	3,1 mg/kg/dobę	Szczury	Zmniejszenie ruchliwości, liczby, objętości i stosunku żywych do martwych plemników	–

DHT – dihydrotestosteron; FSH – hormon folikulotropowy; LH – hormon luteinizujący

Table 2. Described changes in experimental studies after finasteride use

Author	Dose of finasteride	The animal model	Observations	Comments
Cukierski et al., 1991	80 mg/kg/day	Rats	Reduction in fertility by nearly 40%, no change in testicular weight	–
Wise et al., 1991	20 do 80 mg/kg/day	Rats	Mild to moderate reduction in fertility in young males; testes showed no histological or weight changes	Atrophy of the prostate gland and seminal vesicles
Rhoden et al., 2002	2 mg/kg/day	Rats	No detectable effect on quantitative and qualitative analysis of spermatogenesis in rats; no changes in testicular weight	–
Kolasa et al., 2004	5 mg/kg/day	Rats	Spermatid degeneration into the lumen of the seminiferous tubules	–
Garcia et al., 2012	5 mg/kg/day	Rats	Decrease in sperm motility, cell membrane integrity; decrease in fertility parameters	After a 30-day period of discontinuing finasteride, sperm motility parameters and some other parameters still did not return to normal
Zarei et al., 2013	20 mg/kg/day	Rats	There were no differences in testicular or body weight	–
Yousofvand et al., 2013	20 mg/kg/day	Rats	Significantly increased testosterone levels	–
Kolasa-Wolosiuk et al., 2015	5 mg/kg/day	Rats	Changes in body and testicular weight; changes in androgen concentrations	The offspring generation whose paternal generation took finasteride
Lee et al., 2015	50 µg/L 500 µg/L 5000 µg/L	Fish/ <i>Oryzias latipes</i>	Leydig cell hyperplasia; poorly developed gonads.; decreased gonadosomatic index	Changes observed at doses of 500 and 5000 µg/L
Soni et al., 2017	1 mg/kg/day	Rats	No change in body or testicular weight; decrease in DHT levels in serum; changes in the apoptotic index in testicular tissue; decreased fertility and increased endoplasmic reticulum stress and apoptotic markers	–
Obaid and Jaffat, 2018	5mg/kg/day 10mg/kg/day	Rats	Reduction in the weight of the body and testis; reduction in the number of Leydig cells, diameter of seminiferous tubules and its necrosis	–
Oda Selman et al., 2019	0.006 mg/day 0.03 mg/day 0.06 mg/day	Mice	No weight changes at all doses, decrease in prostate weight at high dose No histological changes at doses of 0.006 mg/kg and 0.03 mg/kg; at a dose of 0.06 mg/kg, the following were observed: cell death, separation of spermatogonia from the basement membrane, reduction in the number of spermatids and Leydig cells	–
AL-Edany, 2020	0.016 mg/kg/day 0.032 mg/kg/day	Rats	Decrease in number, motility of sperm; decrease in live sperm; decrease in plasma LH and FSH levels	–
Angrimani et al., 2020b	5 mg/kg/day	Dogs	Decrease in DHT in plasma; no negative effect on semen quality	–
Angrimani et al., 2020a	5 mg/kg/day	Dogs	No change in the integrity of sperm DNA	–

Author	Dose of finasteride	The animal model	Observations	Comments
Mohebbi et al., 2020	1 mg/kg/day 5 mg/kg/day 20 mg/kg/day	Mice	Decreased expression levels of the spermatogenesis process genes <i>Dazl</i> and <i>Prm2</i> at a dose of 20 mg/body weight; decreased expression levels of <i>Sycp3</i> and <i>Tsga10</i> genes at doses of 5 and 20 mg/body weight	<i>Tsga10</i> , <i>Sycp3</i> , <i>Dazl</i> and <i>Prm2</i> - these are the genes responsible for regulation of spermatogenesis
Shalaby et al., 2020	5 mg/kg/day	Rats	Decrease in body and testicular weight; decrease in DHT levels in plasma; histological changes in the testes: irregularity of the seminal tubules, degraded or detached spermatogenic epithelium, congestion of blood vessels, changes in spermatogonia and spermatocytes in the form of shrunken testis and vacuolization of the cytoplasm	-
Mohebbi et al., 2021	1 mg/kg 5 mg/kg 20 mg/kg	Mice	Decrease in DHT in plasma levels; decrease in the number of normal spermatocytes, sperm motility and the number of primary spermatocytes (at doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg)	-
Olayinka and Adewole, 2021	3.1 mg/kg/day	Rats	Reduction in motility, number, volume and ratio of live to dead sperm	-

DHT – dihydrotestosterone; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone

Wpływ stosowania finasterydu przez pokolenie rodzicielskie na ich potomstwo

W modelach zwierzęcych, których pokolenie ojcowskie otrzymywało przez 56 dni finasteryd opisywano zmiany występujące już na początku procesu zapłodnienia, jak wzrost utraty przed- i po-implantacyjnej ciąży u szczurów (Garcia i wsp., 2012). W przypadku inseminacji *in utero*, występowało zmniejszenie częstości występowania ciąży (Garcia i wsp., 2012), co również obserwowano w innym badaniu podczas krycia samic szczurzych samcami otrzymującymi finasteryd (Soni i wsp., 2017). Oprócz tego, opisane zostały przypadki ciąży kończących się niską liczebnością potomstwa w miotach (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015; Oda Selman i wsp., 2019), w których także obserwowano nierównomierne rozmieszczenie płci (więcej samic, niż samców) (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015). W przytoczonym wyżej doświadczeniu, odnotowano również zmiany w transkryptomie jąder potomstwa urodzonego przez samice kryte samcami otrzymującymi finasteryd (Kolasa i wsp., 2021). Odnotowane zmiany mogą prowadzić do zaburzeń fizjologii plemników, w kontekście odpowiedzi na sygnały zapachowe, bardzo ważne w czasie wędrówki plemników w żeńskich drogach rodnych i w momencie zapłodnienia komórki jajowej (Kolasa i wsp., 2021). Zmiany te oraz problemy z małą liczebnością osobników męskich w miocie (Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015), mogły być hipotetycznie spowodowane oddziaływaniem finasterydu na integralność DNA plemników (Collodel i wsp., 2007; Tu i Zini, 2011; Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015). W przypadku, gdy wystąpiło narażenie *in utero* na finasteryd, u potomstwa męskiego zwierząt (szczurów oraz małp) odnotowano wady rozwojowe, takie jak nieprawidłowy wygląd brodawki sutkowej tzw. retencja brodawki (ang. *nipple retention*) / retencja otoczka-sutek (ang. *areolae-nipple retention*), nieprawidłowa odległość anogenitalna (dystans pomiędzy odbytem i zewnętrznymi częściami narządów płciowych; ang. *anogenital distance*) oraz wady narządów

męskiego układu płciowego: nieprawidłowe miejsce położenia jąder (ang. *ectopic testes*), mała moszna, małe prącie, spodziectwo (ang. *hypospadias*) oraz malformacje prostaty (brak grzbietowo-bocznych i brzusznych płatów) (Prahallada i wsp., 1997; Bowman i wsp., 2003). Międzypokoleniowy wpływ stosowania finasterydu na płodność potomstwa obserwowano również w doświadczeniu na gatunku ryb (Ryżanka japońska, łac. *Oryzias latipes*), gdzie w pokoleniu F1 opisywano znaczną śmiertelność, nieprawidłowo rozwinięte gonady, zmniejszony indeks gonadosomatyczny, zwyrodnienia jąder oraz hiperplazję komórek Leydiga (przy dawce 500 µg/L) (Lee i wsp., 2015).

Objawy u potomstwa

Historia kliniczna noworodków zazwyczaj nie jest uzupełniana o informacje o lekach, które przed poczęciem, i jak długo przyjmowali ojcowie. Jest to szczególnie istotne, gdyż bez tej wiedzy nie można określić stężenia leku w nasieniu ani czy ono byłoby wystarczająco wysokie aby zaburzyć proces zapłodnienia/implantacji/organogenezy i dalszego rozwoju zarodkowego (Lechuga Sancho i wsp., 2004). Niewiele zatem wiadomo na temat skutków ubocznych w pokoleniu męskiego potomstwa, będących konsekwencją zażywania finasterydu przez ich ojców. W dostępnych bazach danych jest zaledwie kilka publikacji opisujących szkodliwy wpływ finasterydu na prenatalny rozwój ludzkich noworodków. Gdy finasteryd był przyjmowany przez ojca w okresie poczęcia, u dziecka płci męskiej (opis przypadku) rozwinęło się wyciszenie pęcherza moczowego, spłaszczenie penisa i spodziectwo (Lechuga Sancho i wsp., 2004). W przypadku, gdy to matka przyjmowała finasteryd, opisano dotychczas takie wady rozwojowe, jak jednostronna deformacja dłoni i palców dziecka płci żeńskiej (Sallout i Al Wadi, 2009), guzek narządów płciowych (ang. *genital tubercle*), ze zgięciem brzuszynym i pojedynczym otworem krocza ortotopowego odbytu oraz rozszczepienie wyniosłości wargowo-mosznowej (ang. *bifid labioscrotal folds*) u dziecka

płci męskiej (Levy i wsp., 2023), a także anatomiczne nieprawidłowości prącia (nieprawidłowe ujęcie cewki moczowej, brzuszne skrzywienie prącia, nieprawidłowe rozmieszczenie napletka, tworzącego rodzaj kaptura na grzbiecie prącia) (Ibarra Vilar i wsp., 2017). Ponadto, badania kliniczne przeprowadzone w Korei Południowej

wykazały, że wśród 19 par, aż u 31,6% ciężarnych partnerek nastąpiło spontaniczne poronienie, co mogło być związane z ojcowską ekspozycją na finasteryd (Kh i wsp., 2015). Zmiany występujące w modelach zwierzęcych oraz u ludzi, których pokolenie rodzicielskie otrzymywało finasteryd zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Zmiany występujące u zwierząt i ludzi, których pokolenie rodzicielskie otrzymywało finasteryd

Autor	Dawka finasterydu	Model	Obserwacje
Potomstwo zwierząt			
Prahalada i wsp., 1997	2 mg/kg/dzień Lek podawany samicom od 20 do 100 dnia ciąży	Małpy	Spodziectwo, mała niedorozwinięta moszna, małe prącie
Bowman i wsp., 2003	0,01, 0,1, 1,0, 10 lub 100 mg/kg/dzień Lek podawany samicom od 12 do 21 dnia ciąży	Szczury	Nieprawidłowy wygląd brodawki sutkowej tzw. retencja brodawki, retencja otoczka-sutek, nieprawidłowa odległość anogenitalna
Garcia i wsp., 2012	5 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 56 dni	Szczury	Wzrost utraty przed- i po-implantacyjnej ciąży; zmniejszenie częstości występowania ciąży
Kolasa-Wolosiuk i wsp., 2015	5 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 56 dni	Szczury	Ciąże kończące się niską liczebnością potomstwa w miotach; nierównomierne rozmieszczenie płci (więcej samic, niż samców); zmiany w transkryptomie jąder potomstwa
Lee i wsp., 2015	500 µg/L	Ryżanka japońska (łac. <i>Oryzias latipes</i>)	Znaczna śmiertelność potomstwa, nieprawidłowo rozwinięte gonady, zmniejszony indeks gonadosomatyczny, zwyrodnienia jąder oraz hiperplazja komórek Leydiga
Soni i wsp., 2017	1 mg/kg/dobę Lek podawany samcom przez 90 dni	Szczury	Zmniejszenie częstości występowania ciąży
Oda Selman i wsp., 2019	0,03 mg/dobę 0,06 mg/dobę 0,006 mg/dobę, Lek podawany samcom przez 90 dni	Myszy	Ciąże kończące się niską liczebnością potomstwa w miotach
Potomstwo ludzkie			
Lechuga Sancho i wsp., 2004	Lek przyjmowany przez ojca w okresie poczęcia	Człowiek	Opis przypadku. U dziecka płci męskiej rozwinęło się wycienienie pęcherza moczowego, spłaszczenie penisa i spodziectwo
Sallout i Al Wadi, 2009	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia.	Człowiek	Jednostronna deformacja dłoni i palców dziecka płci żeńskiej
Levy i wsp., 2023	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia.	Człowiek	Guzek narządów płciowych (ang. <i>genital tubercle</i>), ze zgięciem brzuszynym i pojedynczym otworem krocza ortotopowego odbytu oraz rozszczenie wyniosłości wargowo-mosznowej u dziecka płci męskiej
Ibarra Vilar i wsp., 2017	Lek przyjmowany przez matkę w okresie poczęcia	Człowiek	Anatomiczne nieprawidłowości prącia (nieprawidłowe ujęcie cewki moczowej, brzuszne skrzywienie prącia, nieprawidłowe rozmieszczenie napletka, tworzącego rodzaj kaptura na grzbiecie prącia

Table 3. Changes occurring in animal and humans whose parental generation received finasteride

Autor	Dose of finasteride	Model	Observations
Animal offspring			
Prahalada et al., 1997	2 mg/kg/day The drug was given to females from day 20 to 100 of pregnancy	Monkeys	Hypospadias, small underdeveloped scrotum, small penis
Bowman et al., 2003	0.01, 0.1, 1.0, 10 or 100 mg/kg/day The drug was given to females from the 12 th to 21 st day of pregnancy	Rats	Nipple retention, areola-nipple retention, abnormal anogenital distance

Autor	Dose of finasteride	Model	Observations
<i>Garcia et al., 2012</i>	5 mg/kg/day The drug was given to males for 56 days	Rats	Increase in pre- and post-implantation pregnancy loss; reducing the incidence of pregnancies
<i>Kolasa-Wolosiuk et al., 2015</i>	5 mg/kg/day The drug was given to males for 56 days	Rats	Pregnancies ending in low numbers of offspring in litters; unequal sex distribution (more females than males); changes in the transcriptome profile of the offspring's testes
<i>Lee et al., 2015</i>	500 µg/L	<i>Oryzias latipes</i>	Significant offspring mortality, abnormally developed gonads, reduced gonadosomatic index, testicular degeneration and Leydig cell hyperplasia
<i>Soni et al., 2017</i>	1 mg/kg/day The drug was given to males for 90 days	Rats	Reduction in the incidence of pregnancies
<i>Oda Selman et al., 2019</i>	0.03 mg/day, 0.06 mg/day, 0.006mg/day The drug was given to males for 90 days	Mice	Pregnancies ending in low numbers of offspring in litters.
Human offspring			
<i>Lechuga Sancho et al., 2004</i>	A drug taken by the father during the period of conception	Human	Case Report. A male child developed bladder protrusion, flattening of the penis and hypospadias
<i>Sallout and Al Wadi, 2009</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	One-sided deformity of the hands and fingers of a female child
<i>Levy et al., 2023</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	Genital tubercle, with abdominal flexure and a single orthotopic anal perineal opening, and cleft labioscrotal prominence protuberance in a male child
<i>Ibarra Vilar et al., 2017</i>	A drug taken by the mother during the period of conception	Human	Anatomical abnormalities of the penis (abnormal urethral outlet, abdominal curvature of the penis, abnormal placement of the foreskin, forming a kind of cap on the back of the penis)

Podsumowanie

Dzisiaj wiadomo zatem, że oprócz negatywnego wpływu na morfologię jąder oraz parametry nasienia, które mogą przełożyć się na wystąpienie wtórej niepłodności, istnieje również ryzyko poronień u partnerki, czy nawet wad wrodzonych u potomstwa. Temat ten jednak wymaga dalszych badań, aby móc zrozumieć międzypokoleniowy wpływ finasterydu, w tym na płodność potomstwa przychodzącego na świat.

Reasumując, młodzi mężczyźni przyjmujący finasteryd przez długi okres życia, powinni być szczególnie informowani przez lekarzy o zmianach wywołanych przyjmowaniem tego leku, m.in. na ich męski układ płciowy. Pacjenci z działaniami niepożądanymi, czy cierpiący na zespół pofinasterydowy często czują się osamotnieni w swojej walce o powrót do zdrowia. Dlatego działające w Europie i w USA organizacje zajmujące się zespołem pofinasterydowym, podejmują globalny dialog o niekorzystnym wpływie (skutkach ubocznych) tego leku na mężczyzn oraz zbierają fundusze umożliwiające prowadzenie badań naukowych, aby móc dostarczyć więcej informacji o negatywnym wpływie finasterydu czyli jego „drugim obliczu”.

Finansowanie

Badania finansowane przez Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (nr badań statutowych: WMS-167-02/S/16//2023).

Piśmiennictwo

- Adil A., Godwin M.*: The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017,77,1360–141.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.054. PMID: 28396101.
- Aide aux Victimes du Finastéride <https://sites.google.com/view/avfin/accueil>, data wejścia: 20.06.2023 r.
- AL-Edany Assad H.E.*: Study the Physiological Effects of Finasteride (Prostacare) on some Reproductive Parameters in Male Rats.(Rattus- Rattus). *Al-Anbar J of Veterinary Sciences.* 2020,13,1. doi: 10.37940/AJVS.2020.13.1.7.
- AlSaad D., Lee B.H., Al-Obaidly S.*: Finasteride use during pregnancy and early neonatal outcome: a case report. *Int J Clin Pharm.* 2018,40,4. doi: 10.1007/s11096-018-0661-5. PMID: 29855987.
- Amory J.K., Wang C., Swerdloff R.S., Anawalt B.D., Matsumoto A.M., Bremner W.J. i wsp.*: The Effect of 5 α -Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Semen Parameters and Serum Hormones in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007,92,1659–1665. doi: 10.1210/jc.2006-2203. PMID: 17299062.
- Angrimani D.S.R., Bicudo L.C., Llamas Luceño N., Rui B.R., Silva M.F., Losano J.D.A. i wsp.*: Does finasteride treatment for benign prostatic hyperplasia

- influence sperm DNA integrity in dogs? *Basic Clin Androl.* 2020a,16,9. doi: 10.1186/s12610-020-00108-2. PMID: 32695403.
- Angrimani D.S.R., Brito M.M., Rui B.R., Nichi M., Vannucchi C.I.: Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs. *Sci Rep.* 2020b,10, 14834. doi: 10.1038/s41598-020-71691-7. PMID: 32908208.
- Asada Y., Sonoda T., Ojio M., Kurata S., Sato T., Ezaki T. *i wsp.*: 5 α -Reductase Type 2 Is Constitutively Expressed in the Dermal Papilla and Connective Tissue Sheath of the Hair Follicle in Vivo But Not during Culture in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 2875–2880. doi: 10.1210/jcem.86.6.7545. PMID: 11397903.
- Baas W.R., Butcher M.J., Lwin A., Holland B., Herberts M., Clemons J. *i wsp.*: A Review of the FAERS Data on 5-Alpha Reductase Inhibitors: Implications for Postfinasteride Syndrome. *Urology.* 2018,120,143–149. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.022. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29960004.
- Berthold D., Lhermitte B., Uffer M., Doerfler A.: Finasteride-related Leydig cell tumour: report of a case and literature review. *Andrologia.* 2012,44,836–837. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01214.x. PMID: 21950360.
- Birch M.R., Dissing S., Skakkebaek N.E., Rehfeld A.: Finasteride interferes with prostaglandin-induced CatSper signalling in human sperm. *Reproduction.* 2021, 161, 561–572. doi: 10.1530/REP-20-0287. PMID: 33729179.
- Boersma I.H., Oranje A.P., Grimalt R., Iorizzo M., Piraccini B.M., Verdonshot E.H.: The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014,80,521–525. doi: 10.4103/0378-6323.144162. PMID: 25382509.
- Bowman C.J., Barlow N.J., Turner K.J., Wallace D.G., Foster P.M.D.: Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci.* 2003,74, 393–406. doi: 10.1093/toxsci/kfg128. PMID: 12773767.
- Brzezińska-Wcisło L., Rakowska A., Rudnicka L., Bergler-Czop B., Czuwara J., Maj J. *i wsp.*: Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przeegl Dermatol* 2018, 105, 1–18. doi:10.5114/dr.2018.74162
- Carreño-Orellana N., Moll-Manzur C., Carrasco-Zuber J.E., Álvarez-Véliz S., Berroeta-Mauriziano D., Porrás-Kusmanic N.: Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada [Finasteride adverse effects: An update]. *Rev Med Chil.* 2016,144,1584–1590. doi: 10.4067/S0034-98872016001200010. PMID: 28393993.
- Chen X., Feng H., El-kott A.F., Abd-Ella E.M.: Origanum vulgare L. leaves extract alleviates testis and sperm damages induced by finasteride: Biochemical, Immunohistological and apoptosis genes based evidences. *Andrologia.* 2020,52, e13823. doi: 10.1111/and.13823. PMID: 32966695.
- Chiba K., Yamaguchi K., Li F., Ando M., Fujisawa M.: Finasteride-associated male infertility. *Fertil Steril.* 2011,95,1786.e9-1786.e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.001. PMID: 21193189.
- Collodel G., Scapigliati G., Moretti E.: Spermatozoa and chronic treatment with finasteride: A TEM and FISH study. *Arch Androl.* 2007,53, 229–233. doi: 10.1080/01485010701426471. PMID: 17852047.
- Cukierski M.A., Sina J.L., Prahalada S., Wise L.D., Antonello J.M., MacDonald J.S. *i wsp.*: Decreased fertility in male rats administered the 5 α -reductase inhibitor, finasteride, is due to deficits in copulatory plug formation. *Reprod Toxicol.* 1991,5,353–362. doi: 10.1016/0890-6238(91)90094-v. PMID: 1666858.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A.: An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo).* 2011,66,691–700. doi: 10.1590/s1807-59322011000400026. PMID: 21655766.
- Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov>, data wejścia:09.05.2023 r.
- Fouda A.M.M., Bazeed A.M.: Hematuria and Hemospermia Associated with the Use of Finasteride for the Treatment of Androgenic Alopecia: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2017,4,14. doi: 10.1007/s40800-017-0059-7. PMID: 29090364.
- García P.V., Barbieri M.F., Perobelli J.E., Consonni S.R., Mesquita S de F.P., Kempinas W de G, *i wsp.*: Morphometric-stereological and functional epididymal alterations and a decrease in fertility in rats treated with finasteride and after a 30-day post-treatment recovery period. *Fertil Steril.* 2012,97,1444–1451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.025. PMID: 22521699.
- Glina S., Neves P.A., Saade R., Netto Jr. N.R., Soares J.B., Galuppo A.G.: Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004,59,203–205. doi: 10.1590/s0041-87812004000400009. PMID: 15361986.
- Harrell M.B., Ho K., Te A.E., Kaplan S.A., Chughtai B.: An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse effects of 5-alpha reductase inhibitors. *World J Urol.* 2021,39, 1233–1239. doi: 10.1007/s00345-020-03314-9. PMID: 32596745.
- Hirshburg J.M., Kelsey P.A., Therrien C.A., Gavino A.C., Reichenberg J.S.: Adverse Effects and Safety of 5-alpha Reductase Inhibitors (Finasteride, Dutasteride): A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016,9,56–62. PMID: 27672412.
- Iamsung W., Leerunyakul K., Suchonwanit P.: Finasteride and its potential for the treatment of female pattern hair loss: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2020,2,951–959. doi: 10.2147/DDDT.S240615. PMID: 32184564.
- Ibarra Vilar P., Marín Pérez A., Hernández Peñalver A., Peñalver Parres C., Pertegale Ruiz M., Arteaga Moreno A. *i wsp.*: Genitales ambiguos tras toma de finasteride [Ambiguous genitalia after taking finasteride]. Presented at: XXVII Reunión de la Sociedad Ginecológica Murciana: Laparoscopia ginecológica. 2017; Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca de la Cruz, Spain. Poster: ginecologiamurciana.es
- Iorizzo M., Vincenzi C., Voudouris S., Piraccini B.M., Tosti A.: Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol.* 2006,142, 298–302. doi: 10.1001/archderm.142.3.298. PMID: 16549704.
- Irwig M.S.: Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry.* 2012,73, 1220–1223. doi: 10.4088/JCP.12m07887. PMID: 22939118.
- Kaufman K.D., Rotonda J., Shah A.K., Meehan A.G.: Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *Eur J Dermatol.* 2008,18,400–406. doi: 10.1684/ejd.2008.0436. PMID: 18573712.
- Kh A., Shin J., Hong S.C., Han J.Y., Lee E.H., Lee J.S. *i wsp.*: Pregnancy Outcomes with Paternal Exposure to Finasteride, a Synthetic 5-Alpha-Reductase Inhibitor: A Case Series. *J Clin Toxicol.* 2015,5,2. doi: 10.4172/2161-0495.1000248
- Kolasa A., Marchlewicz M., Wenda-Rózewicka L., Wiszniewska B.: Morphology of the testis and the epididymis in rats with dihydrotestosterone (DHT) deficiency. *Rocz Akad Med Białymst.* 2004,49, 117–119. PMID: 15638393.
- Kolasa A., Rogińska D., Rzeszutek S., Machaliński B., Wiszniewska B.: Paternal Finasteride Treatment Can Influence the Testicular Transcriptome Profile of Male Offspring—Preliminary Study. *Curr Issues Mol Biol.* 2021,31,868–886. doi: 10.3390/cimb43020062. PMID: 34449557.
- Kolasa-Wolosiuk A., Misiakiewicz-Has K., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Wiszniewska B.: Androgen levels and apoptosis in the testis during postnatal development of finasteride-treated male rat offspring. *Folia Histochem Cytobiol.* 2015,8,53,236–248. doi: 10.5603/fhc.a2015.0025. PMID: 26377331.
- Kolasa-Wolosiuk A., Tarnowski M., Baranowska-Bosiacka I., Chlubek D., Wiszniewska B.: Antioxidant enzyme expression of mRNA and protein in the epididymis of finasteride-treated male rat offspring during postnatal development. *Archives of Medical Science.* 2019,15,797–810. doi: 10.5114/aoms.2017.68528. PMID: 31110548.
- L'Associazione Vittime Finasteride <https://www.associazionevittimefinasteride.org/associazione/>, data wejścia:29.06.2023 r.
- Lechuga Sancho A.M., Hernández Serrano R., González Casado I., Gracia Bouthelier R.: Recién nacido con extrofia vesical y posible exposición intrauterina a finasterida. *An Pediatr (Engl Ed).* 2004,61,451–453. doi: 10.1016/S1695-4033(04)78429-5
- Lee M.R., Loux-Turner J.R., Oliveira K.: Evaluation of the 5 α -reductase inhibitor finasteride on reproduction and gonadal development in medaka, *Oryzias latipes*. *Gen Comp Endocrinol.* 2015,216, 64–76. doi: 10.1016/j.ygcn.2015.04.008. PMID: 25910435.
- Lee S.W., Juhasz M., Mobasher P., Ekelem C., Mesinkovska N.A.: A Systematic Review of Topical Finasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia in Men and Women. *J Drugs Dermatol.* 2018,17,457–463. PMID: 29601622;

- Lekinof24. Preparaty zawierające substancję czynną Finasteride (Finasteryd) - droga podania doustna <https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/1/finasteride-finasteryd,dp,doustna,mnid,746.html>, data wejścia 11.05.2023 r.
- Levy B., Teplitsky S., Kalaitzoglou E., Kahler S., Matheny J.P., Saltzman A.F.: "Exogenous" 5 Alpha Reductase Deficiency: A Case Report". *Urology*. 2023,50090-4295(23)00391-6. doi: 10.1016/j.urology.2023.05.001. PMID: 37178876.
- Liu K.E., Binsaleh S., Lo K.C., Jarvi K.: Propecia-induced spermatogenic failure: a report of two cases. *Fertil Steril*. 2008, 90,849.e17-849.e19. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.026. PMID: 18054928.
- Łukaszuk K., Kozioł K., Jakiel G., Jakimiuk A., Jędrzejczak P., Kuczyński W. i wsp.: Diagnostyka i leczenie niepłodności — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (PTMRIE) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGP). *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2018,3,112-140.
- Małkiewicz B.: Finasteryd w terapii dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych na tle łagodnego rozrostu stercza - LUTS-BPH. *Przegl Urol*. 2013,2,19.
- Marchlewicz M., Duchnik E., Kruk J., Szumilas K.: Wpływ androgenów na skórę mężczyzn. *Post Androl Online*. 2014,1,14-24.
- McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J., Stanton P.G., De Kretser D.M., Pratis K. i wsp.: Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res*. 2002,57, 149-179. doi: 10.1210/rp.57.1.149. PMID: 12017541.
- Mohebbali S., Roodbari N.H., Hajhosseini R., Parivar K.: The effects of Finasteride on the expression of Dazl, Tsxa10, Sycp3, Prm2 genes during spermatogenesis in testes of NMRI mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020,24,8160-8163. doi: 10.26355/eurrev_202008_22503. PMID: 32767344.
- Mohebbali S., Roodbari N.H., Hajhosseini R., Parivar K.: The Effect of Finasteride on the Secretion of Testosterone, DHT, LH, FSH and Tissue Factors in the Testis of NMRI Mice. *Archives of Advances in Biosciences*. 2021,12,28-39.
- Mysore V., Shashikumar B.M.: Guidelines on the use of finasteride in androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016,82,128-134. doi: 10.4103/0378-6323.177432. PMID: 26924401.
- O'Donnell L., Pratis K., Stanton P.G., Robertson D.M., McLachlan R.I.: Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5alpha-reductase inhibitor. *J Androl*. 1999,20,109-117. PMID: 10100481.
- Obaid F.N., Jaffat H.S.: Physiological and histological study of the effect of finasteride drug (Prostacare) on the fertility of albino male rats. *Res J Pharm Technol*. 2018,11,2323. doi: 10.5958/0974-360X.2018.00431.6
- Oda Selman M., Al-Kawaz U., Shyaa A.H., Suhail A.M.: Effects of Finasteride on Prostate Gland Weight, Spermatogenesis and Fertility in Mice. *Merit Research J Medicine and Medical Sciences*. 2019,7,217-222. doi:10.5281/zenodo.3252474
- Olayinka E.T., Adewole K.E.: In vivo and in silico evaluation of the ameliorative effect of hesperidin on finasteride-induced testicular oxidative stress in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods*. 2021,31,81-89. doi: 10.1080/15376516.2020.1831123. PMID: 33003968.
- Overstreet J.W., Fuh V.L., Gould J., Howards S.S., Lieber M.M., Hellstrom W. i wsp.: Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol*. 1999,162, 1295-1300. PMID: 10492183.
- Pallotti F., Senofonte G., Pelloni M., Cargnelutti F., Carlini T., Radicioni A.F. i wsp.: Androgenetic alopecia: effects of oral finasteride on hormone profile, reproduction and sexual function. *Endocrine*. 2020,68,688-694. doi: 10.1007/s12020-020-02219-2. PMID: 32052367.
- Paris J.J., Brunton P.J., Russell J.A., Walf A.A., Frye C.A.: Inhibition of 5 α -reductase activity in late pregnancy decreases gestational length and fecundity and impairs object memory and central progesterone milieu of juvenile rat offspring. *J Neuroendocrinol*. 2011,23, 1079-1090. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02219.x. PMID: 21914008.
- Pereira A.F.J.R., Coelho T.O.A.: Post-finasteride syndrome. *An Bras Dermatol*. 2020,95,271-277. doi: 10.1016/j.abd.2020.02.001. PMID: 32317131.
- PFS Research Association <https://pfsresearch.org/>, data wejścia 29.06.2023 r.
- Pole M., Koren G.: Finasteride. Does it affect spermatogenesis and pregnancy? *Can Fam Physician*. 2001,47,2469-2470. PMID: 11785276.
- Post-Finasteride Syndrome Funtadion. Post-Finasteride Syndrome <https://www.pfsfoundation.org/>, data wejścia 12.05.2023 r.
- Prahalada S., Tarantal A.F., Harris G.S., Ellsworth K.P., Clarke A.P., Skiles G.L. i wsp.: Effects of finasteride, a type 2 5-alpha reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology*. 1997,55,119-131. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199702)55:2<119::AID-TERA1>3.0.CO;2-Z. PMID: 9143092.
- Propecia Side Effects <http://www.propeciasideeffects.co.uk/>, data wejścia 29.06.2023 r.
- Rhoden E.L., Gobbi D., Menti E., Rhoden C., Telöken C.: Effects of the chronic use of finasteride on testicular weight and spermatogenesis in Wistar rats. *BJU Int*. 2002,89, 961-963. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02785.x. PMID: 12010248.
- Ricci G., Martinelli M., Luppi S., Lo Bello L., De Santis M., Skerk K. i wsp.: Finasteride and fertility: Case report and review of the literature. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2012,11, 1511-1513. PMID: 23377525.
- Sallout B.I., Al Wadi K.A.: Aphalangia possibly linked to unintended use of finasteride during early pregnancy. *Ann Saudi Med*. 2009,29,155-155. doi: 10.4103/0256-4947.51805. PMID: 19318745.
- Şalvarci A., İstanbulluoğlu O.: Secondary infertility due to use of low-dose finasteride. *Int Urol Nephrol*. 2013,45,83-85. doi: 10.1007/s11255-012-0315-9. PMID: 23070721.
- Samplaski M.K., Lo K., Grober E., Jarvi K.: Finasteride use in the male infertility population: Effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril*. 2013,100,1542-1546. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2000. PMID: 24012200.
- Shalaby A.M., Alabiad M.A., El Shaer D.F.: Resveratrol Ameliorates the Seminiferous Tubules Damages Induced by Finasteride in Adult Male Rats. *Microscopy and Microanalysis*. 2020,26,1176-1186. doi: 10.1017/S1431927620024514. PMID: 33012303.
- Shin J., Chung E., Kim M., Kim T., Kim W., Huh C.: Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*. 2019,46,139-43. doi: 10.1111/1346-8138.14719. PMID: 30536893.
- Słowińska M., Witek P., Szafranko K., Tomasik T., Bukowska-Posadzy A., Kowalska-Ołędzka E. i wsp.: Diagnostyka i leczenie łysienia androgenowego. *Medycyna Praktyczna*. 2017,11,51-64.
- Soni K.K., Shin Y.S., Choi B.R., Karna K.K., Kim H.K., Lee S.W. i wsp.: Protective effect of DA-9401 in finasteride-induced apoptosis in rat testis: inositol requiring kinase 1 and c-Jun N-terminal kinase pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2017,11,2969-2979. doi: 10.2147/DDDT.S140543. PMID: 29066868.
- Steiner J.F.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. Vol. 30, *Clinical Pharmacokinetics*. 1996, 30,16-27. doi: 10.2165/00003088-199630010-00002. PMID: 8846625.
- Tacklind J., Fink H.A., MacDonald R., Rutks I., Wilt T.J.: Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010,2015, CD006015. doi: 10.1002/14651858.CD006015.pub3. PMID: 20927745.
- Traish A.M., Hassani J., Guay A.T., Zitzmann M., Hansen M.L.: Adverse Side Effects of 5 α -Reductase Inhibitors Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. *J Sex Med*. 2011,8,872-884. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02157.x. PMID: 21176115.
- Tu H.Y.V., Zini A.: Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 2011,95, 2125.e13-2125.e14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.061. PMID: 21292254.
- Vander Borghet M., Wyns C.: Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Vol. 62, *Clin Biochem*. 2018,62,2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. PMID: 29555319.
- Wise L.D., Minsker D.H., Cukierski M.A., Clark R.L., Prahalada S., Antonello J.M. i wsp.: Reversible decreases of fertility in male Sprague-Dawley rats treated orally with finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor. *Reprod Toxicol*. 1991,5,337-346. doi: 10.1016/0890-6238(91)90092-t. PMID: 1666857.

Yousofvand N., Zarei F., Ghanbari A.: Exogenous testosterone, finasteride and castration effects on testosterone, insulin, zinc and chromium in adult male rats. *Iran Biomed J.* 2013,17, 49–53. doi: 10.6091/ibj.1110.2012. PMID: 23279835.

Zakhem G.A., Motosko C.C., Mu E.W., Ho R.S.: Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019,80,957–969. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.031. PMID: 30287313.

Zarei F., Yousofvand N., Khazaei M., Ghanbari A.: Effect of exogenous testosterone, finasteride, and castration on serum level of thyroxin. *Iran Biomed J.* 2013,17, 221–224. doi: 10.6091/ibj.1234.2013. PMID: 23999719.

Zito P.M., Bistas K.G., Syed K.: Finasteride. In: StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513329/>, data wejścia: 29.05.2023 r.