

© А.А. Галушкин, Д.Г. Лихих, М.И. Коган, 2020
УДК 615.277.3:616.6
DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54
ISSN 2308-6424



Постфинастеридный синдром: наши представления сегодня

Александр А. Галушкин¹, Дмитрий Г. Лихих¹, Михаил И. Коган²

¹АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»

125167, Россия, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 37а, корп. 4, Бизнес Центр «Аркус III»

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Ингибиторы 5-α редуктазы являются эффективной и часто используемой терапией при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Однако возникают вопросы, связанные с профилем безопасности данной группы препаратов. Постфинастеридный синдром — противоречивый синдром, связанный с совокупностью сексуальных, соматических и психических симптомов, развивающийся во время или после прекращения приема финастерида и сохраняющийся после его отмены. Учитывая общность механизмов действия финастерида и дутастерида, можно предположить, что термин «постфинастеридный синдром» распространяется на всю группу ингибиторов 5-α редуктазы. На сегодняшний день нет однозначного понимания причин и патофизиологических механизмов развития этого состояния. Неоднозначные результаты завершённых исследований по изучению психологических, метаболических и сексуальных нарушений при приёме ингибиторов 5-α редуктазы говорят о возможности рассмотрения данного феномена как одного из представителей «загадочных болезней», носящих исключительно психосоциальную природу. Кроме того, отсутствие понимания причин и механизмов постфинастеридного синдрома, демонстрируют необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении с учётом погрешностей предыдущих работ.

Ключевые слова: постфинастеридный синдром; ингибиторы 5-альфа редуктазы; психические расстройства; нарушения метаболизма; сексуальная дисфункция

Финансирование. Публикация не имела спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Александр А. Галушкин и Дмитрий Г. Лихих являются сотрудниками фармацевтической компании АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг», Михаил И. Коган заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Александр А. Галушкин – проведение обзора литературы и написание текста рукописи; Дмитрий Г. Лихих – проведение обзора литературы; Михаил И. Коган – актуализация данных, представление дополнительного материала и коррекция статьи.

Поступила в редакцию: 04.03.2020. **Принята к публикации:** 12.05.2020. **Опубликована:** 26.06.2020.

Автор для связи: Александр Алексеевич Галушкин; тел.: +7 (988) 531-13-79; e-mail: alexander.a.galushkin@gsk.com

Для цитирования: Галушкин А.А., Лихих Д.Г., Коган М.И. Постфинастеридный синдром: наши представления сегодня. *Вестник урологии*. 2020;8(2):50-54. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>

Post-finasteride syndrome: our current knowledge

Aleksandr A. Galushkin¹, Dmitriy G. Likhikh¹, Michael I. Kogan²

¹GlaxoSmithKline Trading, Medical Department

125167, Russian Federation, Moscow, 37a Leningradsky ave, bldg. 4, Business Center «Arkus III»

²Rostov State Medical University

344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy lane

5-α reductase inhibitors are effective and commonly used medications for the treatment of benign prostatic hyperplasia. However, there are some questions about the safety of such medications. A post-finasteride syndrome is a controversial syndrome associated with a constellation of sexual, physical, and psychological symptoms that develop during or after finasteride exposure and persist after discontinuation. Finasteride and dutasteride have the same mechanism of action and we can suppose that the term «post-finasteride syndrome» may apply to the whole group of 5-α reductase inhibitors. Nowadays, reasons and development mechanisms of this syndrome are unclear. The

results of studies on sexual, physical, and psychological disorders have shown mixed results. Some experts attribute post-finasteride syndrome to a group of «mysterious diseases» based on psychosocial factors. Also, we need new studies with better design because reasons and development mechanisms of this syndrome are unclear.

Key words: post-finasteride syndrome; 5- α reductase inhibitors; psychological disorders; metabolic disorders; sexual dysfunction

Financing. The article does not have sponsorship. **Conflict of interest.** Aleksandr A. Galushkin and Dmitriy G. Likhikh are employees GlaxoSmithKline Trading, Michael I. Kogan declares no conflict of interest.

Authors contribution: Aleksandr A. Galushkin – review of publications on the topic of the article and writing the text of the manuscript; Dmitriy G. Likhikh – review of publications on the topic of the article; Michael I. Kogan – idea, additional information presentation and correction of the manuscript.

Received: 04.03.2020. **Accepted:** 12.05.2020. **Published:** 26.06.2020.

For correspondence: Aleksandr A. Galushkin; tel.: +7 (988) 531-13-79; e-mail: alexander.a.galushkin@gsk.com

For citation: Galushkin A.A., Likhikh D.G., Kogan M.I. Post-finasteride syndrome: our current knowledge. *Urology Herald*. 2020;8(2):50-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-50-54>

Введение

Постфинастеридный синдром (ПФС) — синдром, связанный с совокупностью сексуальных, соматических и психических симптомов, развивающихся во время или после прекращения приёма финастерида и сохраняющийся после его отмены [1]. Учитывая общность механизмов действия финастерида и дутастерида, есть предположение, что термин ПФС может распространяться на всю группу ингибиторов 5- α редуктазы (5-АРИ).

ПФС включает следующие симптомы [1]:

Сексуальная дисфункция:

- снижение либидо;
- эректильная дисфункция;
- эякуляторное расстройство.

Соматические расстройства:

- сыпь на коже;
- гинекомастия;
- повышенная утомляемость;
- мышечная слабость;
- снижение слуха;
- метаболические расстройства.

Психические нарушения:

- склонность к нанесению себе увечий;
- снижение памяти и когнитивных функций;
- депрессия.

Истинная распространённость ПФС неизвестна. В основном, сообщения о ПФС исходят из неконтролируемых исследований низкого научного качества. На сегодняшний день, согласно данным сайта www.propeciahelp.com, имеется более 1 000 пациентов, страдающих ПФС [2].

В настоящее время нет однозначного понимания причин и патофизиологических механизмов развития ПФС.

Исследование механизмов патогенеза ПФС выявило влияние ингибирования фермента 5- α редуктазы на концентрацию нейроактивных стероидов, таких как тетрагидропрогестерон (аллопрегнанонон), изопрегнанонон, прогестерон, дегидроэпиандростерон, и снижение чувствительности А-подтипа рецепторов к γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) [3–4]. Поскольку считается, что нейростероиды обладают анксиолитическим, антидепрессивным действием, а также улучшают когнитивные функции и играют роль в нейропротекции, теоретически можно предположить отрицательное действие применения 5-АРИ на психические функции. Кроме того, было выявлено снижение допаминергической передачи сигналов, а ведь допамин является одним из основных нейротрансмиттеров, определяющих сексуальное поведение [7]. Нужно отметить, что данные изменения имели место у крайне малого числа пациентов, принимающих 5-АРИ, что может свидетельствовать о роли эпигенетических механизмов, которые не изучены при ПФС. Стоит сказать также, что вышеуказанные результаты были получены в пилотных исследованиях с малой выборкой и клиническая значимость этих находок в полной мере не известна.

С целью связать выявленные биохимические изменения с клиническими проявлениями ПФС были проведены фармако-эпидемиологические исследования, которые показали возможное влияние 5-АРИ на увеличение частоты развития депрессии [8], сахарного диабета 2 типа [9], но

вместе с тем не выявили влияния на частоту суицидов [8] и возникновения эректильной дисфункции [10, 11]. Необходимо отметить, что данные исследования являлись ретроспективными, популяционными, что снижает их ценность. Кроме того, в исследованиях изучали влияние 5-АРИ при их применении и не рассматривали нежелательные явления развивающиеся после отмены терапии.

Психические нарушения

В популяционном ретроспективном исследовании с участием 186 000 пациентов старше 65 лет, проведённом в Онтарио, Канада (W. Blayne et al., 2017) выявлено, что приём 5-АРИ не влиял на частоту самоубийств (ОШ 0,88; 95 % CI 0,53–1,45), однако увеличивал число эпизодов нанесения себе увечий в первые 18 месяцев (ОШ 1,88; 95 % CI 1,34–2,64) и новых случаев депрессии на протяжении всего исследования (ОШ 1,94; 95 % CI 1,73–2,16). При этом авторы отмечают возможность влияния тяжести симптомов нижних мочевых путей (СНМП) на частоту возникновения эпизодов нанесения увечий или депрессивных состояний. В таком случае логично предположить, что частота назначения 5-АРИ была выше у пациентов с более тяжёлыми СНМП. В исследовании отсутствовал контроль приёма назначенной терапии, а также изначального психического состояния пациентов. В заключении делается вывод о том, что абсолютный риск самоповреждений и депрессии был крайне низким (17 случаев нанесения увечий себе и 237 случаев депрессии на 100 000 пациентов), вместе с тем потенциальные выгоды применения 5-АРИ превышают риски для большинства пациентов [8]. Нужно отметить, что предыдущие исследования также показали противоречивые данные о влиянии 5-АРИ на возникновение психических расстройств [12–16].

Влияние на метаболизм

Ранние исследования по влиянию 5-АРИ на метаболические нарушения в большинстве своём были малочисленными, экспериментальными и указывали на большую значимость дутастерида в развитии сахарного диабета 2 типа, стеатоза печени [17–19]. Одним из последних и наиболее крупных исследований в этой области была работа L. Wei et al. (2019), в которой анализировались две крупные базы данных пациентов Великобритании и Тайвани [9]. Популяционное исследование проанализировало две когорты

пациентов общей численностью 146 983 человека и показало увеличение частоты развития новых случаев сахарного диабета 2 типа как среди пациентов, получавших либо дутастерид, либо финастерид по сравнению с пациентами получавшими тамсулозин в качестве монотерапии в двух различных популяциях. При этом абсолютное число случаев развития сахарного диабета 2 типа среди пациентов, получавших 5-АРИ, было не большим (всего 1 573 новых случаев у 44 450 пациентов, применявших финастерид или дутастерид на протяжении 5 лет наблюдения). Помимо статистических недостатков когортных исследований, стоит отметить взаимосвязь между выраженностью СНМП при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и тяжестью метаболических нарушений, а также отсутствие контроля за применением терапии пациентами.

Эректильная дисфункция

В последнее время активно обсуждается влияние применения 5-АРИ на эректильную функцию. Рандомизированные клинические исследования с плацебо-контролем показали наличие эректильной дисфункции у 7–9 % пациентов в группе применения 5-АРИ в качестве монотерапии или комбинации с тамсулозином в сравнении с 5 % в группе монотерапии тамсулозином. Однако, начиная со второго года, эректильная дисфункция в группе приёма 5-АРИ в составе комбинации с тамсулозином или монотерапии снижалась и статистически не различалась с группой пациентов, находящихся на монотерапии тамсулозином [20]. Учитывая отсутствие данных о частоте эректильной дисфункции до начала исследования, а также возможность эффекта «ноцебо», связанного с необходимостью информировать пациентов о всех возможных нежелательных явлениях в ходе клинического исследования, возникла необходимость в специальных исследованиях для понимания истинного риска возникновения эректильной дисфункции при применении 5-АРИ. В результате проведённого K.W. Hagberg et al. в 2016 г. когортного исследования с анализом «случай-контроль» и участием 71 849 пациентов без факторов риска эректильной дисфункции не было выявлено значимого влияния на частоту возникновения эректильной дисфункции у пациентов, получающих 5-АРИ как в монотерапии, так и в комбинации с альфа-блокатором. Тогда как была выявлена положительная корреляция между возникновением эректильной дисфункции и длительностью

течения ДГПЖ вне зависимости от проводимой терапии [10]. Учитывая ограничения когортных исследований, в 2018 г. С.G. Roehrborn et al. опубликовали результаты проспективного РКИ с плацебо-контролем среди 489 сексуально активных мужчин, которые показали, что даже в течение первого года терапии дутастеридом и тамсулозином не было получено значимой разницы в развитии эректильной дисфункции по сравнению с плацебо [11].

Учитывая статистические ограничения приведенных выше исследований, не все специалисты поддерживают теорию возникновения ПФС, основанную на изменении концентрации нейроактивных пептидов, некоторые сомневаются в наличии данной патологии в целом. Учитывая, что ПФС в более чем половине случаев развивается у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе [21] данный феномен может относиться к группе «загадочных болезней», таких как болезнь амальгамы, множественная химическая чувствительность, болезнь Моргеллонов или болезнь Коро [2]. Прежде всего, данное мнение связано с разнородностью симптомов у пациентов с ПФС, а также отсутствием идентичных биохимических изменений у данной группы больных. Кроме того, пики обращения с симптомами ПФС совпадают с активностью обсуждения данного феномена в средствах массовой информации (СМИ), а пациенты проявляют крайнюю настойчивость и

обеспокоенность симптомами. Косвенным подтверждением этому является то, что несмотря на использование финастерида с 1992 г., пик распространённости ПФС пришёлся на период с 2011 по 2014 гг. (количество сообщений возросло в 4 раза), что, возможно, было связано с публикацией в 2008 г. в 17 странах (включая Великобританию и США) предупреждения о возможности развития депрессии и/или сексуальных расстройств у пациентов, применяющих финастерид, что в 2012 г. привело к активным обсуждениям этой проблемы в СМИ, а также появлению предупреждения о данных нежелательных явлениях в инструкции по применению финастерида в 2014 г. в США [1].

Заключение

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что ПФС является недостаточно изученным и противоречивым явлением, основанным в большей степени на спорадических случаях развития гетерогенных симптомов после отмены финастерида. Данный феномен требует дополнительных исследований со специально разработанным дизайном для определения истинной распространённости состояния, факторов риска, патогенетических механизмов, учитывая концентрацию нейропептидов, а также психический, метаболический и сексуальный профили пациента до применения 5-АРИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gray SL, Semla TP. Post-finasteride syndrome. *BMJ*. 2019;366:l5047. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5047>
2. Trüeb RM, Régnier A, Dutra Rezende H, Gavazzoni Dias MFR. Post-Finasteride Syndrome: An Induced Delusional Disorder with the Potential of a Mass Psychogenic Illness? *Skin Appendage Disord*. 2019;5(5):320–326. <https://doi.org/10.1159/000497362>
3. Melcangi RC, Santi D, Spezzano R, Grimoldi M, Tabacchi T, Fusco ML, Diviccaro S, Giatti S, Carrà G, Caruso D, Simoni M, Cavaletti G. Neuroactive steroid levels and psychiatric and andrological features in post-finasteride patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;171:229–235. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.04.003>
4. Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Calabrese D, Piazza F, Cavaletti G. Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med*. 2013;10(10):2598–2603. <https://doi.org/10.1111/jsm.12269>
5. Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Romano S, Fusco L, Cavaletti G, Melcangi RC. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;146:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.012>
6. Giatti S, Diviccaro S, Panzica G, Melcangi RC. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? *Endocrine*. 2018;61(2):180–193. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1593-5>
7. Soggiu A, Piras C, Greco V, Devoto P, Urbani A, Calzetta L, Bortolato M, Roncada P. Exploring the neural mechanisms of finasteride: a proteomic analysis in the nucleus accumbens. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:387–396. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.001>
8. Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):683–691. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0089>
9. Wei L, Lai EC, Kao-Yang YH, Walker BR, MacDonald TM, Andrew R. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 α -reductase inhibitors: a population-based cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1204. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1204>
10. Hagberg KW, Divan HA, Persson R, Nickel JC, Jick SS. Risk of erectile dysfunction associated with the use of 5 α -reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population-based studies using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ*. 2016;354:i4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4823>
11. Roehrborn CG, Manyak MJ, Palacios-Moreno JM, Wilson TH, Roos EPM, Santos JC, Karanastasis D, Plastino J,

- Giuliano F, Rosen RC. A prospective randomised placebo-controlled study of the impact of dutasteride/tamsulosin combination therapy on sexual function domains in sexually active men with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2018;121(4):647–658. <https://doi.org/10.1111/bju.14057>
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):215–224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>
 13. Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, Cespedes D, Johnson CR, Ganz PA, Patrick DL, Ware JE Jr, Shumaker SA, Meyskens FL, Thompson IM Jr. Health-related quality-of-life findings for the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1373–1385. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs359>
 14. Unger JM, Till C, Thompson IM Jr, Tangen CM, Goodman PJ, Wright JD, Barlow WE, Ramsey SD, Minasian LM, Hershman DL. Long-term Consequences of Finasteride vs Placebo in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(12):djw168. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw168>
 15. Pietrzyk B, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek A, Gabryelewicz T, Almgren-Rachtan A, Praisner A, Chudek J. Depressive symptoms in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):431–440. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-0920-5>
 16. Altomare G, Capella GL. Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2002;29(10):665–669. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2002.tb00200.x>
 17. Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(9):1220–1223. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07887>
 18. Traish A, Haider KS, Doros G, Haider A. Long-term dutasteride therapy in men with benign prostatic hyperplasia alter glucose and lipid profiles and increases the severity of erectile dysfunction. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;30(3):j/hmbci.2017.30.issue-3/hmbci-2017-0015/hmbci-2017-0015.xml. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0015>
 19. Livingstone DE, Barat P, Di Rollo EM, Rees GA, Weldin BA, Rog-Zielinska EA, MacFarlane DP, Walker BR, Andrew R. 5 α -Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents. *Diabetes*. 2015;64(2):447–458. <https://doi.org/10.2337/db14-0249>
 20. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.035>
 21. Ganzer CA, Jacobs AR. Emotional Consequences of Finasteride: Fool's Gold. *Am J Men's Health*. 2018;12(1):90–95. <https://doi.org/10.1177/1557988316631624>

Сведения об авторах

Александр Алексеевич Галушкин – к.м.н; научный медицинский эксперт в области урологии, антимикробной и химиотерапии компании АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0002-6474-3546

e-mail: alexander.a.galushkin@gsk.com

Дмитрий Геннадьевич Лихих – к.м.н.; медицинский менеджер, направление урология, «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

г. Москва, Россия

ORCID iD 0000-0001-9319-864X

e-mail: dmitry.x.likhikh@gsk.com

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

г. Ростов-на-Дону, Россия

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru

Information about the authors

Aleksandr A. Galushkin – M.D., Cand.Sc.(M); Medical Scientific Expert for Urology and Antiinfectives, GlaxoSmithKline Trading

ORCID iD 0000-0002-6474-3546

e-mail: alexander.a.galushkin@gsk.com

Dmitriy G. Likhikh – M.D., Cand.Sc.(M); Medical Affairs Manager, Urology Portfolio, GlaxoSmithKline Trading

ORCID iD 0000-0001-9319-864X

e-mail: dmitry.x.likhikh@gsk.com

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc.(M), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-1710-0169

e-mail: dept_kogan@mail.ru