



dr n. med. Mariusz Sikora
dr hab. med. Adriana Rakowska

Katedra i Klinika Dermatologiczna,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Minoksydyl w leczeniu łysienia androgenowego ze szczególnym uwzględnieniem minoksydylu 5% u kobiet

Łysienie androgenowe jest najczęstszą przyczyną nadmiernej utraty włosów u osób dorosłych. Częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem i dotyczy 50-80% mężczyzn oraz 30-50% kobiet. Roztwór minoksydylu (2% i 5%) stanowi aktualnie jedyną zarejestrowaną terapię miejscową przeznaczoną do leczenia łysienia androgenowego u kobiet i mężczyzn.

Minoksydyl – od nadciśnienia do łysienia

Minoksydyl powstał w latach 70. XX wieku jako doustny lek obniżający ciśnienie. Szybko jednak zorientowano się, że u znacznej liczby pacjentów przyjmujących minoksydyl działaniem niepożądanym był rozwój nadmiernego owłosienia (hipertrychoza). Dało to początek koncepcji zastosowania minoksydylu jako miejscowej terapii przeciw nadmiernej utracie włosów^[1]. W 1988 roku 2% roztwór minoksydylu został zarejestrowany przez amerykańską agencję FDA (ang. *Food and Drug Administration*) do leczenia łysienia androgenowego u mężczyzn, a w 1991 r. u kobiet. Minoksydyl w stężeniu 5% został zaaprobowany w terapii łysienia androgenowego mężczyzn w 1997 r., natomiast u kobiet w 2014 r.^[2]. Do dziś minoksy-

dyl pozostaje jedyną substancją czynną zarejestrowaną do leczenia miejscowego łysienia androgenowego.

Mechanizm działania minoksydylu

Minoksydyl wpływa na cykl włosowy, powodując rozpoczęcie i wydłużenie fazy anageny (faza wzrostu włosa). Klinicznie powoduje natomiast zahamowanie, a nawet odwrócenie postępującej miniaturyzacji mieszków włosowych, będącej głównym procesem patofizjologicznym w łysieniu androgenowym^[3].

Pomimo wielu lat doświadczeń z minoksydylem, dokładny molekularny mechanizm działania leku nie został w pełni poznany. Minoksydyl otwiera kanały potasowe w błonie komórkowej, co powoduje rozszerzenie naczyń i poprawę mikrokrążenia skóry głowy. Pod wpływem leku zwiększa się lokalne wy-

tworzenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), a w brodawce włosa dochodzi do tworzenia się nowych naczyń (stymulacja angiogenezy)^[4]. Kolejny mechanizm tłumaczący działanie minoksydylu uwzględnia wpływ na aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie prostaglandyn i zwiększenie stężenia prostaglandyny E2, która sprzyja procesom związanym ze wzrostem włosów^[5]. Najnowsze badania *in vitro* wskazują również na przeciwzapalne właściwości minoksydylu^[6], a mikrozapalenie jest uważane za jeden z istotnych czynników patogenetycznych w rozwoju łysienia androgenowego^[7].

Minoksydyl można uznać za prolek, ponieważ główny efekt kliniczny zależy od jego pochodnej – siarczanu minoksydylu. Aktywny metabolit powstaje w zewnętrznej pochewce włosa, pod wpływem enzymu zwanego transferazą siarkową. Od indywidualnej aktywności tego enzymu zależy również późniejsza odpowiedź kliniczna u danego pacjenta^[8].

Stosowanie minoksydylu

Zgodnie z rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi łysienia androgenowego przygotowanymi przez Polskie i Europejskie Towarzystwa Dermatologiczne, minoksydyl może być stosowany zarówno przez kobiety i mężczyzn. U mężczyzn stosuje się zazwyczaj 5% preparat 1-2 razy na dobę. U kobiet minoksydyl stosuje się 2 razy dziennie dla 2% preparatu lub raz na dobę w przypadku preparatu 5%^[9-10]. Na rynku polskim dostępny jest tylko jeden lek z zarejestrowanym wskazaniem stosowania minoksydylu 5% u kobiet.

Preparaty minoksydylu aplikuje się na owłosioną skórę głowy w ilości 1 ml jednorazowo, nie przekraczając dobowej objętości 2 ml. W momencie nakładania skóra głowy i włosy powinny być suche, ponieważ

stopień wchłaniania z wilgotnej powierzchni może ulegać istotnemu zwiększeniu. Położeniu leku zaleca się dokładne umycie rąk. W przypadku stosowania leku wieczorem, ważne jest, aby preparat zaaplikować co najmniej 2 godziny przed spoczynkiem. Jest to szczególnie istotne w przypadku kobiet – pozwala zminimalizować ryzyko przeniesienia preparatu na twarz i wystąpienia niepożądanego owłosienia.

Skuteczność minoksydylu

Skuteczność minoksydylu została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, zarówno w przypadku leczenia łysienia androgenowego u kobiet, jak i u mężczyzn. Odpowiedź kliniczna na terapię minoksydylem widoczna jest najwcześniej po 3.-6. miesiącach regularnego stosowania u ponad 40% pacjentów. Indywidualne różnice w odpowiedzi na leczenie mogą być związane z czynnikami genetycznymi, jak aktywność transferazy siarkowej^[11,12].

U mężczyzn zastosowanie 5% roztworu minoksydylu daje lepsze rezultaty niż stosowanie preparatu w stężeniu 2%^[13]. W przypadku kobiet z łysieniem androgenowym skuteczność 2% minoksydylu stosowanego 2 razy dziennie jest porównywalna z efektami zastosowania 5% preparatu jeden raz w ciągu doby^[14]. Natomiast aplikacja leku jeden raz w ciągu doby może polepszyć współpracę i być wygodniejszą dla pacjenta. Bez względu na przyjęty schemat leczenia należy podkreślić, że wyniki leczenia w znacznym stopniu uzależnione są od systematycznego stosowania preparatu^[11].

Minoksydyl w terapii skojarzonej

W leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn połączenie terapii miejscowej minoksydylem (5% roztwór 1-2 x dziennie) z doustnym finasterydem (1 mg/dobę) wyka-

zuje znacznie większą skuteczność, niż zastosowanie tych leków w monoterapii^[15].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego u kobiet z łysieniem androgenowym minoksydyl może być łączony ze stosowanymi poza wskazaniami rejestracyjnymi (tzw. terapia *off-label*) doustnymi lekami przeciwandrogenowymi (spironolakton, finasteryd, dutasteryd)^[9].

Jeśli chodzi o połączenie minoksydylu z innymi terapiami miejscowymi, to aktualnie nie ma wystarczającej liczby badań, aby sugerować konkretne połączenia^[10]. Wstępne wyniki wskazują na możliwość i dobre efekty skojarzonej terapii minoksydylem z osoczem bogatopłytkowym i/lub mikronakłuciami^[6]. W każdym jednak przypadku decyzję o skojarzonej terapii miejscowej z zastosowaniem minoksydylu powinien podjąć lekarz prowadzący.

Bezpieczeństwo minoksydylu

Wieloletnie doświadczenie z minoksydylem wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa leku. Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane to hipertrychoza twarzy, podrażnienie skóry głowy oraz przejściowe nasilenie wypadania włosów w ciągu pierwszych miesięcy terapii^[1].

Hipertrychoza twarzy, najczęściej występuje przy przypadkowym przeniesieniu preparatu poza owłosioną skórę głowy, w wyniku niewłaściwej aplikacji lub stosowania zbyt dużej objętości leku^[17]. Efekt jest całkowicie odwracalny po modyfikacji dawkowania minoksydylu. Ponadto zaleca się stosowanie leku co najmniej 2 godziny przed położeniem się do łóżka, aby uniknąć przeniesienia preparatu na poduszkę, a z niej na twarz podczas snu.

Miejscowy minoksydyl lub znacznie częściej pozostałe składniki leku, jak glikol propylenowy, mogą być przyczyną swiądu owłosionej skóry głowy, podrażnienia lub alergicznego kontaktowego zapalenia skóry^[10].

Poprzez wpływ na cykl włosowy, minoksydyl może początkowo i przejściowo nasi-

lić wypadanie włosów w mechanizmie nagłego uwolnienia telogenu. Ta reakcja pojawia się zwykle w 6.-8. tygodniu leczenia i ustępuje wraz z kontynuacją terapii. Do podobnego epizodu łysienia telogenowego dochodzi również po odstawieniu leczenia^[17].

Inne działania niepożądane raportowane przy stosowaniu minoksydylu obejmują: bóle głowy, zawroty głowy i tachykardię. Zazwyczaj są one rzadko obserwowane, a ich wystąpienie tłumaczy się przenikaniem leku do krążenia ogólnego^[9]. Wchłanianie minoksydylu przez nieuszkodzoną skórę głowy jest minimalne i nie przekracza 2%. Proces ten może jednak ulec zwiększeniu w przypadku częstszego stosowania niż rekomendowane, większej dawki niż zalecana, aplikacji leku na mokrą owłosioną skórę głowy, a także w przypadku stanów związanych z uszkodzeniem warstwy rogowej naskórka^[18-19].

Nowe kierunki badań

Dalsze kierunki badań nad potencjalizacją efektów terapii minoksydylem obejmują stosowanie leku w stężeniach większych niż 5%, a także próby zastosowania leku ponownie w formie doustnej^[20-21]. Sinclair, w prospektywnym badaniu u 100 kobiet z łysieniem androgenowym, wykazał znaczną skuteczność przy zastosowaniu minoksydylu doustnie w dawce 0,25 mg/dobę w połączeniu ze spironolaktonem w dawce 25 mg/dobę^[21]. Konieczne są jednak dalsze badania nad określeniem długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii oraz ustalenia optymalnego dawkowania doustnego minoksydylu.

Podsumowanie

Minoksydyl, zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi, stanowi skuteczny i bezpieczny lek miejscowy w monoterapii, jak i terapii skojarzonej łysienia androgenowego u kobiet i mężczyzn.

Piśmiennictwo:

1. Fabbrocini G, Cantelli M, Masara A, Annunziata MC, Marasca C, Cacciapuoti S. Female pattern hair loss: A clinical, pathophysiologic, and therapeutic review. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(4):203-211.
2. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):217-230.
3. Barbareschi M. The use of minoxidil in the treatment of male and female androgenetic alopecia: a story of more than 30 years. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(1):102-106.
4. Meephansan J, Thummakriengkrai J, Ponnikorn S, Yingmema W, Deenonpoe R, Suchonwanit P. Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(9):729-738.
5. Michelet JF, Commo S, Billoni N, Mahé YF, Bernard BA. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol*. 1997;108(2):205-209.
6. Pekmezci E, Turkoglu M, Gökalp H, Kutlubay Z. Minoxidil Downregulates Interleukin-1 Alpha Gene Expression in HaCaT Cells. *Int J Trichology*. 2018;10(3):108-112.
7. Ramos PM, Brianezi G, Martins AC, da Silva MG, Marques ME, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci*. 2016;38(6):651-654.
8. Goren A, Castano JA, McCoy J, Bermudez F, Lotti T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2014;27(3):171-173.
9. Brzezińska-Wcisło L, Rakowska A, Rudnicka L, Bergler-Czop B, Czuwara J, Maj J, Olszewska M, Placek W, Reich A, Zegarska B: Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev*. 2018;105(1):1-18.
10. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11-22.
11. Gupta AK, Charrette A. Topical Minoxidil: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Efficacy in Androgenetic Alopecia. *Skinmed*. 2015;13(3):185-189.
12. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for Female Pattern Hair Loss. *JAMA Dermatol*. 2017;153(3):329-330.
13. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, Trancik RJ. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):377-385.
14. Blume-Peytavi U, Shapiro J, Messenger AG, Hordinsky MK, Zhang P, Quiza C, Doshi U, Olsen EA. Efficacy and Safety of Once-Daily Minoxidil Foam 5% Versus Twice-Daily Minoxidil Solution 2% in Female Pattern Hair Loss: A Phase III, Randomized, Investigator-Blinded Study. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(7):883-889.
15. Hu R, Xu F, Sheng Y, Qi S, Han Y, Miao Y, Rui W, Yang Q. Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients. *Dermatol Ther*. 2015;28(5):303-308.
16. Jha AK, Vinay K, Zeeshan M, Roy PK, Chaudhary RKP, Priya A. Platelet-rich plasma and microneedling improves hair growth in patients of androgenetic alopecia when used as an adjuvant to minoxidil. *J Cosmet Dermatol*. 2019 [in press].
17. Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(4):e9860.
18. Ferry JJ, Shepard JH, Szpunar GJ. Relationship between contact time of applied dose and percutaneous absorption of minoxidil from a topical solution. *J Pharm Sci*. 1990;79(6):483-486.
19. Angelo T, Barbalho GN, Gelfuso GM, Gratieri T. Minoxidil topical treatment may be more efficient if applied on damp scalp in comparison with dry scalp. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):330-333.
20. McCoy J, Goren A, Kovacevic M, Shapiro J. Minoxidil dose response study in female pattern hair loss patients determined to be non-responders to 5% topical minoxidil. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(4):1153-1155.
21. Sinclair RD. Female pattern hair loss: a pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):104-109.