



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Długoterminowe efekty stosowania finasterydu w terapii łysienia androgenowego u mężczyzn

Łysienie androgenowe (ang. *androgenetic alopecia*, AGA) jest najczęstszą formą wzmożonej utraty włosów występującą zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Po 50. roku życia ponad 80% mężczyzn i ok. 30% kobiet narażonych jest na rozwinięcie tego schorzenia.

Łysienie androgenowe

W etiologii łysienia androgenowego podstawową rolę odgrywają uwarunkowania genetyczne. Sposób dziedziczenia jest niejednorodny, może on być autosomalnie dominujący, ze zmienną ekspresją genów lub też wielogenowy. W patogenezie łysienia bierze się pod uwagę geny odpowiedzialne za produkcję androgenów, ich konwersję do dihydrotestosteronu oraz wrażliwość receptorów na działanie androgenów.

U osób predysponowanych genetycznie już prawidłowe poziomy androgenów wystarczają, by wywoływać łysienie androgenowe. Kluczowymi procesami w patogenezie AGA są zmiany w cyklu włosowym i miniaturyzacja mieszków włosowych, część autorów wskazuje także na współistnienie procesu zapalnego obejmującego mieszki włosowe. W przebiegu AGA obserwuje się stopniowe skracanie fazy anagenu (wzrostu włosa), długość fazy telogenu pozostaje na-

tomiast niezmieniona lub wydłuża się. W przebiegu postępującego procesu chorobowego anagen ulega skróceniu do tego stopnia, że włos wychodzi z fazy aktywnego wzrostu zanim dotrze do powierzchni skóry, co w konsekwencji powoduje, że część mieszków włosowych pozostaje pusta.

Obraz kliniczny schorzenia różni się w zależności od płci. U mężczyzn proces chorobowy najczęściej związany jest z pojawianiem się stopniowo uwidaczniających się zakoli i przerzedzenia w okolicy szczytu głowy (tzw. tonsury). U kobiet przerzedzenie włosów jest zazwyczaj uogólnione i dotyczy najczęściej okolicy czołowo-ciemieniowej.

Finasteryd

Finasteryd oraz minoksydyl to jedyne leki, które zostały zaaprobowane przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia łysienia androgenowego. Finasteryd należy

do grupy azasteroidów. Związek ten jest silnym i wysoce specyficznym inhibitorem enzymu 5- α -reduktazy, przekształcającego testosteron w jego bardziej aktywną formę, 5-alfa-dihydrotestosteron (DHT). Związek nie wykazuje działania antyandrogennego, wiąże się nieodwracalnie z enzymem. Mimo że okres półtrwania substancji wynosi około 8 godzin, wywołany przez niego efekt biologiczny utrzymuje się znacznie dłużej.

Skuteczność finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego

Korzystne efekty stosowania finasterydu w leczeniu AGA zostały opisane w wielu publikacjach^[20]. Najlepsze efekty terapii obserwuje się u pacjentów z AGA o stopniu zaawansowania III (typ wierzchołkowy) lub IV zgodnie ze skalą Hamiltona-Norwoda^[1-3]. Finasteryd spowalnia postęp łysienia i umożliwia częściowy odrost włosów u około 2/3 leczonych pacjentów^[2]. W badaniu Van Neste i wsp., opartym na analizie makrofotografii skóry głowy, stwierdzono zwiększenie zarówno całkowitej liczby włosów na skórze owłosionej głowy, jak i liczby włosów będących w fazie anagenu. Poprawiał się także stosunek liczby włosów anagenowych do telogenowych^[3]. W pracy opartej na analizie histopatologicznej wyinków skóry głowy udowodniono, że przy leczeniu finasterydem zwiększa się odsetek włosów terminalnych, natomiast liczba włosów mieszkowych ulega redukcji^[4]. W innych pracach, w których oceniano liczbę rosnących włosów oraz ich wagę, stwierdzono wzrost obu parametrów (wzrost wagi był proporcjonalnie większy)^[5,6]. Jako że waga włosów zależy od liczby włosów, tempa wzrostu włosów oraz ich grubości, zwiększenie się tego parametru należy traktować jako dowód na zdolność finasterydu do odwracania procesu miniaturyzacji włosów i do wytwarzania

włosów większej grubości i długości (z uwagi na wydłużanie fazy anagenu), co wynika prawdopodobnie z poprawy tempa wzrostu włosów.

Potwierdzono zdolność finasterydu stosowanego w dawce 1 mg na dzień do zmniejszania ilości dihydrotestosteronu w obrębie skóry oraz w surowicy krwi krążącej – uzyskano zmniejszenie wyjściowych poziomów o odpowiednio 64 i 68%^[7].

Finasteryd początkowo znalazł zastosowanie w terapii łagodnego przerostu prostaty i dawką stosowaną było 5 mg dziennie. Oceniano efekt terapii AGA z zastosowaniem różnych dawek finasterydu (od 1 do 5 mg dziennie) – nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności klinicznej i poziomach DHT w skórze czy surowicy krwi obwodowej^[7]. W międzynarodowym badaniu opartym na pięcioletniej obserwacji potwierdzono wyższość finasterydu w leczeniu AGA nad placebo^[8]. U pacjentów nieprzyjmujących substancji czynnej obserwowano stopniową redukcję liczby włosów i zmniejszenie liczby włosów terminalnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Z kolei u osób przyjmujących finasteryd stwierdzono 10% wzrost liczby włosów już na początku pierwszego roku leczenia, z pewną tendencją do spadku tej wartości w późniejszym okresie, jednak z utrzymaniem wspomnianego wskaźnika powyżej wartości wyjściowej po 5 latach od rozpoczęcia leczenia finasterydem. Analizując dane literaturowe można stwierdzić, że wraz z wydłużaniem czasu leczenia finasterydem należy spodziewać się wzrastania różnic pomiędzy stanem klinicznym osób przyjmujących lek i przyjmujących placebo. Wskazuje to na skuteczność finasterydu jako leku prowadzącego do odrostu włosów, którego efektywność jest największa po około roku terapii i który pozwala na zmniejszenie progresji łysienia. Porównanie grupy, która najpierw otrzymała finasteryd, a potem placebo z grupą,

w której najpierw wprowadzono placebo, a następnie finasteryd doprowadziła do wniosku, że lepsze efekty uzyskuje się przy wczesnym wdrażaniu leczenia, co umożliwia modyfikację progresji choroby na wcześniejszym jej etapie. Podobne pozytywne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem bliźniąt jednojajowych^[9]. Poza korzystnym wpływem finasterydu na liczbę włosów oraz poziom DHT w badaniu tym stwierdzono niejednorodny efekt przy różnych wzorcach utraty włosów: finasteryd istotnie wpływał na poprawę włosów rosnących w okolicy szczytu głowy, natomiast efekt ten nie był zadowalający w okolicy zakoli i czołowej linii włosów.

Jedno z badań przeprowadzonych w Japonii wskazuje na możliwość utrzymywania efektu poprawiania się liczby włosów (nie tylko stabilizacji) przy długotrwałej terapii finasterydem. Co więcej, w grupie ponad 3 tysięcy badanych nie obserwowano istotnych działań niepożądanych leku^[10]. Dziesięcioletnia obserwacja grupy 118 mężczyzn przyjmujących 1 mg finasterydu dziennie potwierdziła, że 86% uczestników badania nawet po 10 latach odnosiło korzyść z leczenia – stwierdzano u nich poprawę lub stabilizację wzrostu włosów. U 14% uczestników badania obserwowano pogorszenie polegające na dalszej stopniowej utracie włosów^[11].

Bezpieczeństwo leczenia finasterydem

Głównym czynnikiem ograniczającym chęć lub możliwość stosowania finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn są działania niepożądane dotyczące sfery płciowej. Biorąc pod uwagę dotychczas zgromadzone dane należy uznać, że wiele badań prezentuje rozbieżne wyniki. Część wyników pochodzi z obserwacji przypadków i ma charakter doniesień, co

łącznie prowadzi do wniosku, że niezbędne są dalsze obserwacje w celu pozyskania obiektywnych, rzetelnych danych. Jest to szczególnie ważne z uwagi na doniesienia i nie zawsze potwierdzone medycznie dane o przypadkach rzekomego utrzymywania się zaburzeń seksualnych pomimo odstawienia leczenia finasterydem.

Długoterminowe obserwacje osób przyjmujących finasteryd wskazują na bardzo rzadkie występowanie tego typu działań niepożądanych. Podawano zmniejszenie libido i zaburzenia wzwodu w odpowiednio 1,9% i 1,4% leczonych w porównaniu z 1,3% i 1,4% w grupie osób przyjmujących placebo. Zaburzenia te ustępowały po odstawieniu leku, a nawet w trakcie terapii. Można podejrzewać więc, że wspomniane dane mogą nie odzwierciedlać prawdziwej częstotliwości tych zaburzeń^[12,13]. Opinia ta wydaje się dominować w nowo publikowanych pracach wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów 5-alfa reduktazy. Opisuje się rzadkie i przejściowe występowanie działań niepożądanych, które ustępują nawet bez odstawiania leku^[14]. W związku z niejednoznacznymi danymi i wagą problemu Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Odtwórczej Włosów wydało jednak rekomendacje szczegółowego informowania pacjentów o głównie estetycznym znaczeniu łysienia androgenowego i wszystkich możliwych opcjach terapeutycznych, by umożliwić pacjentom podejmowanie decyzji o leczeniu w oparciu o jak najbardziej obiektywne dane.

Zwraca się także uwagę na fakt redukcji poziomu PSA (*prostate specific antigen*) w surowicy mężczyzn leczonych finasterydem o blisko 50%, co może wpływać na niedoszacowywanie ryzyka raka prostaty. Wcześniejsze rekomendacje sugerowały podwajanie uzyskiwanych wyników PSA^[15]. Badania przeprowadzone w ostatniej dekadzie wskazują raczej na zasadność oceniania

stosunku wolnego PSA do całkowitego PSA (fPSA/tPSA) do różnicowania łagodnego przerostu od raka prostaty, jako że leczenie finasterydem nie wpływa na proporcję tych dwóch frakcji PSA^[16].

W związku z faktem, że finasteryd wykazuje szkodliwe działanie na płód, jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym. Podnoszono sprawę potencjalnego narażenia kobiety ciężarnej w trakcie niezabezpieczonego współżycia z mężczyzną przyjmującym finasteryd, jednak badania dowodzą pomijalną zawartość leku w nasieniu i brak doniesień o niekorzystnych przebiegach ciąży we wspomnianych przypadkach i nie wskazują na konieczność stosowania prezerwatyw.

Badano także działanie finasterydu na nasienie. Poza nieznacznym wpływem na jego ilość i koncentrację plemników nie stwierdzono istotnego wpływu na jego morfologię^[17]. Nie wydaje się więc zasadne sugerowanie pacjentom szczególnych działań profilaktycznych (bankowanie nasienia) przed rozpoczęciem terapii, jednak w przypadku trudności pary w zająciu w ciążę należy rozważyć czasowe odstawienie finasterydu. Istnieją doniesienia o innych działaniach niepożądanych finasterydu, jak zaburzenia depresyjne, anhedonia (niezdolność do odczuwania przyjemności), zaburzenia koncentracji i zmniejszenie napięcia i masy mięśni^[18]. Częstotliwość występowania tych zaburzeń jest jednak nadal przedmiotem obserwacji i badań.

Inne zastosowania finasterydu w dermatologii

Na przestrzeni dziesięciolecia pojawiły się w literaturze medycznej doniesienia dotyczące skuteczności finasterydu także w innych niż AGA jednostkach chorobowych. Między innymi zaobserwowano, że w łysieniu czołowym włókniejącym finasteryd nie

tylko powodował odrost włosów, ale także zmniejszył zanik skóry objętej procesem chorobowym^[19].

Finasteryd i inne leki z grupy inhibitorów 5 α -reduktazy bywają także stosowane u kobiet. Część autorów uważa, że wskazaniem do leczenia finasterydem lub dutasterydem u kobiet jest skrajnie nasilone łysienie, szczególnie u osób w młodym wieku. Ograniczeniem jest potencjalny szkodliwy wpływ na płód w przypadku ciąży, dlatego obowiązuje bardzo ostrożne kwalifikowanie pacjentek do tej terapii (zawsze jest to terapia poza wskazaniami, *off-label*). Część autorów uważa, że leki z tej grupy można bezpiecznie stosować u kobiet po usunięciu macicy lub w wieku pomenopauzalnym, inni rozszerzają tę grupę o kobiety stosujące skuteczną antykoncepcję (z założoną wkładką domaciczną lub po podwiązaniu jajowodów).

Podsumowanie

Finasteryd jest stosowany w leczeniu od ponad dwudziestu lat i od początku stanowi bardzo ważną pozycję wśród leków wykorzystywanych w leczeniu łysienia androgenowego. Jest lekiem o dobrze udowodnionej skuteczności i sprawdzonym bezpieczeństwie działania. Decyzja o wdrożeniu leczenia finasterydem powinna być podejmowana po omówieniu z pacjentem przewidywanego efektu leczniczego, ze szczególnym uwzględnieniem czasu trwania terapii. Finasteryd i inne związki z grupy inhibitorów 5 α -reduktazy zapewniają w obecnej chwili najwyższą skuteczność wśród ogólnie dostępnych leków, a w przypadku braku zadowolenia pacjenta z efektów terapii należy wskazywać leczenie zabiegowe (zabiegi przeszczepiania włosów) oraz techniki maskujące (tradycyjne peruki, włosy przyklejane do skóry) jako alternatywne formy postępowania w łysieniu androgenowym.

Písmiennictwo:

1. Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E i wsp. Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alpha-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *JAAD* 1999; 41:555-563.
2. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R I wsp. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *JAAD* 1998; 39:578-589.
3. Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, Lopez-Bran E, Wolff H, Whiting D i wsp. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Br J Derm* 2000; 143:804-810.
4. Whiting DA, Waldstreicher J, Sanchez M, Kaufman KD. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. *J Inv Derm. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. European Society for Dermatological Research* 1999; 4:282-284.
5. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Ruane P, Kaufman KD. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily. *JAAD* 2002; 46:517-523.
6. Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD. Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): three- and 4-year results. *JAAD* 2006; 55:71-74.
7. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill i wsp. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *JAAD* 1999; 41:550-554.
8. The Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol EJD* 2002; 12:38-49.
9. Stough DB, Rao NA, Kaufman KD, Mitchell C. Finasteride improves male pattern hair loss in a randomized study in identical twins. *Eur J Dermatol* 2002; 12:32-37.
10. Sato A, Takeda A. Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1 mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol* 2012; 39:27-32.
11. Rossi A, Cantisani C, Scarno M, Trucchia A, Fortuna MC, Calvieri S. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatol Ther* 2011; 24:455-461.
12. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *JAAD* 2001; 45:S81-86.
13. Tosti A, Piraccini BM, Soli M. Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia. *JEA-DV* 2001; 15:418-421.
14. Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. 5a-Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21:493-498.
15. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, Wise H, Kadmon D i wsp. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urol* 1998; 52:195-201; discussion 201-192.
16. Matzkin H, Barak M, Braf Z. Effect of finasteride on free and total serum prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1996; 78:405-408.
17. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM i wsp. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1659-1665.
18. Chiriaco G, Cauci S, Mazzon G, Trombetta C. An observational retrospective evaluation of 79 young men with long-term adverse effects after use of finasteride against androgenetic alopecia. *Androl*. 2016 Mar;4(2):245-50.
19. Donovan JC. Finasteride-mediated hair regrowth and reversal of atrophy in a patient with frontal fibrosing alopecia. *JAAD Case Rep*. 2015 Sep 30;1(6):353-5.