

lek. med. Ewa Ring

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

## Leczenie łysienia androgenowego

**Łysienie androgenowe (*androgenetic alopecia* – AGA) jest zależnym od androgenów, dziedzicznym zaburzeniem prowadzącym do zamiany włosów terminalnych skóry owłosionej głowy w zminiaturyzowane włosy meszkowe, a następnie w atroficzne mieszki włosowe według charakterystycznego wzoru. To najczęstszy rodzaj łysienia, dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet wszystkich ras<sup>[1]</sup>. Łysienie androgenowe należy do typu łysień niebliznowaciejących i zajmuje szczyt oraz czołowo-skroniowe obszary skóry owłosionej głowy. Częstość występowania i nasilenie wzrastają z wiekiem – w wieku 70 lat przynajmniej 80% mężczyzn rasy kaukaskiej i 50% kobiet wykazuje cechy łysienia androgenowego<sup>[2]</sup>. Schorzenie to może występować u dzieci i młodzieży, najczęściej rozpoczyna się po okresie dojrzewania<sup>[3]</sup>.**

W etiopatogenezie rolę odgrywają czynniki genetyczne i hormonalne. Dziedziczenie jest wielogenowe (dotyczy m.in. genów receptora androgenowego, aromatazy, receptorów estrogenowych, czynników wzrostu)<sup>[4,5]</sup>. Ostateczna ekspresja fenotypowa zależy od indywidualnej ekspresji wielu genów, determinujących wiek wystąpienia schorzenia, szybkość postępu, obraz kliniczny i stopień nasilenia<sup>[6]</sup>. Ryzyko rozwoju łysienia androgenowego wzrasta przy dodatnim wywiadzie rodzinnym, szczególnie w przypadku kiedy występowało u ojca lub dziadka ze strony matki<sup>[7]</sup>. Najbardziej istotnym hormonem w rozwoju tego rodzaju łysienia jest dihydrotestosteron (DHT) – hormon pochodzący z konwersji testosteronu przez 5 $\alpha$ -reduktazę<sup>[8]</sup>. W okolicach wrażliwych na androgeny w mieszkach włosowych komórki brodawki włosowej mają niewielką ilość receptorów androgenowych o wysokim powinowactwie. Połączenie androgenów z recepto-

rem wpływa na syntezę autokrynych i parakrynych czynników w brodawce włosa, takich jak transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ 1 i 2, który przyspiesza fazę telogenu<sup>[9]</sup>. Na skórze owłosionej głowy wrażliwość na androgeny i rozmieszczenie receptorów androgenowych są różne w zależności od okolicy, dlatego w okolicy potylicznej wpływ działania androgenowego jest nieznaczny, nawet w przypadku ciężkiego łysienia androgenowego.

W omawianym typie łysienia następuje stopniowa przemiana włosów terminalnych w określonych okolicach skóry owłosionej głowy we włosy meszkowe. Zarówno u kobiet, jak i mężczyzn następują zmiany w długości cyklu włosowego. Faza wzrostu – anageny ulega skróceniu do kilku tygodni i miesięcy z 3-6 lat, a faza telogenu pozostaje niezmieniona lub wydłuża się do okresu ponad 3 miesięcy<sup>[10]</sup>. Wzrost ilości włosów telogenowych i zmniejszenie ilości włosów anage-

nowych wynikają z przyspieszenia cyklu włosowego i wydłużenia fazy telogenu, co przekłada się na większą utratę włosów.

Aby efektywnie leczyć łysienie androgenowe, niezbędna jest prawidłowa diagnoza. Należy wykluczyć inne przyczyny łysienia, których obraz kliniczny może przypominać łysienie androgenowe, np. rozlane łysienie plackowate, utratę owłosienia związaną z zaburzeniami metabolicznymi czy łysienie telogenowe. W diagnostyce wykorzystuje się m.in. badanie trichoskopowe (nieinwazyjne badanie skóry owłosionej głowy i łodyg włosowych za pomocą wideodermatoskopu), test ciągnięcia (*pull test*) – wskazujący zwiększone wypadanie włosów, polegający na pociąganiu przez lekarza ok. 60 włosów w 3-4 lokalizacjach skóry owłosionej głowy (dodatni w przypadku wyciągnięcia 6 lub więcej włosów telogenowych) oraz trichogram (ocena mikroskopowa włosów z oceną odsetkową włosów w poszczególnych fazach cyklu).

Leczenie farmakologiczne jest terapią pierwszego wyboru zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet. Celem jest zmniejszenie tempa utraty włosów i/lub odwrócenie procesu miniaturyzacji. Obecnie na rynku są dwa leki zatwierdzone przez FDA (Food and Drug Administration) do leczenia łysienia androgenowego – minoksydyl, stosowany miejscowo (modyfikator odpowiedzi biologicznej) oraz finasteryd stosowany doustnie (modyfikator odpowiedzi hormonalnej).

### Minoksydyl

Stosowany miejscowo daje efekt umiarkowanego odrostu włosów u ok. 30% mężczyzn i ok. 60% kobiet z łysieniem androgenowym<sup>[11]</sup>. Często można uzyskać nieznaczny odrost włosów lub zatrzymanie progresji łysienia<sup>[12]</sup>. Uzyskany efekt terapeutyczny nie jest trwały, po przerwaniu leczenia w ciągu kilku miesięcy następuje utrata odrośniętych włosów. Nawet przy kontynuowaniu terapii odrost włosów osiąga plateau

po około roku i powoli zmniejsza się w kolejnych latach. Roztwór do stosowania miejscowego został zaaprobowany do leczenia łysienia w 1988 r. W 1996 r. minoksydyl w stężeniu 2% został dopuszczony jako lek dostępny bez recepty lekarskiej (OTC), a w 1997 FDA zaaprobowало 5-procentowy roztwór do stosowania miejscowego – jako bardziej skuteczny w uzyskaniu szybszego wzrostu włosów i większego o 45% odrostu włosów<sup>[12]</sup>. Minoksydyl w postaci pianki został zaaprobowany w 2006 r. Do jego potencjalnych zalet należą brak glikolu propylenowego (potencjalnego składnika drażniącego skórę), bardziej celowe aplikowanie leku oraz krótszy czas schnięcia po aplikacji preparatu.

Dokładny mechanizm odpowiedzialny za indukowany minoksydylem wzrost włosów nie jest jeszcze znany, ale wydaje się niezależny od działania rozszerzającego naczynia (lek ten w postaci doustnej stosowano do leczenia nadciśnienia tętniczego)<sup>[13]</sup>. Obecne teorie sugerują pierwszorzędowy wpływ na skrócenie okresu pomiędzy wypadnięciem włosów telogenowych a pojawieniem się nowych włosów anagenowych. Ten czas jest najczęściej wydłużony u mężczyzn cierpiących na łysienie androgenowe, natomiast nie obserwuje się go u kobiet cierpiących na ten rodzaj łysienia<sup>[14]</sup>. Minoksydyl wydłuża także fazę anagenu – okres wzrostu włosa. Wapń wydaje się zaangażowany w proces odrostu włosów – przy jego obecności naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF) hamuje wzrost włosa. Minoksydyl otwiera kanały potasowe, blokując wejście wapnia do komórek włosa. Powoduje to pobudzenie angiogenezy i proliferację komórek. Lek ten może także zmieniać metabolizm androgenów w obrębie skóry owłosionej głowy – wywołuje wzrost aktywności 17 $\beta$ -hydroksydehydrogenazy o prawie 40% w komórkach brodawek skórnych łysiejącej skóry owłosionej głowy w porównaniu z obszarami bez cech łysienia<sup>[15]</sup>.

Miejscowo stosowany minoksydyl jest słabo wchłaniany do krwioobiegu przez skórę – absorpcja maksymalnie wynosi 4,5%. Około 95% dawki zastosowanej miejscowo jest eliminowana w ciągu 4 dni. Roztwór minoksydylu w stężeniach 2% i 5% jest zalecany u mężczyzn w dawce 1 ml 2 razy dziennie, z tym że wyższe stężenie leku jest bardziej skuteczne. U kobiet z łysieniem androgenowym rekomenduje się stosowanie 2-proc. roztworu 2 razy dziennie po 2 ml – roztwór 5-proc. nie jest zalecany z uwagi na niedostateczne dowody jego wyższej skuteczności. W ciągu pierwszych 8 tygodni terapii może wystąpić telogenowe wypadnięcie włosów. Skuteczność leczenia powinna być oceniana po 6 miesiącach terapii – jeżeli widać dobry efekt działania, leczenie powinno być kontynuowane. Minoksydyl w postaci pianki (nieдоступny na rynku polskim) jest zalecany do stosowania u dorosłych mężczyzn 2 razy dziennie.

Lek powinien być aplikowany tylko w obrębie skóry owłosionej głowy. Należy informować pacjentów o sposobie aplikacji zgodnie z ulotką danego produktu. Preparaty minoksydylu powinny być nakładane na suchą skórę i włosy. Należy pamiętać o umyciu rąk bezpośrednio po zastosowaniu, jeżeli są roz-

prowadzane za pomocą palców rąk. W przypadku stosowania formy w postaci sprayu powinno się unikać inhalacji preparatu<sup>[16]</sup>.

### Finasteryd

Finasteryd jest kompetencyjnym inhibitorem typu II  $5\alpha$ -reduktazy, enzymu konwertującego testosteron do dihydrotestosteronu (DHT). Przy zastosowaniu w dawce 1 mg/dobę u mężczyzn, można osiągnąć 70-proc. redukcję DHT w surowicy i w obrębie skóry owłosionej głowy. W badaniach klinicznych wykazano, że po 5 latach stosowania leczenia uzyskano wzrost liczby włosów u 65% pacjentów oraz zwolnienie lub zatrzymanie dalszej utraty owłosienia u 90% pacjentów<sup>[18]</sup>. Działania niepożądane są rzadkie, dotyczą mniej niż 2% pacjentów, należą do nich: zmniejszenie libido, trudność w osiągnięciu erekcji oraz zmniejszenie objętości nasienia. Mimo faktu, że są one odwracalne po odstawieniu leczenia u większości pacjentów<sup>[19]</sup>, FDA w kwietniu 2012 r. poprawiła opis leku w odniesieniu do opisanych przypadków kontynuacji zaburzeń erekcji, zaburzeń ejakulacji oraz obniżonego libido pomimo przerwania leczenia. Z uwagi na powyższe oraz na opisy przypadków wystąpienia

azoospermii u pacjentów z wywiadem obniżonej płodności przed rozpoczęciem stosowania finasterydu<sup>[20]</sup> należy uwzględnić je w wywiadzie podmiotowym. Stosowanie inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy może mieć także korzystne działanie w postaci zapobiegania wystąpienia nowotworu prostaty – w 7-letnim badaniu klinicznym wykazano redukcję ogólnego ryzyka wystąpienia raka prostaty o 24,8%.

Lek w formie doustnej jest rekomendowany u mężczyzn powyżej 18 r.ż. z łagodnym androgenowym łagodnym i średnio nasilonym. Ocena skuteczności leczenia powinna być przeprowadzona najwcześniej po 6 miesiącach leczenia. Należy poinformować pacjentów, że preparat ten obniża stężenie PSA (*prostate-specific antigen*) we krwi, które stosowane jest jako badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty. U mężczyzn powyżej 45 r.ż. zaleca się oznaczenie PSA i badanie urologiczne przed rozpoczęciem leczenia. Przy niezadowolającej odpowiedzi na leczenie można rozważyć dołączenie leczenia miejscowego minoksydylem.

U kobiet w okresie pomenopauzalnym finasteryd w dawce 1 mg/dobę jest nieskuteczny. Wymagane jest zastosowanie większych dawek<sup>[21]</sup> – w badaniach klinicznych wykazano skuteczność dawki 5 mg/dobę<sup>[22,23]</sup>. W przypadku podawania finasterydu u kobiet należy pamiętać, że jest to leczenie *off-label*, o czym powinno poinformować się pacjentkę i jest ono prowadzone na odpowiedzialność lekarza. U kobiet w wieku rozrodczym ma potencjalne działanie teratogenne (głównie feminizacja płodów męskich), z uwagi na co konieczne jest zastosowanie skutecznej antykoncepcji.

### Inne antyandrogeny

Jako inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy i blokery receptorów androgenowych można wybrać wiele preparatów antyandrogenowych, ta-

kich jak octan cyproteronu, spironolakton i flutamid, jednakże nie wykazano poprawy ani zahamowania progresji łysienia androgenowego przy zastosowaniu tych terapii<sup>[21]</sup>. W praktyce klinicznej lepsze wyniki uzyskuje się u pacjentek ze zwiększonym stężeniem androgenów. Jest to także leczenie *off-label* i należy pamiętać o równoległym stosowaniu skutecznej antykoncepcji.

Piśmiennictwo:

1. Blume-Peytavi U., Tosti A., Whiting D.A., Trüeb R.M.: Hair growth and disorders. Berlin- Heidelberg, Springer-Verlag, 2008.
2. Gan DC, Sinclair RD. prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. J Investig Dermatol Symp Proc. 2005;10:184-9.
3. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. Br Dermatol 2010;163:378-385.
4. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. Br J Dermatol. 2009;161:289-94.
5. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:246-253.
6. Brzezińska-Wcisło L, et al. Choroby włosów i skóry owłosionej. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań, 2015.
7. Chumlea WC, Rhodes T, Girman CJ I wsp. Family history and risk of hair loss. Dermatology 2004;209:33-39.
8. Kaufman KD. Androgens and alopecia. Mol Cell Endocrinol 2002;198:89-95.
9. Inui S, Itami S. Molecular basis of androgenic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla. J Dermatol Sci 2011;61:1-6.
10. Brzezińska-Wcisło L, Lis A, Kamińska G I wsp. Fizjologia i patologia wzrostu i utraty włosów na głowie u człowieka. Post Dermatol Alergol 2003;20:260-266.
11. DeVilhez RL. The therapeutic use of topical minoxidil. Dermatol Clin 1990;8:367-74.
12. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenic alopecia in men. J Am Acad Dermatol 2002;47:377-85.
13. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. J Invest Dermatol 1991;96:73S-4S.
14. Messenger AG, Rundegren J. minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br J Dermatol 2004;150:186-194.
15. Sato T, Tadokoro T, Sonoda T, et al. Minoxidil increases 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and 5 $\alpha$ -reductase activity of cultured human dermal papilla cells from balding scalp. J Derm Sci 1999;19:123-5.
16. Minoxidil. Gold Standard. 11 May 2015.
17. Rossi A, Cantisani C, Scarni M, Trucchia A, Fortuna MC, Calvieri S. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. Dermatol Ther July 1, 2011; 24 (4): 455-61.
18. Mark G. Lebwohl, MD, Warren R., Heymann MD, John Berth-Jones FRCP and Ian Coulson BSc, MB, FRCP. Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies Fourth Edition 2014, Elsevier Limited.
19. Arca E, Açıkgöz G, Taetan HB, Köse O, Kurumlu Z - Dermatology (Basel). An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenic alopecia. January 1, 2004; 209 (2): 117-25.
20. K.E. Liu, S. Binsaleh, K.C. Lo, K. Jarvi Propecia may induce spermatogenic failure. Fertility and Sterility, 2007-09-01, Volume 88, Pages S394-S394.
21. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenic alopecia in women and in men. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 Suppl 6:S1-s57.
22. Finasteride 5 mg/day Treatment of Patterned Hair Loss in Normo-androgenic Postmenopausal Women. Oliveira-Soares R, E Silva JM, Correia MP, André MC - Int J Trichology - January 1, 2013; 5 (1): 22-5.
23. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, Huh CH. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. J Eur Acad Dermatol Venereol - February 1, 2011; 25 (2): 211-4.