

Zastosowanie finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego męskiego

Finasteride in androgenetic alopecia in men

Hanna Walkowiak

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 3: 133–139

Streszczenie

Łysienie androgenowe typu męskiego występuje u większości mężczyzn po 40. roku życia i stanowi poważny problem psychologiczny. Istotą procesu jest miniaturyzacja mieszków włosowych skóry owłosionej głowy, powstająca w wyniku działania androgenów. Androgeny wywierają duży wpływ na włosy skóry gładkiej i owłosionej. Testosteron działa w tkankach docelowych po przekształceniu do dihydrotestosteronu. Znaczną rolę w etiopatogenezie odgrywa enzym – 5-alfa-reduktaza, uczestniczący w metabolizmie testosteronu. Rozpoznanie łysienia androgenowego typu męskiego opiera się na wywiadzie i obrazie klinicznym. Obraz kliniczny jest dość typowy i obejmuje utratę włosów w okolicy czołowo-ciemieniowej. W klasyfikacji stopnia nasilenia procesu chorobowego wykorzystuje się 8-stopniową skalę Hamiltona-Norwooda. Choć leczenie łysienia androgenowego typu męskiego nie zawsze jest skuteczne, ma duże znaczenie psychologiczne. Do leków hamujących łysienie androgenowe należy finasteryd. Najlepsze efekty lecznicze uzyskuje się, stosując 1 mg finasterydu/dobę przez 24 mies. Lek ten jest najczęściej dobrze tolerowany, a pojawienie się objawów ubocznych nie powoduje zazwyczaj konieczności przerwania leczenia.

Słowa kluczowe: łysienie androgenowe typu męskiego, 5-alfa-reduktaza, finasteryd.

Abstract

Androgenetic alopecia in men occurs in the majority of men over 40 years old and is becoming a significant psychological problem. Androgens have profound effects on scalp and body hair in the human scalp. Testosterone acts in tissues after conversion into dihydrotestosterone. Miniaturization of the scalp hair follicles due to the androgens' activity constitutes the process background. The alpha 5 reductase enzyme, a key mediator of male pattern loss participating in testosterone metabolism, plays a significant role in the disease aetiopathogenesis. Diagnosis of androgenetic alopecia was based on an interview and the clinical picture. The clinical picture is quite typical and consists of hair loss in the fronto-parietal area. The 8-step Hamilton-Norwood scale is used to evaluate the severity of the disease. The treatment of androgenetic alopecia is not always successful, but has psychological importance. Finasteride is one of the drugs inhibiting androgenetic alopecia in men. The best effects are seen when finasteride is administered at a dose of 1 mg/day for 24 months. The drug is usually well tolerated and if any adverse events occur, in most cases they are not a reason to interrupt the treatment.

Key words: androgenetic alopecia in men, alpha 5 reductase enzyme, finasteride.

Łysienie typu męskiego jest często spotykanym schorzeniem w praktyce lekarza dermatologa, obejmującym ok. 95% wszystkich przypadków łysienia. Dotyczy 25% mężczyzn w wieku 25 lat, 40% w wieku 40 lat i ponad 50% po 50. roku życia [1].

W badaniach przeprowadzonych przez Williamsona i wsp. udowodniono, że pogorszenie jakości życia w roz-

ległym androgenowym łysieniu u mężczyzn jest porównywalne z upośledzeniem komfortu życia w przebiegu tak ciężkich schorzeń, jak łuszczyca [2]. Dlatego bardzo ważne jest nawiązanie takiej współpracy pomiędzy lekarzem i pacjentem, która umożliwi pacjentowi zrozumienie istoty choroby, pozwoli na ocenę motywacji do leczenia oraz poznanie oczekiwań pacjenta co do czasu i skutków le-

Adres do korespondencji: lek. med. Hanna Walkowiak, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

czenia [3]. Łysienie stanowi poważny problem psychologiczny, gdyż uważane jest za objaw starzenia się i przyczynę mniejszej atrakcyjności. Szacuje się, że ok. 50% mężczyzn z łysieniem androgenowym ma problemy psychologiczne związane z utratą włosów [1].

Etiologia choroby związana jest najczęściej z:

- predyspozycją genetyczną,
- wiekiem,
- poziomem androgenów.

Łysienie androgenowe dziedziczy się autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją i penetracją genów lub ma charakter wielogenowy. Geny zlokalizowane są na chromosomach 2 i 5 [4–6]. Za dziedziczeniem wielogenowym może przemawiać wczesne występowanie łysienia androgenowego w pewnych rodzinach, wysoka zmienność obrazu klinicznego i wysoka liczebność zachorowań. Uważa się, że przedwczesne łysienie u mężczyzn dotyczy nosicieli genu autosomalnego, odpowiedzialnego za występowanie zespołu policystycznych jajników u kobiet [6, 7]. Prawdopodobieństwo łysienia androgenowego typu męskiego u danego mężczyzny zależy od liczby łysych krewnych I i II stopnia. Jeżeli tego typu łysienie występuje u matki lub siostry pacjenta, rokowanie jest gorsze [8]. U mężczyzn wykazujących predyspozycje genetyczne poziom androgenów może być prawidłowy i może nie wpływać na występowanie łysienia [5, 9]. Ponad połowa mężczyzn po 40. roku życia cierpi na różnego stopnia wylusienie, spowodowane pośrednim działaniem hormonów męskich [10]. W 1942 r. Hamilton zauważył, że łysienie androgenowe typu męskiego nigdy nie występowało u eunuchów. Pojawiało się ono jedynie w wyniku parenteralnego podania testosteronu [6, 7]. U mężczyzn z genetycznie uwarunkowanym niedoborem 5-alfa-reduktazy typu II łysienie androgenowe typu męskiego nie występuje [6, 11, 12].

Najważniejszym androgenem u mężczyzn jest testosteron, wytwarzany przez komórki Leydiga jądra. Odpowiada on za spermatogenezę, rozwój drugorzędowych cech płciowych oraz wzmacnia wzrost i czynność najądrzy, nasieniowodów, gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych i członka. Testosteron bierze udział we wzroście mięśni i kości w okresie dojrzewania [7]. Androgeny pobudzają wzrost włosów w niektórych okolicach ciała (broda, tułów), w innych zaś (głowa) powodują ich utratę [10]. Zjawisko to warunkuje odmienna wrażliwość i metabolizm testosteronu w poszczególnych okolicach ciała, co jest uwarunkowane pochodzeniem embriogenetycznym. Okolice czołowe i ciemieniowe pochodzą z grzebienia nerwowego i charakteryzują się wyższą aktywnością 5-alfa-reduktazy, natomiast okolica potyliczna wykształca się z mezodermy [11]. Wiąże się to prawdopodobnie z różnym sposobem metabolizowania testosteronu przez mieszki włosowe. Testosteron wywiera działanie w tkankach docelowych po przekształceniu do dwuhydrotestosteronu [10]. Dwuhydrotestosteron jest czynnym androgenem wewnątrzkomórkowym o działaniu silniejszym od testosteronu, większym powinowactwie do receptorów androgenowych, tworzącym z nimi bardziej stabilne kompleksy [7].

Do najważniejszych enzymów mających wpływ na metabolizm testosteronu należą 5-alfa-reduktaza oraz dehydrogenaza 3-beta-hydroksysteroidów. 5-alfa-reduktaza występuje we wszystkich narządach androgenozależnych – gruczołach łojowych, potowych, potowych apokrynowych i dużej części mieszków włosowych [10]. Przekształca ona testosteron do dwuhydrotestosteronu, który za pośrednictwem różnych receptorów i białek wiążących jest przenoszony do jądra, gdzie wpływa na wytwarzanie mRNA, co w efekcie powoduje zmniejszenie wzrostu włosa [13]. Receptory androgenowe należą do suprodziny jądrowych receptorów steroido-tarczycowych i działają jak czynniki transkrypcji, stymulując lub powodując represję ekspresji genu przez wiązanie się z odpowiednimi sekwencjami DNA jądrowego. Liczba receptorów androgenowych dla dwuhydrotestosteronu i testosteronu zależy od obszaru głowy i wieku osobniczego. Jest ich więcej w okolicy czołowej niż w okolicy potylicznej. Przemawia to również za udziałem androgenów w patogenezie łysienia androgenowego typu męskiego [7]. W mieszkach włosowych stwierdza się obecność dwóch typów (izoenzymów) 5-alfa-reduktazy – 5-alfa-reduktazy typu I i 5-alfa-reduktazy typu II, które odpowiadają za przemianę testosteronu do dwuhydrotestosteronu. Są one produktami dwóch różnych genów i różnią się sekwencją aminokwasów w 50%, co przedstawiono w tab. 1. [6, 7]. 5-alfa-reduktaza typu I odpowiada za metabolizowanie ok. 1/3 krążącego dwuhydrotestosteronu i dominuje w gruczołach łojowych większości okolic skóry, w tym także w obrębie owłosionej skóry głowy oraz w wątrobie. Izoenzym 5-alfa-reduktaza typu II występuje głównie w gruczole krokowym, pęcherzykach nasiennych, najądrzach, mieszkach włosowych i odpowiada za redukcję 2/3 krążącego dwuhydrotestosteronu [11]. W mieszkach włosowych 5-alfa-reduktaza typu I występuje wyłącznie w gruczołach łojowych, a 5-alfa-reduktaza typu II w zewnętrznej i wewnętrznej pochewce korzenia włosa i w ujściu mieszka włosowego [7].

W cyklu włosowym następujące po sobie kolejne fazy wzrostu (anagen), zaniku (katagen) i spoczynku (telogen) nie są synchroniczne [10]. W anagenie, trwającym kilka lat, obserwuje się wzmoczoną proliferację komórek we wszystkich strukturach włosa. Dochodzi do wytworzenia łodygi włosa i jej wydłużenia. Faza katagenu trwa kilka tygodni i w czasie jej trwania dochodzi do zminimalizowania metabolizmu w strukturach mieszka włosowego, włos ulega skróceniu i traci łączność z brodawką, co prowadzi do zaburzeń w odżywianiu włosa. W fazie telogenu, trwającej kilka miesięcy, w obrębie włosa ustają procesy metaboliczne i dochodzi do wypadania włosów. U zdrowej osoby 85% włosów jest w fazie anagenowej, ok. 15% w fazie telogenowej i 1% w fazie katagenowej [14]. Pod wpływem androgenów mieszki włosowe przechodzą metamorfozę regresywną. W każdym kolejnym cyklu faza telogenowa wydłuża się, a następująca po niej faza anagenowa skraca się, co przy kolejnych cyklach powoduje powolne zmniejszanie się mieszków włosowych [13]. Dochodzi do ich miniaturyzacji z towarzyszącym odczynem zapalnym. Rezultatem tych procesów jest owłosienie

meszkowe, które nie jest w pełni wykształcone zarówno pod względem grubości, długości, jak i zabarwienia. Średnia grubość włosa maleje z 0,08 mm do 0,04–0,06 mm, a wzrost włosa ulega znacznemu spowolnieniu [15]. Często widoczne w okolicy wyłysienia krótkie włosy meszkowe nazywa się złośliwie *włosami nadziei* [10]. W trichogramie widoczne są przede wszystkim włosy telogenowe oraz dużo postaci drobniejszych i słabiej pigmentowanych. Wykonanie trichogramu nie jest jednak konieczne do rozpoznania łysienia androgenowego u mężczyzn [13].

Kryteria umożliwiające postawienie rozpoznania łysienia androgenowego typu męskiego to [1]:

- wywiad,
 - charakterystyczny obraz kliniczny.
- Kryteria potwierdzające diagnozę:
- początek choroby po okresie dojrzewania,
 - charakterystyczna utrata włosów w postaci symetrycznego cofnięcia się linii skroniowo-czołowych lub wykazanie ściętych włosów w obrębie szczytu głowy,
 - obecność cieńszych i krótszych włosów,
 - predyspozycje genetyczne utraty i ściętych włosów.

Pierwsze objawy łysienia typu męskiego obserwuje się zwykle w 20.–30. roku życia. Łysienie to zaczyna się w kątach skroniowo-czołowych (typ kątowy) i postępuje wg dokładnie określonego wzoru. Do stopniowo nasilających się zmian dochodzi łysienie szczytu głowy (typ szczytowy). Utrata włosów następuje stopniowo, bez wyraźnego odgraniczenia obszaru łysiejącego. W stadiach zaawansowanych istnieje ostry

Tab. 1. Izoenzymy 5-alfa-reduktazy [7]

Charakterystyka	5-alfa-reduktaza typu I	5-alfa-reduktaza typu II
CDNA	259 aminokwasów	254 aminokwasowy
ciężar cząsteczkowy	29 kD	28 kD
pH – optimum działania in vitro	6,9	5,5
locus genu	5p15	2p23

podział pomiędzy pozostałymi włosami a gładką, łysą skórą pokrytą meszkiem. Skóra może sprawiać wrażenie ściętych, a gruczoły łojowe zostają zachowane, przy czym mogą występować w postaci żółtawych grudek lub nadal być czynne i wywoływać przetłuszczanie skóry głowy [13]. Wypadanie włosów poprzedzone jest często łojotokiem skóry głowy lub łupieżem tłustym [14]. Za nadmierne wydzielanie łoju odpowiadają androgeny, jednak liczba gruczołów łojowych ulega wyraźnemu zmniejszeniu w przebiegu łysienia [5]. Częstsze występowanie łysienia typu kąтового spowodowane jest prawdopodobnie większą gęstością receptorów androgenowych w mieszkach włosowych w okolicy skroniowej i ciemieniowej. Łysienie androgenowe mężczyzn nigdy nie dotyczy włosów okolicy skroniowej i potylicy poniżej jej wyniosłości [5, 16]. Klasyfikację stopnia wyłysienia wg Hamiltona oraz Braun-Falco i wsp. przedstawiono w tab. 2. i 3.

Tab. 2. Klasyfikacja stopnia nasilenia łysienia androgenowego u mężczyzn wg 8-stopniowej skali Hamiltona [21]

Stopień wyłysienia	Obraz kliniczny
I	całkowicie zachowane owłosienie głowy
II	niewielkie przerzedzenie włosów w kątach czołowych
III	widoczne przerzedzenie włosów w kątach czołowych
IV	głębokie zakola z utratą włosów w okolicy czołowej oraz ich przerzedzenie na szczycie głowy
V	znaczne wyłysienie w okolicy czołowej i w obrębie szczytu głowy
VI	częściowe zlewianie się ognisk wyłysienia okolicy czołowej i szczytu głowy
VII	wyraźne zlewianie się obu ognisk wyłysienia
VIII	całkowite zlanie się obu ognisk z towarzyszącym łysieniem bocznych części głowy

Tab. 3. Uproszczona klasyfikacja stopnia nasilenia łysienia androgenowego u mężczyzn wg Braun-Falco i wsp. [13]

Stadium wyłysienia	Obraz kliniczny
0.	włosy normalne
1.	łysienie w kątach czołowo-skroniowych
2.	łysienie w okolicy potylicznej (tonsure) i czołowej; mostek z włosów między tymi strefami
3.	zlewianie się przedniej i tylnej strefy wyłysienia
4.	rozłana utrata włosów, pozostałe włosy podkowiasto opasują głowę z boków i z tyłu

W ocenie histopatologicznej stwierdza się obniżoną liczbę mieszków włosowych, obniżoną liczbę włosów terminalnych, zwiększoną liczbę mieszków mieszkowych, zwiększoną liczbę pasm włóknistych (tzw. *stela* lub *follicular streamers*), będących być może całkowicie zwłóknionymi mieszkami, zachowane gruczoły łojowe, nacieki limfo-histiocytarne w 40% przypadków oraz ścieńczenie tkanki podskórnej. Występuje względny przyrost mieszków telogenowych, jednak o mniejszych wymiarach i umiejscowionych płytciej w skórze właściwej [1].

U chorych z łysieniem androgenowym zdarzają się przypadki występowania liszajopodobnej reakcji zapalnej wokół mieszków włosowych. W wyniku odpowiedzi układu odpornościowego, który rozpoznaje zmniejszone mieszki jako nieprawidłowe, dochodzi do ich niszczenia. Przypadki te określa się jako łysienie androgenowe z bliznowacieniem [1].

Choć leczenie łysienia androgenowego typu męskiego nie zawsze jest skuteczne, ma duże znaczenie psychiczne. Wymaga ono długiej terapii oraz systematyczności. Wczesne rozpoczęcie leczenia łysienia w chwili pojawienia się jego pierwszych objawów może o wiele lat opóźnić jego rozwój oraz zmniejszyć jego rozmiary [7]. W leczeniu łysienia androgenowego męskiego wykorzystuje się preparaty farmakologiczne stosowane ogólnie i miejscowo. Celem tej terapii jest zahamowanie wypadania włosów oraz stymulacja włosów terminalnych [1]. Z innych metod leczenia zastosowanie znalazły psychoterapia oraz postępowanie chirurgiczne. Nie można wpłynąć na wszystkie 3 czynniki etiologiczne łysienia androgenowego męskiego, jednak można zadziałać na jeden z nich, a mianowicie na syntezę androgenów [13]. W tym celu wykorzystuje się działanie antyandrogenne leku o nazwie finasteryd, który jest silnym, selektywnym inhibitorem 5-alfa-reduktazy typu II znajdującą się głównie w strukturach mieszka włosowego. Finasteryd hamuje konwersję testosteronu do dwuhydrotestosteronu, jednak nie blokuje wiązania testosteronu i dwuhydrotestosteronu z receptorami androgenowymi [17]. Biodostępność finasterydu wynosi 60–80%, stężenie maksymalne w osoczu osiąga po ok. 1–2 godz., czas połowicznego rozpadu to 6 godz., silnie wiąże się z białkami surowicy krwi, podlega oksydacji przez cytochrom P-450, a powsta-

jące metabolity są nieaktywne i nietoksyczne [17, 18]. Ani starszy wiek, ani schorzenia nerek nie wymagają dostosowywania dawki. Finasteryd w 90% wiąże się z białkami. W 40% wydalany jest z moczem, a w 60% z kałem [19].

Finasteryd obniża poziom dwuhydrotestosteronu w surowicy, sterczu i owłosionej skórze głowy. Wykazuje dobrą selektywność wobec mieszków włosowych. Hamuje wpływ androgenów na wypadanie włosów, a jednocześnie w minimalnym stopniu wpływa na poziom androgenów w surowicy krwi. Przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u mężczyzn w dawce 1 mg/dobę. Po ok. 3 mies. leczenia dochodzi do zmniejszenia łojotoku, po 4 mies. do zahamowania wypadania włosów, po 8–12 mies. pojawiają się pierwsze odrosty [10]. Podczas kolejnych 12 mies. stosowania liczba włosów pozostaje stała, a poprawia się ich jakość: średnica, grubość i pigmentacja [20, 21]. Efekty terapii utrzymują się w czasie stosowania leku. Badania wykazały, że maksymalny efekt można uzyskać, podając pacjentom 1 mg finasterydu przez 24 mies. Kolejne dawki zwykle podtrzymują uzyskane efekty lecznicze [10]. Finasteryd prowadzi do zwiększenia liczby włosów, ich gęstości i grubości. W obrębie mieszków włosowych wpływa na cykl włosowy poprzez hamowanie procesu apoptozy komórek mieszka włosowego, tj. keratynocytów, melanocytów i fibroblastów brodawki włosa, co prowadzi do inicjacji anagenu i wzrostu włosa [7]. Leczenie finasterydem powoduje zahamowanie dalszej utraty włosów u 70% i częściowy odrost włosów u 37% pacjentów. Skuteczność finasterydu jest dużo większa u mężczyzn z małym zaawansowanym łysieniem androgenowym (typy I–IV wg Hamiltona-Norwooda), niż u mężczyzn z bardziej zaawansowanym łysieniem. Przerwanie terapii powoduje często powrót do stanu wyjściowego [11].

Finasteryd działa selektywnie, nie wywołuje niepożądanego dodatkowego efektu androgenowego, antyandrogenowego, estrogenowego, antyestrogenowego i progestronowego [17]. Najczęściej spotykane objawy uboczne, to zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, zmniejszenie objętości ejakulatu, powiększenie sutków oraz zwiększenie owłosienia skóry gładkiej [1]. Ustępują one po zaprzestaniu leczenia. Lek ten jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a poja-

Tab. 4. Częstość występowania objawów ubocznych w grupie pacjentów otrzymujących finasteryd i w grupie pacjentów otrzymujących placebo w rocznej obserwacji wg Kaufmana i wsp. [20]

Objawy uboczne	Pacjenci otrzymujący finasteryd (n=779), liczba pacjentów (%)	Pacjenci otrzymujący placebo (n=774), liczba pacjentów (%)
zwiększona częstotliwość oddawania moczu	0	0
zmniejszone libido	15 (1,9%)	10 (1,3%)
zaburzenia erekcji	11 (1,4%)	7 (0,9%)
zmniejszenie objętości ejakulatu	8 (1,0%)	3 (0,4%)
powiększenie sutków	4 (0,4%)	4 (0,4%)
zwiększenie owłosienia skóry gładkiej	7 (0,9%)	7 (0,9%)

wienie się objawów ubocznych nie powoduje zwykle konieczności przerwania leczenia [22]. Częstotliwość występowania objawów ubocznych przedstawiono w tab. 4.

Przeciwwskazaniami do stosowania finasterydu u mężczyzn są uszkodzenia wątroby oraz nadwrażliwość na składniki preparatu. U mężczyzn powyżej 60. roku życia lek może być nieskuteczny ze względu na zmniejszoną aktywność 5-alfa-reduktazy typu II w mieszkach włosowych [23]. Zaobserwowano, że u mężczyzn w wieku 18–41 lat leczonych finasterydem po 12 mies. terapii poziom PSA w surowicy obniża się o 0,7–0,5 ng/ml w porównaniu z poziomem podstawowym [20]. U starszych mężczyzn z łagodną hiperplazją gruczołu krokowego wartości swoistego antygenu sterczowego PSA obniżają się w trakcie kuracji o ok. 50%. Dlatego u mężczyzn powyżej 41. roku życia, bez łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, a przyjmujących finasteryd, uzyskaną wartość PSA w surowicy należy traktować jako 2-krotnie wyższą [24].

Finasteryd w dawce 1 mg dziennie stosowany u mężczyzn do 41. roku życia z łagodnym lub umiarkowanym łysieniem androgenowym zapobiega dalszej utracie włosów oraz powoduje ich wzrost, przez co korzystnie wpływa na wygląd. Utrzymanie tego efektu wymaga jednak kontynuacji leczenia, a pacjenci powinni być świadomi możliwości wystąpienia działań ubocznych w trakcie przyjmowania leku [25]. Finasteryd powinien być przyjmowany tak długo, jak długo obserwuje się efekt jego działania [7].

Lekiem nowej generacji z grupy inhibitorów 5-alfa-reduktazy jest dutasteryd. Hamuje on zarówno typ I, jak i typ II 5-alfa-reduktazy [11, 12]. Dzięki temu ma on większą siłę działania w porównaniu z finasterydem. Dutasteryd był początkowo badany w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, gdzie porównywano go z finasterydem. Wykazano, że w dawce 0,5 mg/dobę obniża on poziom dwuhydrop testosteronu w surowicy o 91%, a w skórze o 54% w porównaniu z finasterydem w dawce 5 mg, w przypadku którego zmiany te wynoszą odpowiednio 71 i 38%. Dutasteryd wykazuje 3-krotnie większą siłę działania na receptory typu II 5-alfa-reduktazy i ponad 100-krotnie większą na izoenzym II [12]. Na siłę jego działania wpływa także liczba receptorów typu I w mieszkach włosowych. Okres półtrwania dutasterydu wynosi 4 tyg., w porównaniu do 6–8 godz. w przypadku finasterydu. Dutasteryd jest wykrywalny w surowicy nawet po 4–6 mies. od czasu zakończenia leczenia, dlatego też osoby leczone dutasterydem nie powinny być dawcami krwi przed upływem 6 mies. od zakończenia leczenia [12]. Badanie Olse na wykazało lepszy efekt stosowania dutasterydu w dawce 2,5 mg w porównaniu z finasterydem w dawce 5 mg u mężczyzn z łysieniem androgenowym typu męskiego. W grupie 416 mężczyzn z objawami łysienia androgenowego męskiego porównywano działanie dutasterydu w dawkach 0,05, 0,1, 0,5 i 2,5 mg, finasterydu w dawce 5 mg i *placebo* w okresie 24 tyg. Wyniki oceniano na podstawie wzrostu włosów skóry owłosionej głowy, poziomu androgenów (testosteronu i dwuhydrop testosteronu) w su-

rowicy i skórze owłosionej głowy, oceny panelu ekspertów oraz oceny badaczy po 12 i 24 tyg. Do badania zostali zakwalifikowani mężczyźni w wieku 21–45 lat z łagodnym i umiarkowanym łysieniem androgenowym typu męskiego, którzy nigdy nie byli leczeni finasterydem oraz w przeciągu ostatnich 6 mies. przed badaniem nie byli leczeni z powodu łysienia androgenowego typu męskiego. Po 12 i 24 tyg. liczba włosów wyraźnie zwiększyła się w grupach pacjentów przyjmujących dutasteryd i finasteryd w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*. Wzrost liczby włosów w grupie otrzymującej dutasteryd w dawce 2,5 mg był większy i następował szybciej niż w grupie otrzymującej finasteryd. Wykazano, że zarówno typ I, jak i typ II 5-alfa-reduktazy może być istotny w patogenezie i leczeniu łysienia androgenowego męskiego. Wynik tego badania w przypadku finasterydu jest podobny do uzyskanego przez Kaufmana i wsp. przy 12-miesięcznym leczeniu w dawce 5 mg oraz Kaufmana w 52-tygodniowym badaniu przy dawkach 1 i 5 mg [12].

Do preparatów stosowanych miejscowo należy minoksydyl. Jest to lek z grupy blokerów kanałów wapniowych, który powoduje rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych i w postaci miejscowej zwiększa ukrwienie mieszków włosowych. Wydłuża on fazę wzrostu, zwiększa wymiar mieszków oraz poprzez zmniejszenie poziomu wewnątrzkomórkowego wapnia hamuje aktywność czynnika wzrostu naskórka (EGF). Minoksydyl wpływa na zmianę procesów biochemicznych keratynocyta mieszka, pełni rolę silnego stymulatora mitotycznego keratynocytów mieszka w fazie wzrostu oraz zwiększa ekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację i różnicowanie komórek mieszka włosowego. Wpływa on również na wbudowywanie aminokwasów, takich jak cysteina i glicyna do komórek mieszka włosowego, hamuje proliferację fibroblastów i syntezę DNA, hamuje aktywność hydroksylazy lizolowej niezbędnej do syntezy kolagenu. Dzięki temu hamuje procesy włóknienia w obrębie mieszków włosowych i skóry właściwej [7]. Dwu lub 5% roztwór minoksydylu stosowany 2 razy dziennie powstrzymuje wypadanie włosów, jednak po przerwaniu kuracji włosy ponownie zaczynają wypadać. Pierwsze efekty leczenia obserwuje się po 2 mies. regularnego stosowania. Skuteczność leczenia oceniana na podstawie gęstości włosów przed i po leczeniu wynosi ok. 30% (wyniki dobre), a różny stopień odrostu obserwowano u 60–90% badanych. Wyniki leczenia zależą od typu łysienia i są lepsze u osób z łysieniem szczytowym o średnicy poniżej 10 cm, a także od czasu trwania objawów (wywiad chorobowy poniżej 5 lat). Najlepszy efekt leczniczy pojawia się po 12 mies. terapii [15]. Powikłaniami podczas stosowania minoksydylu jest najczęściej świąd skóry, pieczenie, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych i hipertrichoza w obrębie twarzy [7].

U mężczyzn zalecany jest 5% minoksydyl, cechujący się większą skutecznością niż 2%, a mianowicie przy stosowaniu 5% minoksydylu u ponad 50% pacjentów stwier-

dzono poprawę po 8 tyg. leczenia [26]. Efekt leczniczy wymaga dodanie retinoidów miejscowych [13].

Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że korzystny efekt leczniczy można uzyskać, stosując jednocześnie terapię finasterydem 1 mg/dobę oraz 5% minoksydylem 2 razy dziennie zewnętrznie. Faktu tego nie potwierdzono jednak u ludzi. Istnieją doniesienia świadczące o tym, że u pacjentów leczonych równocześnie tymi dwoma preparatami przez 2 lata, po zaprzestaniu stosowania minoksydylu doszło do pogorszenia stanu klinicznego, pomimo kontynuacji leczenia finasterydem. Ostra telogenowa utrata włosów rozpoczęła się u nich ok. 3 mies. po zaprzestaniu stosowania minoksydylu. Przyczyny można się dopatrywać w odmiennych mechanizmach działania tych preparatów na mieszki włosowe [27]. Przy zamianie jednego z tych leków na drugi wskazane jest stosowanie obu z nich jednocześnie przez 3 mies., celem uniknięcia wypadania włosów [28].

Istotne znaczenie w leczeniu łysienia androgenowego typu męskiego ma także dieta, a szczególnie zapewnienie odpowiedniej podaży białka oraz unikanie stosowania leków, które mogą negatywnie wpływać na wzrost włosów (retinoidy, antykoagulanty) [6].

Dostępny jest także zmodyfikowany minoksydyl w postaci trójtlenku 2,4-dwuaminopirydyny, który również stosuje się w leczeniu miejscowym we wstępnych okresach łysienia androgenowego u mężczyzn. Jego zaletą jest brak wpływu na układ krążenia. Przeciwdziała on procesom włóknienia okołomieszkowego, skraca fazę telogenu, wydłuża fazę anagenu, dzięki czemu hamuje wypadanie włosów i przedłuża cykl wzrostu włosów [1, 7].

Mężczyźni z łysieniem androgenowym często wymagają pomocy psychologicznej, niekiedy okazuje się ona potrzebna w całym procesie leczenia. Pacjent zgłaszający się do lekarza z powodu łysienia androgenowego jest trudnym pacjentem, ale wytłumaczenie istoty procesu chorobowego z odwołaniem się do wywiadu rodzinnego niekiedy odnosi skutek [15].

Inną metodą leczenia łysienia androgenowego męskiego jest leczenie chirurgiczne. Jego istotą jest przeszczepianie włosów z miejsc niewrażliwych na androgeny. Leczenie to jest długotrwałe, żmudne i wymaga cierpliwości ze strony pacjenta [8]. W tej metodzie leczenia wykorzystuje się tzw. dominację dawcy. Oznacza to, że włosy przeszczepione z okolic tylnobocznych nie wypadną, nawet gdy zostaną przeszczepione w okolice, które uległy wyłysieniu [11]. Łyse okolice pokrywa się przeszczepami drobnych kępek skóry zawierającymi mieszki włosowe. Pobierane są one z obwodowych miejsc głowy, w których włosy są zachowane. Najbardziej zgodny z oczekiwaniami pacjenta oraz z prognozowanym dalszym rozwojem łysiny efekt można osiągnąć, stosując mini- i mikrotransplantaty. Minitransplantat ma średnio 1–2 mm i zawiera 2–3 włosy, a mikrotransplantat ma 0,7–0,9 mm i zawiera 1–2 włosy. Przeciwwskazaniami do tego rodzaju leczenia są przesadne oczekiwania pacjenta, kompen-

sacja problemów psychicznych, aktywne choroby skóry, predyspozycja do keloidów i niekorzystny stosunek obszaru dawcy do wielkości łysiny [8]. Przeszczepianie włosów daje dobry efekt kosmetyczny u osób z łysieniem o małym lub średnim nasileniu.

Podsumowując, w łysieniu androgenowym u mężczyzn jedynym zarejestrowanym lekiem działającym przyczynowo jest finasteryd. W celu utrzymania efektu leczniczego wymaga on jednak stosowania ciągłego. Łącznie z nim można stosować miejscowo minoksydyl oraz w przypadku współistniejącego łojotoku włączyć leczenie przeciwłojotokowe i przeciwbakteryjne [1].

Piśmiennictwo

1. Broniarczyk-Dyła G, Wawrzycka A. Łysienie androgenowe u mężczyzn. *Lekarz Rodzinny* 2003; 6: 20-23.
2. Williamson D, Gonzales M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 15: 137-139.
3. Kaszuba A, Sulik M, Halbina A. Łysienie androgenowe – etiopatogeneza, obraz kliniczny oraz wybrane metody leczenia. *Ordynator Leków* 2002; 2: 33-37.
4. Sawaya ME. Purification of androgen receptors in human sebocytes and hair. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 925-965.
5. Dawber RP, Eling FJ, Wojnarowska FT. Disorders of hair. W: *Textbook of Dermatology*. 5th. Champion RH, Burton JL, Eling FJ (eds.). Blackwell Scientific Publications. Oxford 1992; 4: 2533.
6. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 301-11.
7. Placek W, Kallas D, Czaplewski A, Kałużna L. Łysienie androgenowe u mężczyzn. *Świat Med Farm* 2004; 5: 40, 42-47.
8. Wcisło-Dziadecka D, Brzezińska-Wcisło L, Lis-Święty A, Stankiewicz-Habrat P. Co nowego w etiopatogenezie i leczeniu łysienia androgenowego? *Lekarz* 2005; 11: 17-24.
9. Sasson M, Shupack JL, Stiller MJ. Status of medical treatment for androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 1993; 32: 701-6.
10. Langner A, Ambroziak M. Łysienie androgenowe u mężczyzn – czy warto leczyć? *Przew Lek* 2002; 4: 46-50.
11. Maj M, Rakowska A, Górska B, Rudnicka L. Choroby włosów. Część II. Łysienie androgenowe. *Essen Med* 2005; 7: 31-34.
12. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al. The importance of dual 5alpha reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1014-23.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp. Choroby włosów. W: *Dermatologia*. Tom II. Gliński W, Wolska H (red.). Czelej, Lublin 2004; 1056-7.
14. Barancewicz-Łosek M. Łysienie typu męskiego. *Świat Med Farm* 2005/2006; 10/11: 44-47.
15. Stąpór W. Łysienie androgenowe – etiopatogeneza, obraz kliniczny i próby leczenia. *Medipress Dermatologia* 1997; 2: 2-5.
16. Wąsik F, Baran E, Szepietowski J. Choroby włosów. *Zarys dermatologii klinicznej*. Volumed, Wrocław 1995; 397.
17. Steiner JF. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 16-27.
18. Gormley GJ. Finasteride: a clinical review. *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 319-24.

19. Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5 α -reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology* 1996; 193: 177-84.
20. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 578-89.
21. Leyden J, Dunlap F, Miller B, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 930-7.
22. Broniarczyk-Dyła G, Prusińska-Bratoś M, Dubla-Berner M i wsp. Wyniki 12-miesięcznego leczenia finasterydem mężczyzn z łysieniem androgenowym: wieloośrodkowe badanie polskie. *Przegl Dermatol* 2002; 89: 377-80.
23. Kozłowska U, Kozłowska A. Obraz kliniczny i metody leczenia najczęstszych postaci łysienia. *Przegl Dermatol* 2001; 4: 311-20.
24. Wojsznis W, Bała A, Bała-Wojsznis A. Finasteryd – nowy lek stosowany w leczeniu łysienia androgenowego u mężczyzn. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2002; 13: 31-7.
25. Omulecki A, Zalewska A. Finasteryd w leczeniu łysienia androgenowego mężczyzn. *Przegl Dermatol* 2000; 2: 165-8.
26. Rudnicka L. Łysienie androgenowe. *Prob Lek* 2000; 39: 180-4.
27. Tosti A, Iorizzo M, Vincenzi C. Finasteride treatment may not prevent telogen effluvium after minoxidil withdrawal. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1221-2.
28. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53: 708-28.