

Системная терапия больных андрогенетической алопецией

И.Н. Кондрахина, А.Н. Мареева

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлены данные литературы по эффективности применения системной терапии в лечении андрогенной алопеции у женщин и мужчин.

Ключевые слова: **андрогенная алопеция, терапия алопеции.**

Контактная информация: nastasya_66@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (1): 41—45.

Systemic therapy of androgenic alopecia

I.N. Kondrakhina, A.N. Mareeva

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article describes the literature sources related to the efficacy of systemic therapy of androgenic alopecia in female and male.

Key words: **androgenic alopecia, therapy of androgenic alopecia.**

Corresponding author: nastasya_66@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 1: 41—45.

■ Андрогенетическая алопеция относится к наиболее распространенному заболеванию волос у мужчин и женщин, в основе которого лежит генетически обусловленная чувствительность волосяных фолликулов к андрогенам [1]. Клинически заболевание характеризуется поредением, истончением волос, в большей степени теменной и макушечной областей. Андрогенное выпадение волос может являться следствием повышенной продукции андрогенов организмом при таких эндокринных заболеваниях, как синдром поликистозных яичников, гипертекоз яичников, андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром), болезнь и синдром Иценко — Кушинга, инсулинорезистентность, гиперпролактинемия [1]. Прием препаратов, обладающих андрогенподобным свойством, повышенная чувствительность андрогенных рецепторов в тканях к действию гормонов, периферическое нарушение обмена андрогенов в волосяном фолликуле также способствуют формированию облысения.

Единственным лекарственным препаратом с доказанной эффективностью для стимуляции роста волос путем наружного нанесения является миноксидил, применяемый в виде раствора 2 и 5% [1].

В системной терапии андрогенетической алопеции используются антиандрогенные препараты, однако единого мнения о возможностях и показаниях к их назначению у пациентов с андрогензависимым выпадением волос до настоящего времени не существует. В связи с этим представляется актуальной оценка существующих данных об эффективности применения тех или иных антиандрогенных препаратов в системной терапии андрогенетической алопеции.

За последние десятилетия накоплен достаточно большой опыт применения различных антиандрогенных препаратов в лечении андрогенетической алопеции как у женщин, так и у мужчин. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, касающиеся эффективности, механизмов действия, наиболее частых побочных эффектов применяемых средств.

Механизмы действия

В основе лечебного действия препаратов лежат эффекты, снижающие синтез андрогенов в яичниках или надпочечниках, тормозящие путь образования из тестостерона его активного метаболита дигидротестостерона путем ингибирования фермента 5α -редуктаза, а также конкурентное связывание с андрогенными рецепторами.

К средствам с андрогензависимым механизмом действия, которые наиболее часто упоминаются в источниках литературы, относятся такие препараты, как комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием спиронолактон, флутамид, финастерид, дутастерид. Однако их применение может

ограничиваться утвержденными показаниями к использованию, физиологическим состоянием (например, беременность, период лактации), сопутствующей патологией и возможными побочными эффектами.

Системная терапия андрогенетической алопеции у женщин

Эффективным средством лечения андрогенетической алопеции у женщин является ципротерона ацетат — производное гидроксипрогестерона, мощный блокатор гонадотропных гормонов, за счет чего уменьшается биосинтез андрогенов в яичниках [2]. Также он обладает конкурентным ингибированием связывания дигидротестостерона с его цитозольными рецепторами в периферических клетках. Ципротерона ацетат выпускается в трех дозировках: по 2, 10 и 50 мг. Женщинам репродуктивного возраста назначается в комбинации с циклической терапией эстрогеном.

Наиболее зарекомендовавшим себя является препарат, содержащий 2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола [3]. Для коррекции проявлений гиперандрогенных состояний применяется также препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста. Продолжительность лечения данными препаратами андрогенетической алопеции зависит от степени тяжести заболевания и составляет около 9—12 мес. В ряде исследований показано, что эффективность препарата в лечении андрогенетической алопеции выражена у пациенток с выявленной гиперандрогемией, при ее отсутствии наружная терапия 2% раствором миноксидила является более предпочтительной [3]. В исследовании L. Brzezinska-Wcislo (2003) применение 2 мг ципротерона ацетата в комбинации с 0,035 мг этинилэстрадиола у 25 женщин в возрасте от 31 года до 35 лет с андрогенетической алопецией в течение 6—9 мес. снизило интенсивность выпадения волос, истончение и выраженность себореи [4]. Однако по данным A. Lucky (2004), несмотря на снижение выпадения волос, далеко не во всех случаях удается достичь стимуляции роста новых волос при монотерапии 2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола [5].

Данные отечественных авторов подтверждают эффективность комбинированных оральных контрацептивов, содержащих ципротерона ацетат и диеногест, в терапии заболевания [5, 6]. Длительность применения указанных препаратов для получения клинически значимого результата должна составлять не менее 12 мес.

Использование препарата, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола [7] и 2 мг ципротерона ацетата, приводило к снижению выраженности гирсутизма, нормализации уровня стероидных гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне [6].

При сравнительной оценке этих двух препаратов 2 мг ципротерона ацетат в комбинации с 35 мкг эти-

нилэстрадиола оказывал несколько более высокое антиандрогенное действие (эффективнее снижал уровень андростерона и дегидроэпиандростерона в моче) по сравнению с препаратом, содержащим диеногест в комбинации с этинилэстрадиолом, однако достоверно значимых различий терапевтической эффективности в коррекции гиперандрогении при андрогенетической алопеции выявлено не было [5].

В зарубежной литературе имеются публикации об эффективности использования в лечении андрогенетической алопеции спиронолактона [8]. Препарат достаточно успешно применяется в лечении андрогенетической алопеции у женщин на протяжении последних 20 лет, но не используется у мужчин в связи с риском феминизации [9].

Спиронолактон является антагонистом альдостерона и конкурентно блокирует андрогеновые рецепторы, а также частично ингибирует продукцию андрогенов в яичниках и активность 5α -редуктазы. Помимо этого, препарат снижает уровень зависимых от P-450 ферментов 17β -гидроксилазы и десмолазы, которые необходимы для синтеза андрогенов. R. Sinclair и соавт. (2005) сопоставили эффективность спиронолактона 200 мг/сут с ципротерона ацетатом 50—100 мг/сут в терапии андрогенетической алопеции и не выявили существенных различий [8]. Побочные действия, возникающие во время применения, ограничивают использование препарата и связаны чаще всего с его действием как антагониста альдостерона, включают гипотензию, уртикарии, электролитный дисбаланс, нерегулярный менструальный цикл, нарушения гематологических параметров и др. Во время лечения рекомендуется регулярно контролировать показатели электролитного обмена, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Существуют данные об успешном применении в терапии андрогенетической алопеции флутамида (4'-нитро-3'-трифторметил-изобутиранилида) — нестероидного антиандрогенного средства, механизм действия которого осуществляется через антагонизм с андрогеновыми рецепторами [8, 10, 11]. Флутамид конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами, препятствует проявлению биологических эффектов мужских половых гормонов в андрогенчувствительных органах. Взаимодействуя с рецепторами андрогенов в гипоталамусе и гипофизе, прерывает отрицательную обратную связь между клетками чувствительных к андрогенам тканей и гипоталамо-гипофизарной системой. Обладает способностью препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне. Препарат не имеет эстрогенной, антиэстрогенной, гестагенной и антигестагенной активности.

E. Carmina и R. Lobo (2003) в рандомизированном исследовании выявили его большую эффективность в дозировке 250 мг/сут по сравнению с финастеридом

и ципротерона ацетатом после 1 года лечения андрогенетической алопеции у женщин [10].

Исследование, проведенное R. Sinclair и соавт., показало снижение интенсивности выпадения волос, а также эффективность в терапии акне, себореи у пациенток, принимавших флутамид, в сравнении с женщинами, использовавшими в лечении спиронолактон [8]. Основным негативным действием флутамида на организм во время приема считается его гепатотоксичность.

R. Paradisi и соавт. были опубликованы данные об эффективности использования флутамида в дозировках 250, 125, и 62,5 мг/сут в течение 4 лет у пациенток с андрогенетической алопецией. В исследование были включены 33 пациентки, принимавшие флутамид, и 68 женщин, получавших флутамид в комбинации с оральными контрацептивами. У всех женщин отмечалось достоверное снижение степени выраженности облысения на фоне терапии после первых 12 мес. лечения [11].

В исследовании K. Ong и соавт. было выявлено более выраженное антиандрогенное действие флутамида у пациенток с меньшим количеством (менее 22) CAG — повторов в гене андрогенового рецептора, что может подтверждать действие флутамида в качестве блокатора рецепторов к андрогенам [12].

О возможности использования в лечении андрогенетической алопеции у женщин финастерида в литературе имеются лишь единичные сообщения. Финастерид является специфическим ингибитором 5α -редуктазы 2-го типа и препятствует переходу тестостерона в дигидротестостерон [13].

V. Price и соавт. не выявили эффективности финастерида в дозировке 1 мг/сут в лечении андрогенетической алопеции у женщин постменопаузального возраста после 1 года применения [14]. В то же время в работах на малочисленных группах пациенток был описан положительный эффект препарата в дозировке от 1 до 5 мг/сут у женщин постменопаузального возраста с наличием гиперандрогении и без нее [15—17].

В исследовании более многочисленной группы больных (40 пациенток) постменопаузального возраста с проявлениями облысения в андрогензависимых областях получены положительные результаты эффективности финастерида 5 мг/сут в течение 6-месячного курса терапии [18].

В 2014 г. опубликованы результаты 3-летнего исследования клинической эффективности использования финастерида 1,25 мг и дутастерида 0,15 мг в терапии андрогенетической алопеции у женщин репродуктивного и постменопаузального возраста. Утолщение волоса отмечено у 49 (81,7%) женщин в группе, принимавшей финастерид, и у 50 (83,3%) женщин на фоне приема дутастерида ($p < 0,05$). Увеличение густоты волос, по данным макросъемки, зафиксировано у 124 (68,9%) в группе финастерида и у 118 (65,6%) в группе

дутастерида. В то же время на фоне приема дутастерида отмечалась большая результативность в восстановлении роста волос в теменной и макушечной областях у женщин в возрасте моложе 50 лет [19].

Сравнительные данные об эффективности антиандрогенных препаратов в лечении андрогенетической алопеции у женщин носят разноречивый характер, не определяя выраженных преимуществ какого-либо из них [10, 20]. Некоторые исследователи предполагают зависимость эффективности антиандрогенных препаратов в лечении от показателей андрогенного статуса пациентки [15—17].

Системная терапия андрогенетической алопеции у мужчин

В терапии андрогенетической алопеции у мужчин наибольший опыт применения отмечен у финастерид, ингибитора 5 α -редуктазы 2-го типа, который снижает образование дигидротестостерона из тестостерона [21]. Использование финастерид в дозировке 1 мг/сут в лечении андрогенетической алопеции позволяет предотвратить дальнейшее выпадение волос и увеличить густоту волос у мужчин до 5-й стадии облысения по классификации Норвуда — Гамильтона [22, 23].

В клинических исследованиях мужчины в возрасте от 18 лет до 41 года в течение 2 лет принимали финастерид 1 мг/сут со следующими результатами: через 1 год приема препарата у 48% пациентов отмечалось восстановление роста волос (умеренное у 30%, среднее у 16% и выраженное у 2%), в 51% случаев выпадение волос стабилизировалось и только у 1% больных сохранялось активным. Через 2 года лечения у 66% мужчин густота волос увеличилась, у 33% снизилась выпадение волос до нормальных значений, у 1% больных облысение продолжилось [22, 23].

К побочным действиям препарата относятся: импотенция, снижение либидо, уменьшение объема эякулята, гинекомастия. В то же время возникновение указанных побочных эффектов является достаточно редким явлением.

Не так давно были получены данные о большей эффективности дутастерида, ингибитора 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов по сравнению с финастеридом и плацебо в лечении андрогенетической алопеции у мужчин [24, 25].

В исследование, проводимое в течение 24 нед., были включены 917 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет с андрогенным выпадением волос, рандомизированных в группы, принимавших дутастерид в дозировке 0,02, 0,1 и 0,5 мг/сут, финастерид 1 мг/сут и плацебо. Наилучшая динамика показателей роста волос по окончании терапии наблюдалась у пациентов группы дутастерида 0,5 мг/сут [26].

По мнению J. Jung и соавт., дутастерид может являться альтернативным препаратом выбора у пациентов с андрогенетической алопецией, не отвечающих на лечение финастеридом при его непрерывном использовании в течение 6 мес. [27].

Заключение

Несмотря на проводимые исследования, до настоящего времени большинство вышеуказанных антиандрогенных препаратов ограничены к применению как в Российской Федерации, так и в других странах. В этой связи особую актуальность приобретает утверждение показаний к системной терапии у пациентов с андрогенетической алопецией, исследование эффективности уже имеющихся средств для топического нанесения и инъекционных форм, разработка новых методов терапии заболевания. ■

Литература

1. Tosti A., Piraccini B., Sisti A. et al. Hair loss in women. *Minerva Ginecol* 2009; 61: 445—452.
2. Kelekci K.H., Kelekci S. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog Treat.* 2012 Jun; 23 (3): 177—83.
3. Vexiau P., Chaspoux C., Boudou P. et al. Effects of minoxidil 2% vs cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: A controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 146: 992—999, 2002.
4. Brzezinska-Wcislo L. Assessment of efficacy of Diane-35 in androgenetic feminine alopecia. *Wiad Lek*, 2003. 56: 202—5.
5. Lucky A.W., Piacquadro D.J., Ditre C.M. et al. A randomized, placebocontrolled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50: 541—53.
6. Алейникова Н.Л., Мазитова Л.П., Чернуха Г.Е. Сравнительная эффективность антиандрогенных препаратов в лечении андрогенетической алопеции женщин репродуктивного возраста. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология* 2004; 6: 38—40.
7. Мареева А.Н. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с андрогенетической алопецией с учетом уровня стероидных гормонов и молекулярно-генетических факторов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 2013.
8. Sinclair R., Wewerinke M., Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*, 2005, 152: 466—73.
9. Rathnayake D., Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin.* 2010 Jul; 28 (3): 611—8.
10. Carmina E., Lobo N. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril* 2003, 79: 91—5.
11. Paradisi R., Porcu E., Fabbri R. et al. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother.* 2011 Apr; 45 (4): 469—75.
12. Ong K., F. de Zegher, López-Bermejo A. et al. Flutamide—metformin for post-menarcheal girls with preclinical ovarian androgen excess: evidence for differential response by androgen receptor genotype. *European Journal of Endocrinology*, 2007: Vol 157, Issue 5: 661—668.

13. Kaufman K.D., Olsen E.A., Whiting D. et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39: 578—89.
14. Price V.H., Roberts J.L., Hordinsky M. et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 768—76.
15. Shum K.W., Cullen D.R., Messenger A.G. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 733—9.
16. Thai K.E., Sinclair R.D. Finasteride for female androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2002; 147: 812—13.
17. Trüeb R.M. Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women. *Dermatology* 2004, 209: 202—7.
18. Oliveira-Soares R., Maia e Silva J., Peres Correia M. Finasteride 5 mg/day treatment of Patterned Hair Loss in Normo-androgenetic Postmenopausal Women. *Int J Trichology*. 2013 Jan-Mar; 5 (1): 22—25.
19. Boersma I.H., Oranje A.P., Grimalt R. et al. The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Nov-Dec; 80 (6): 521—5.
20. Vexiau P., Chaspoux C., Boudou P. et al. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res*. 2000 Dec; 292 (12): 598—604.
21. Shapiro J., Kaufman K.D. Use of finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *J Invest Derm Symp Proc* 2003; 8: 20—23.
22. Kaufman K.D., Girman C.J., Round E.M. et al. Progression of hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss): long-term (5-year) controlled observational data in placebo-treated patients. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 407—411.
23. Kaufman K.D., Rotonda J., Shah A.K. et al. Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). *Eur J Dermatol* 2008; 18: 400—406.
24. Olsen E.A., Hordinsky M., Whiting D. et al. Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1014—1023.
25. Eun H.C., Kwon O.S., Yeon J.H. et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug; 63 (2): 252—8.
26. Gubelin Harcha W., Barboza Martínez J., Tsai T.F. et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar; 70 (3): 489—498.
27. Jung J.Y., Yeon J.H., Choi J.W. et al. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int J Dermatol*. 2014 Nov; 53 (11): 1351—7.

об авторах: ▶

И.Н. Кондрахина — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим центром ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва
 А.Н. Мареева — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье