

МИНОКСИДИЛ

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТРИХОЛОГА

Лечение алопеций представляет по-прежнему трудную задачу. Миноксидил является производным пиримидина, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающего вазодилатирующим эффектом. Миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосяном фолликуле и запускают фазу анагена. Выраженная эффективность наружных форм миноксидила отмечается преимущественно при андрогенной алопеции (АГА) и в меньшей степени при гнездной алопеции (ГА). Наилучшее восстановление волос отмечается при ранних стадиях алопеции, при этом первоначальный результат наступает через 4–6 месяцев, а стабилизация роста волос – через 12 месяцев и сохраняется при регулярном использовании миноксидила. Уровень фермента сульфотрансферазы в волосяных фолликулах позволяет спрогнозировать результаты наружной терапии миноксидилом. Наружное применение миноксидила не вызывает развития системных побочных эффектов, а нежелательные явления в виде кожных реакций, раздражения и сухости кратковременны и встречаются редко. В статье приводятся также данные собственного клинического опыта применения миноксидила для лечения алопеций.

Ключевые слова: миноксидил, алопеция, андрогенная алопеция, гнездная алопеция, сульфотрансфераза.

O.Yu. OLISOVA, MD, Prof, I.P. GOSTROVERKHOVA, PhD in medicine
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

MINOXIDIL IN TRICHOLOGICAL PRACTICE

Management of patients with alopecia is still a challenging task. Minoxidil is a pyrimidine derivative, a potent KATP channel opener, and has been shown to act as a vasodilating agent. Minoxidil enhances the synthesis of growth factors, not only VEGF (vascular endothelial growth factor), but also FGF (fibroblast growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor), which stimulate growth processes in the hair follicle and trigger the anagen phase. The topical minoxidil formulations have been proven to be particularly efficient to a greater extent in androgenic alopecia (AGA) and to a lesser extent in nasal alopecia (GA). The best hair regrowth has been detected in early stages of alopecia. It generally takes 4-6 months before results are visible, and 12 months to stabilize the hair growth, which is maintained by a regular use of minoxidil. The level of the sulfotransferase enzyme in the hair follicles may predict the outcome of topical minoxidil therapy. The topical use of minoxidil does not cause any systemic side effects, and adverse effects in the form of skin reactions, irritation and dryness are short-term and rare. The article also presents the data of its own clinical experience in using minoxidil for the treatment of alopecia.

Keywords: minoxidil, alopecia, androgenic alopecia, nasal alopecia, sulfotransferase.

Несмотря на внушительный арсенал различных средств фармакотерапии алопеций, лечение этого заболевания по-прежнему представляет большие трудности. Миноксидил является одним из наиболее эффективных средств в терапии алопеций и продолжает оставаться на лидирующих позициях. Вот уже более 30 лет прошло, как его впервые синтезировали. Миноксидил является производным пиримидина, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающий вазодилатирующим эффектом, в связи с чем изначально он был зарегистрирован как препарат для лечения артериальной гипертензии [1–3]. После регистрации побочных эффектов, одним из которых являлся выраженный гипертрихоз, наступила эра многочисленных исследований применения миноксидила при различных видах алопеций (США, страны Европы, Австралия, Китай и др.). В 1986 г. 2%-ный лосьон «Rogaine» для наружного применения, произведенный компанией Upjohn Company, был одобрен американским Управлением по пищевым продуктам и лекарствам (Food and Drug Administration – FDA) для лечения выпадения волос [4]. В 1987 г. V. C. Fidler-Weiss и J. Rumsfield и др. применяли для лечения гнездной алопеции (ГА) таблетки миноксидила внутрь. Доза препарата подбиралась индивидуально. У 18% пациентов с площадью поражения не более 75% отмечался

косметически приемлемый эффект, а рост волос восстанавливался, но лишь через 35 недель от начала терапии. После достижения терапевтического эффекта, дальнейшее лечение продолжалось наружными формами миноксидила. Однако широкого распространения этот метод не получил ввиду многочисленных побочных эффектов: тахикардия, головная боль, отеки, сердцебиение, гипертрихоз [5]. Изначально в качестве экспериментальных моделей для наружного применения миноксидила использовались макаки. В последующем им проводили биопсию для дальнейшего гистологического исследования волосяных фолликулов (ВФ). Микроскопически было установлено, что фолликулы vellusных волос увеличиваются до состояния средних и/или терминальных фолликулов, при этом и фаза роста терминальных фолликулов также продлевается. Наилучшее восстановление волос отмечалось у более молодых макак, в отличие от пожилых, с длительно существующей лысиной. Параллельно проводившиеся исследования *in vitro* показали, что рост фолликулов под влиянием миноксидила сопровождается усилением синтеза ДНК, что говорит о его прямом влиянии на процессы пролиферации кератиноцитов ВФ. Причем даже антиандрогены, такие как финастерид, скорее защищают ВФ от негативного воздействия дегидротестостерона (ДГТ), приостанавливая тем самым облысение,

нежели стимулируют рост новых волос [6]. Позже в США проводилось двойное плацебо-контролируемое исследование 5%-ного миноксидила у 381 женщины в течение 48 недель. В результате было показано увеличение количества волос на 17,3%. Гипертрихоз лица, в частности зона бакенбардов и щек, отмечался у 3–5% испытуемых женщин. Также было отмечено, что через 2–8 недель после начала терапии происходило усиление выпадения волос (период синхронизации). Был отмечен дозозависимый эффект, и после отмены препарата через 4–6 месяцев вновь запускался механизм деградации фолликулов [7].

Более чем тридцатилетний опыт применения миноксидила и многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность его наружных форм в лечении алопеций, на основании чего были сделаны определенные выводы: 1) наибольшая эффективность наружных препаратов миноксидила отмечалась преимущественно при андрогенной алопеции (АГА) и в меньшей степени ГА; 2) восстановление волос быстрее происходило при ранних стадиях алопеции; 3) первоначальный результат наступал через 4–6 месяцев (стабилизация роста волос – через 12 месяцев) и сохранялся при регулярном использовании миноксидила; 4) отмена препарата приводила через 4–6 месяцев вновь к облысению; 5) наружное применение миноксидила не вызывало развития системных побочных эффектов, а нежелательные явления в виде кожных реакций, раздражения и сухости кратковременны и встречались редко [3, 4, 6].

Несмотря на вышеперечисленные выводы, механизм действия миноксидила остается до настоящего времени до конца не изучен. Считается, что миноксидил оказывает прямое действие на ВФ благодаря вазодилатирующему эффекту. Отчасти этот эффект безусловно значимый, но не объясняет весь механизм влияния миноксидила на ВФ, поэтому позже учеными была найдена связь, а именно калиевый канал, который регулирует как сосудистый тонус, так и цикл роста волос. Калиевый канал отвечает за транспорт ионов калия через мембраны клетки, тем самым изменяя мембранный потенциал, что приводит к изменению потоков других ионов, в том числе и кальция. А изменение в сосудах концентрации внутриклеточного кальция запускает синтез мощного эндогенного вазодилатора окиси азота (NO), воздействуя на экспрессию гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [5]. Согласно исследованиям С. Coldman и соавт. (1995г), миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосяном фолликуле и запускают фазу анагена [4, 5]. In vivo VEGF увеличивает микрососудистую проницаемость и ангиогенез, способствует взаимной адгезии кератиноцитов ВФ, повышает толщину и прочность волос. В дермальных сосочках ВФ VEGF стимулирует пролиферацию клеток матрикса и эндотелиоцитов сосудистой сети, формирование внеклеточного матрикса, поддерживая таким образом ВФ в состоянии анагена [5]. В результате прекращается миниатюризация ВФ, нормализуется его цикл, что приводит к увеличению его длины и диаметра продуцируемых волос. Таким образом,

миноксидил пролонгирует фазу роста ВФ, тем самым позволяет ему увеличиваться настолько, чтобы начать производить терминальный стержневой волос.

В 2014 г. в ретроспективном исследовании Gorenetal продемонстрировал, что активность сульфотрансферазы (СТ) с 95%-ной чувствительностью и 73%-ной специфичностью определяет терапевтическую эффективность миноксидила при АГА. И в это же время, согласно первым результатам исследования Robertsetal, эффективность миноксидила при АГА у женщин определяется активностью СТ с чувствительностью 93% и специфичностью 83% [3]. Согласно данным А. Goren, J.Shapiro, J.Roberts и др., опубликованным в журнале *Dermatologic Therapy*, уровень фермента СТ в волосяных фолликулах позволяет спрогнозировать результаты наружной терапии 5%-ным миноксидилом. В то же время у пациентов с генетически неактивной СТ миноксидил может быть неэффективным [8]. Эти исследования ведутся для создания диагностического теста для раннего исключения не реагирующих на миноксидил пациентов, что, безусловно, имеет важное клиническое и экономическое значение.

В настоящее время нередко используют комбинированные препараты, в состав которых, помимо миноксидила, может входить азелаиновая кислота, кофеин и др. В последние годы пользуются популярностью и производные миноксидила, т. е. имеющие в своей химической формуле пиримидиновое кольцо.

Схемы наружной терапии разнообразны. Сегодня врачи в своих рекомендациях не ограничиваются 2-кратным суточным нанесением миноксидила, согласно инструкции по применению. В частности, при ГА используют комбинацию топических глюкокортикостероидов (ГКС) и миноксидила, а при АГА миноксидил зачастую комбинируют с различными препаратами антиандрогенного действия. При обоих видах алопеций применяют комбинации миноксидила и различных пептидных, витаминно-минеральных комплексов. Важно помнить, что при АГА миноксидил стимулирует те ВФ, деятельность которых начала угасать от влияния на него ДГТ. Длительный спазм сосудов ВФ, вызванный действием ДГТ, нарушает синтез регуляторных белков и приводит к дистрофии ВФ. Со временем цикл за циклом волосы становятся все тоньше, короче и менее пигментированными (vellusные), кроме того, укорачивается и фаза роста волоса (анаген). При нарастании дистрофии происходит блокировка фазы анагена, и ВФ окончательно перестает производить волос. При длительности блока анагена в среднем от 7–10 лет ВФ погибает безвозвратно с формированием фиброзной ткани. Поэтому крайне важно при АГА начинать лечение миноксидилом как можно раньше. При ГА миноксидил более эффективен при хроническом течении процесса, нежели в острый период при прогрессировании.

Препараты миноксидила существуют в различных формах (спрей, лосьон, пена) и концентрациях (от 2% до 15%). Как правило, 2% формы применяются для женщин, 5% – для мужчин, однако данное деление в последнее время условно. Этот вопрос нужно решать, опираясь на трихологический статус пациента и его желания получить

шевелюру. Поэтому если густота его устраивает и он намерен поддерживать данную ситуацию на голове, то стоит начать с 2%-ной концентрации. Если пациент хочет максимально улучшить густоту волос и трихологическая картина не противоречит, то возможно применение сразу 5%-ной концентрации. Некоторые трихологи начинают с высоких концентраций в течение нескольких месяцев с последующим понижением процента. Однако нужно помнить о потенциальных пациентах с АГА, с генетически неактивной СТ, которым лечение миноксидилом, скорее всего, не поможет, или максимум, что мы можем наблюдать – это появление легкого пушка на облысевших участках вместо косметически приемлемого роста волос.

Мы имеем большой опыт применения миноксидила для лечения нерубцующихся алопеций в клинике кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, который преимущественно применялся в 2-, 3,5- и 5%-ной концентрации в составе наружных средств и реже в качестве мезотерапевтических препаратов. Чаще миноксидил используется для лечения АГА. Под нашим наблюдением за последние 10 лет находилось около 4500 больных с нерубцующимися алопециями. Исходя из наших наблюдений, можно сказать, что эффективность наружных форм миноксидила отмечалась у 70% пациентов с АГА, причем более чем у 50% отмечалось клинически приемлемое восстановление волос при повторных обзорных фотографиях. Это преимущественно женщины с I типом алопеции по E. Ludwig и мужчины с I–IV типами по J. Hamilton. Неудача (появление небольшого количества vellusных волос), как правило, отмечалась у мужчин с поздними формами (VI, VII, VIII по J. Hamilton) и у женщин постменопаузального возраста с III типом алопеции по E. Ludwig. Нужно отметить, что при 2-кратном применении в сутки 5%-ного миноксидила у мужчин и 2% у женщин или однократном использовании 3,5–5%-ного миноксидила у женщин к 3-й неделе отмечалось усиление выпадения волос, которое длилось 2–4 недели. Повторное выпадение отмечалось после 9–10-й недели применения миноксидила как реакция синхронизации, описанная в инструкции по применению препарата. В период повторной синхронизации 10% пациентов отказались применять миноксидил. В этот период важно пациенту оказывать психологическую поддержку, т. к. при виде обильного выпадения не только взрослых стержневых волос, но и коротких, вновь выросших, пациентов может охватывать паника, поэтому важно доступным языком объяснить весь механизм данной синхронизации. У 25% пациентов отмечалась синхронизация и после 6 месяцев применения миноксидила. Нужно отметить, что, несмотря на выраженные повторные реакции синхронизации, у 90% больных отмечалось косметически приемлемое восстановление волос на голове при повторных обзорных фотографиях. Те пациенты, которые прекратили применение миноксидила и через некоторое время (6–12 мес.) вновь стали его использовать, к сожалению, клинически приемлемый результат через год терапии отмечался лишь у 15%. Из побочных эффектов мы наблюдали у 4 женщин гипертрихоз височных зон и щек и у 2 – на подбородке. При этом следует отметить, что у всех этих боль-

ных изначально отмечался гипертрихоз предплечий, голей, верхней губы. При сравнении групп пациентов с I, II типом алопеции по E. Ludwig и с I–IV типами по J. Hamilton, получавших в I группе наружно только миноксидил 2 раза в сутки и во II группе – миноксидил и наружный антиандроген, синхронизация в I группе наступала раньше на 2–3 недели и обильнее в отличие от II. Через год терапии (включая препараты внутрь, мезотерапию и/или ФТ) в обеих группах отмечалось около 65–70% клинически приемлемого восстановления волос при обзорных фотографиях. Что касается терапии АГА, здесь, по нашим наблюдениям, миноксидил играет больше вспомогательную роль при стационарной и регрессирующей стадии заболевания. При прогрессировании процесса лидирующую позицию, как и прежде, занимают ГКС. Результаты наших наблюдений во многом совпадают с другими опубликованными результатами наблюдений, исследований и сообщений.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: миноксидил наиболее эффективен при АГА (за исключением пациентов с генетически неактивной СТ); миноксидил останавливает или существенно замедляет АГА, но не влияет на причину АГА (негативное действие ДГТ на ВФ), поэтому в комплексную терапию необходимо включать антиандрогенные препараты; терапия миноксидилом должна проводиться постоянно, пока ВФ к нему чувствительны; успех терапии зависит от раннего диагностирования и начала терапии АГА; метод повторных фототрихограмм на сегодняшний день является золотым стандартом в практике врача-трихолога; побочные эффекты, а именно гипертрихоз лица возможен у женщин с уже существующим гипертрихозом на каких-либо других участках тела; пациентам на первых этапах терапии необходима психологическая поддержка лечащего врача, чтобы не прерывалась терапия в периоды синхронизации на фоне применения миноксидила; лечение миноксидилом должно быть длительным, т. к. косметически приемлемое восстановление волос отмечается в среднем через 10–12 мес. от начала терапии. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. / Adaskevich VP, Mydelets OD, Tikhonovskaya IV. Alopecia M.: Medical book, N. Novgorod: NGMA Publishing House, 2000.
2. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошкालова И.А., Соколовский Е.В. Облысение: Дифференциальный диагноз. Методы терапии. Под редакцией Е.В.Соколовского. С-Пб: Сотис. 2003. / Arabian ER, Mikheev GN, Moshkalova IA, Sokolovsky EV. Acne: Differential Diagnosis. Therapeutic methods. Edited by Sokolovsky EV. S-Pb: Sotis. 2003
3. Вавилов В.В. Миноксидил безусловный активатор роста волос. Вестник трихологии, www.trichology.pro/ / Vavilov VV. Minoxidil: an unconditional hair growth activator. *Vestnik Trikhologii*, www.trichology.pro.
4. Ткачев В.П. Материалы курса «Трихология». 2015. / Tkachev VP. Materials of Trichology Course. 2015
5. Гостроверхова И.П. Дисс. к.м.н. Комбинированная терапия очаговой алопеции. Москва. 2011. / Gostroverkhova IP. Diss. of Ph.D in medicine. Combination therapy of focal alopecia. Moscow. 2011
6. История появления миноксидила. www.Medicinform.net/ / The history of development of minoxidil. www.Medicinform.net
7. Scarinci F, Mezzana P, Pasqini P et al. Central chorioretinopathy associated with topical use of minoxidil 2% for treatment of baldness. *Cutan Ocul Toxicol*, 2011, 31(2): 157-159.
8. Каюмов С.Ф. www.trichology.pro/ / Kayumov SF. www.trichology.pro/