

Terapija alopecije

KORALJKA HRS, MONIKA BARBARIĆ, BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Uvod

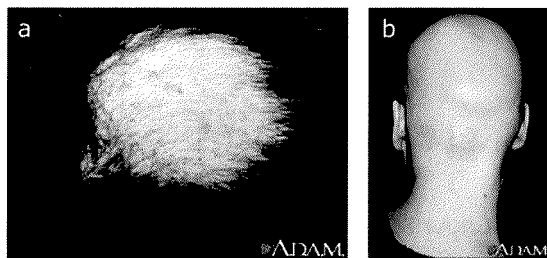
Tijelo čovjeka prekriveno je dlakama na svim dijelovima osim na tabanima, dlanovima, vrhovima prstiju, usnicama, dijelovima spolnih organa i prsnim bradavicama. Dlake (*pili*) imaju zaštitnu ulogu (štite organe vida, njuha i sluha), a važne su i za osjet dodira. Kod muškaraca je obraslost dlakama veća pod utjecajem androgenih hormona (1).

Kosa je atribut ljepote čovjeka i njezin gubitak ili promjene u strukturi i obojenosti vlasi smatraju se estetskim nedostatkom. Postoje različite anomalije rasta kose (dlaka): djelomični ili potpuni gubitak kose i dlaka (*alopecija ili ćelavost*), povećan rast dlaka na licu, rukama, nogama i trupu (*hirsutizam*), pojačan rast dugih rijetkih dlaka (*hipertrichoza*). Kod muškaraca je česta kombinacija ćelavog vlasišta i vrlo dlakavog tijela. Moguće su i različite promjene u strukturi vlasi kao što su uzdužno kalanje (*trichoptilosis*) i stvaranje čvorastih zadebljanja duž vlasi (*trichorrhexis nodosa*) te anomalije u boji kose. Boja kose ovisi o količini, vrsti i raspodjeli pigmentnih zrnaca, o debljini vlasi i sadržaju zraka. Fiziološke promjene u boji kose javljaju se više puta tijekom života. Fetus najčešće ima tamniju kosu, a djeca svjetliju. U pubertetu kosa najčešće tamni, a u starijoj dobi počinje sijediti.

Alopecija

Alopecija je najčešća anomalija rasta kose. Postoji više vrsta ćelavosti: *alopecia areata*, *alopecia totalis*, *alopecia universalis*. *Alopecia areata* zahvaća dio vlasišta, *alopecia totalis* cijelo vlasište, a *alopecia universalis* označava gubitak kose i svih dlaka na tijelu (Slika 1). Nadalje, razlikujemo kongenitalnu (prirođenu) i stečenu alopeciju koja može nastati kao posljedica opekotina, djelovanja toksičnih tvari, nedostatke prehrane i izlaganja radioaktivnom zračenju. Neka oboljenja (maligne bolesti, lues, groznica, vitiligo, autoimune bolesti, gljivične infekcije) i hormonalni poremećaji (hiperpituitarizam, hipopituitarizam, hipoparatiroidizam, hipertiroidizam, androgen-lučeci tumori, trudnoća, menopauza, dijabetes) mogu biti uzrok alopecije. U stečenu alopeciju pripada i traumatska alopecija koja nastaje zbog mehaničkog pritiska na tjemenu ili potiljku (npr. zbog dugotrajnog ležanja). Alopeciju mogu uzrokovati i akutne ozljede, pretrpljeni strah ili kronični stres. Primjena nekih lijekova također može uzrokovati slabljenje i ispadanje kose (citostatici,

antikoagulansi, tireostatici, visoke doze vitamina A, selen i amfetamin). Ispadanje kose potiču i izbjeljivanje kose, često uvijanje i napinjanje kose te masaža (2).



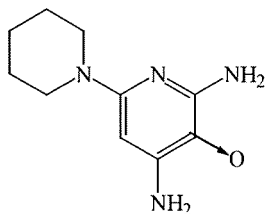
Slika 1. Vrste alopecije: a) *alopecia areata*, b) *alopecia totalis*

Androgena alopecija je u većini slučajeva (95%) odgovorna za gubitak kose (3). Alopecija se razvija postupno, a nikada se ne javlja kod manjka androgena. Već je Hipokrat 400. god. pr. Krista uočio da eunusi ne ćelave. Danas je poznato da dihidrotestosteron (DHT), aktivni oblik testosterona, pridonosi razvitku androgene alopecije u genetski predisponiranih osoba. Osobe s manjkom $5(\alpha)$ -reduktaze, enzima potrebnog za prijelaz testosterona u DHT, ne razvijaju androgenu alopeciju.

Androgena alopecija se javlja i u muškaraca i u žena, iako je u muškaraca gubitak kose puno izraženiji. Kod muškaraca alopecija započinje povlačenjem linije kose, a zatim se javlja gubitak kose na vrhu lubanje. U žena se androgena alopecija ispoljava kao difuzan gubitak kose na većem dijelu vlasišta. Žene su sve do menopauze estrogenima zaštićene od ispadanja kose. Neki se lijekovi upotrebljavaju u liječenju androgene alopecije u žena i muškaraca (minoksidil, retinoična kiselina, ketokonazol, azelatna kiselina, vitamin B₆), neki samo u liječenju androgene alopecije u žena (ciproteron, cimetidin, spironolakton), a neki u terapiji alopecije areata (kortikosteroidi, antralin, PUVA-terapija, imunosupresivni lijekovi, iritansi, minoksidil, retinoična kiselina, cink). Neke tvari su podjednako učinkovite u liječenju različitih tipova alopecije (cink, ekstrakt sabal palme, zeleni čaj, emu ulje, γ -linolenska kiselina, polisorbata 80).

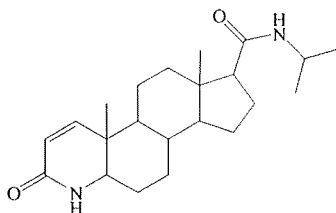
Lijekovi

Minoksidil je vazodilatator koji se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka u kombinaciji s drugim antihipertenzivima (Slika 2) (4). Najvažnija nuspojava minoksidila je reverzibilna hipertrichoza. Pojačan rast dlaka pojavljuje se na različitim dijelovima tijela, najčešće prvo na licu. Zbog te nuspojave minoksidil je koristan u liječenju androgene alopecije (3, 5). Mehanizam djelovanja nije točno razjašnjen, ali se pretpostavlja da periferna vazodilatacija poboljšava cirkulaciju i dopremu hranjivih sastojaka u kožu, čime se revitaliziraju atrofirani folikuli dlaka. Međutim, drugi vazodilatatori ne potiču rast kose. Nažalost, djelovanje minoksidila nije trajno. Tri mjeseca nakon prestanka uporabe kosa se vraća u prvotno stanje. Registrirani lijekovi za lokalnu primjenu: Pifud i Regaine (6).



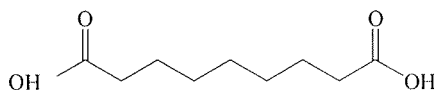
Slika 2. Minoksidil

Finasterid je sintetski 4-azosteroid (Slika 3). Specifični je kompetitivni inhibitor 5(α)-reduktaze (7). Povećava razinu testosterona i estradiola u krvnoj plazmi za otprilike 15%. Indiciran je u terapiji androgene alopecije samo u muškaraca u dobi od 18 do 40 godine starosti. Ne primjenjuje se kod djece i žena (nedjelotvoran je kod žena starije životne dobi s androgenom alopecijom). Registrirani lijek: Propecia (6).



Slika 3. Finasterid

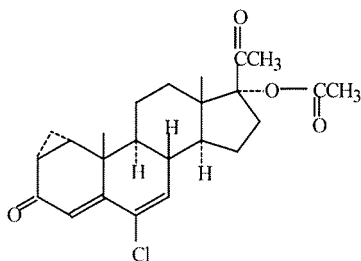
Azelatna kiselina je zasićena dikarboksilna kiselina prirodnog podrijetla (Slika 4). Nalazi se u pšenici, raži i ječmu. Upotrebljava se u liječenju akne i za izbjeljivanje hiperpigmentirane kože (8-10). Djeluje i antimikrobno, normalizira prekomjerno izlučivanje loja, smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina. Azelatna kiselina inhibira enzim 5(α)-reduktazu pa se ispituje njena učinkovitost u liječenju androgene alopecije. Registrirani lijek: Skinoren (6).



Slika 4. Azelatna kiselina

Ciproteron je steroidni antiandrogen (Slika 5). Upotrebljava se u terapiji karcinoma prostate i nenormalne ili patološki povećane seksualnosti muškaraca te ponekad kod dječaka za sprječavanje preranog puberteta. Kod žena se ciproteron upotrebljava u kombinaciji s estrogenima za liječenje hirzutizma, akne i seboreje te u hormonskoj kontracepciji

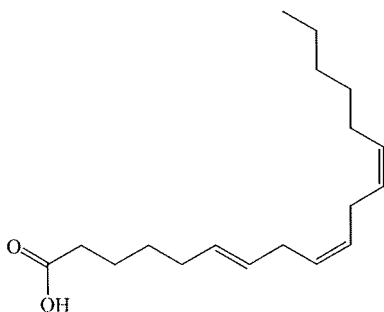
kod žena s povišenom koncentracijom androgena. Ciproteron se kompetitivno veže na isto vezno mjesto kao i dihidrotestosteron te se zbog toga koristi u liječenju androgene alopecije kod žena (11–12).



Slika 5. Ciproteron-acetat

Ekstrakt sabal palme dobiva se iz plodova biljke *Serenoa repens* L. koja raste kao autohtona vrsta u Sjevernoj Americi (jugoistočna obala Atlantika) (13). Postoje podaci da su još Maje izrađivale tonik od te biljke (upotrebljavao se za povećanje grudi kod žena). Istraživanja su pokazala da ekstrakt sabal palme djeluje kao antiandrogen, slično kao finasterid. Inhibira receptorska mjesta za $5(\alpha)$ -reduktazu na staničnim membranama i tako snizuje razinu DHT-a. Upotrebljava se u terapiji benigne hiperplazije prostate, prevenciji gubitka kose, liječenju androgene alopecije te neželjenih učinaka DHT-a. Registrirani lijek: Prostaguard.

Emu ulje dobiva se iz masnog tkiva emua. Aboridini su to ulje upotrebljavali za omekšavanje kože i liječenje manjih kožnih problema. Pročišćeno emu ulje sastoji se od triglicerida s velikim udjelom γ -linolenske kiseline (14) (Slika 6) i drugih mono- i poli-nezasićenih masnih kiselina. Poznato je da nezasićene masne kiseline inhibiraju $5(\alpha)$ -reduktazu pa imaju važnu ulogu u regulaciji djelovanja androgena u ciljnim stanicama. Osim toga emu ulje stimulira melanogenezu i proliferaciju stanica kože. Primjenjuje se lokalno ili parenteralno za tretiranje bora, pomlađivanje kože, liječenje poremećaja pigmentacije i alopecije (15).



Slika 6. γ -Linolenska kiselina

Istraživanja su pokazala da vitamin B_6 utječe na intenzitet staničnog odgovora na steroidne hormone: stanice kojima nedostaje taj vitamin odgovaraju intenzivnije, a one ko-

je posjeduju veću količinu vitamina B₆ slabije. Zbog toga se preporučuje uzimanje vitamina B₆ prilikom liječenja androgene alopecije (16, 17).

Ketokonazol je antimikotik s antiandrogenim učinkom (Slika 7). Smanjuje produkciju testosterona i drugih androgena u nadbubrežnoj žlijezdi i muškim spolnim organima (3, 9).

Retinoična kiselina se upotrebljava u liječenju akne (spriječava zatvaranje izvodnih kanala lojnih žlijezda), te u liječenju nekih kožnih oboljenja, uključujući i gubitak kose (8).

Cimetidin je antiulkusni lijek, blokator histaminskih H₂-receptora (smanjuje sekreciju želučane kiseline). Posjeduje i antiandrogeni učinak. Blokira vezanje DHT-a na njegove receptore. Primjenjuje se u kombinaciji s estrogenima za liječenje hirzutizma kod žena. Međutim, cimetidin nije lijek prvog izbora u liječenju androgene alopecije kod žena i koristi se samo u odabranim slučajevima (18). Zbog feminizirajućih učinaka cimetidin se ne smije upotrebljavati u liječenju androgene alopecije kod muškaraca (3). Registrirani lijek: Belomet (6).

Spirolakton je kalij-štedeci diuretik. Jedna od nuspojava koja se javlja pri liječenju spironolaktonom je i hirzutizam. Zbog toga se taj lijek lokalno primjenjuje u liječenju alopecije (8). Uporaba spironolaktona u muškarca je ograničena zbog njegovog feminizirajućeg učinka. Registrirani lijek: Aldactone (6).

Cink je esencijalni element. Prisutan je u svim organima, a najviše ga ima u eritrocitima, leukocitima, kostima, mišićima, jetri, gušterači i prostati. Ioni cinka nalaze se u intracelularnoj tekućini ili u sklopu različitih enzima. Identificirano je više od 200 cink-metaloenzima u kojima cink ima katalitičku, strukturnu i regulatornu funkciju (19). O cinku ovisne brojne fiziološke funkcije kao što su rast i dioba stanice, spolno sazrijevanje, reprodukcija, prilagodba na tamu, zacjeljivanje rana. Sudjeluje u metabolizmu nekih vitamina, a višestruko je uključen i u rad imunološkog sustava.

Kao jedan od simptoma nedostatka cinka može se javiti i alopecija. Cink inhibira aktivnost 5(α)-reduktaze pa je koristan kod poremećaja povezanih s viškom DHT-a kao što su androgena alopecija, benigna hiperplazija prostate i akne (20).

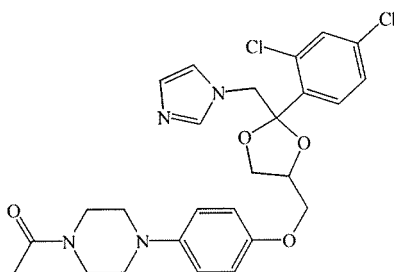
Zeleni čaj sadrži polifenole, flavonoide, vitamine i minerale (21). Poznato je da ima antioksidativno djelovanje, a istražuje se i njegov antiandrogeni učinak.

Polisorbati su skupina tenzida, površinski aktivnih tvari. Polisorbat 80 je hidrofilni emulgator koji se nalazi u mnogim komercijalno dostupnim proizvodima za njegu kose. Uzrokuje oslobađanje histamina, što se smatra glavnim mehanizmom kojim potiče rast kose (22).

Kortikosteroidi se primjenjuju lokalno kod različitih kožnih oboljenja (ekcemi, psorijaza, neke autoimune bolesti) (23). Primjenom kroz dulje razdoblje učinkoviti su u liječenju alopecije areate.

Ciklosporin je imunosupresiv. Sustavno primjenjen učinkovit je u liječenju alopecije areate, dok je lokalna primjena pokazala mali učinak (24).

Antralin (ditranol) se upotrebljava za liječenje psorijaze i alopecije areate (23). Na mjestu primjene inhibira enzime i tako smanjuje mitotičke procese. Da bi se izbjegla iritacija kože primjenjuje se kratkotrajno (uklanja se 10–30 minuta nakon primjene).



Slika 7. Ketokonazol

Liječenje androgene alopecije PUVA-terapijom uobičajeno traje 3–6 mjeseci. Uspjeh je veći ukoliko se s terapijom počima ranije. Kod nekih pacijenata PUVA-terapija nije se pokazala učinkovitom (25).

Za liječenje alopecije mogu se upotrijebiti iritansi kao što su tinktura paprike i dinitroklorbenzen (26). Lokalna primjena iritansa može uzrokovati alergijsku reakciju koja odvlači T-limfocite od folikula te se na taj način omogućava stvaranje novih dlaka.

Zaključak

Kao što je vidljivo iz ovog prikaza u terapiji alopecije upotrebljavaju se s većom ili manjom učinkovitosti različiti lijekovi i pomoćna sredstva. S alopecijom se susreće velik broj ljudi pa je taj problem izuzetno zanimljiv kako kozmetičkoj tako i farmaceutskoj industriji. Iako je posljednjih godina postignut značajan napredak na tom području, pravo, trajno rješenje još nije pronađeno.

Therapy of alopecia

by K. Hrs, M. Barbarić and B. Zorc

S u m m a r y

Many people view their hair as an important part of their identity, so hair loss can represent a source of anxiety, depression and loss of self-esteem. This problem is of great interest for both pharmaceutical and cosmetic industry. Baldness is not usually caused by a disease, but is related to aging, heredity and the level of testosterone. Androgenetic alopecia accounts for 95% of all hair loss. The minor reasons for hair loss are colour and styling hair treatment, an immune disorder, some medications, emotional or physical stress, burns or radiation and certain skin diseases.

A variety of substances can be used in alopecia therapy. The most important drugs are minoxidil and finasteride. Minoxidil is an antihypertensive agent which acts predominantly by causing direct peripheral vasodilatation. Finasteride is a specific inhibitor of 5(α)-reductase, an intracellular enzyme that converts testosterone into active hormone

dihydrotestosterone. It helps to prevent the continued miniaturisation of existing hair follicles and also assist in the recruitment of miniaturised hair follicles to become terminal hairs. The other substances are Saw palmetto, emu oil, vitamin B₆, Polysorbate 80, retinoic and azelaic acid. Saw palmetto (*Serenoa repens* L.) is an effective antiandrogen which acts in a similar way that finasteride does. Emu oil is an excellent emollient, with skin cell proliferation properties claimed for it. Vitamin B₆ appears to have an important role in the treatment of androgen related disorders such as acne and androgenetic alopecia. Polysorbate causes the histamine release which is thought to be the main mechanism by which it promotes hair growth. Retinoic acid (tretinoin) alone or in combination with minoxidil can result in moderate to good hair growth. Azelaic acid is a competitive inhibitor of 5(α)-reductase and is commonly used in the treatment of acne and other skin conditions. Some drugs like cyproterone (progestogen with antiandrogenic properties), spironolactone (potassium sparing diuretic), cimetidine (antiulcer drug) and ketoconazole (antifungal agent) have also antiandrogen activity. In some cases zinc, unsaturated fatty acids, immunosuppressive drugs, irritants and PUVA treatment proved to be useful as well.

Literatura – References

1. M. Čajkovac, Kozmetologija, Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, Naklada Slap, Zagreb, 2000, str. 3139.
2. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003246.htm>
3. <http://www.follicle.com/section2/2.html>
4. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković, Medicinska farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2001, str. 238.
5. <http://www.minoxidil.com/faq.htm>
6. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 47. izdanje, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb, 2004.
7. <http://www.propecia.com/propecia/shared/documents/pi.pdf>
8. <http://www.medicalnews.8m.net/>
9. http://www.natural-hair.com/treatments_nizoral.html
10. <http://www.inhousepharmacy.co.uk/hair-loss/skinoren.html>
11. B. Zorc, Farmaceutska kemija Odabrana poglavlja, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, 2001, str. 14.
12. <http://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/d/diane35.htm>
13. <http://www.inhousepharmacy.co.uk/hair-loss/saw-palmetto.html>
14. <http://www.keratin.com/ac/baldnesstreatments/emuoil/002emuoilbaldnessuse.shtml>
15. <http://www.uniquelyemu.com/emuoilpatent1.htm>
16. M. Medić-Šarić, I. Buhač, V. Bradamante, Vitamini i minerali: istine i predrasude, F. Hoffman-La Roche, Zagreb, 2000, str. 105113.

17. http://www.natural-hair.com/treatments_vitaminb6.html
18. <http://www.follicle.com/section3/221.html>
19. http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/zin_0281.shtml
20. http://www.natural-hair.com/treatments_zinc_androgenetic.html
21. <http://www.green-tea-benefits.com/health-benefits-green-tea.html>
22. http://www.natural-hair.com/treatments_polysorbate80.html
23. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug actions: basic principles and therapeutic aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995, str. 481483.
24. http://www.natural-hair.com/treatments_immunosup.html
25. http://www.natural-hair.com/treatments_puva.html
26. http://www.natural-hair.com/treatments_irritants.html

Primljeno: 21.07.2005.