

# مقایسه اثرات ترکیب مینوکسیدیل و تره‌تینوئین با مینوکسیدیل در درمان آلوپسی آندروژنتیک در مردان: مطالعه کارآزمایی بالینی اتفاقی، دو سویه کور و موازی

دکتر نوید بوذری<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا فیروز<sup>۲</sup>، دکتر حسین طباطبایی<sup>۲</sup>، دکتر یحیی دولتی<sup>۳</sup>

۱- پزشکی عمومی، ۲- استادیار پوست، ۳- رئیس؛ مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**مقدمه:** استفاده از مینوکسیدیل، یک روش درمانی شناخته شده در درمان آلوپسی آندروژنتیک مردان می‌باشد. مصرف توأم مینوکسیدیل و تره‌تینوئین باعث افزایش جذب مینوکسیدیل از پوست می‌گردد.

**هدف:** هدف از انجام این مطالعه مقایسه میزان تأثیر و عوارض جانبی محلول حاوی مینوکسیدیل ۰/۰۵٪ و تره‌تینوئین ۰/۰۰۵٪ با محلول حاوی مینوکسیدیل ۰/۰۲٪ در درمان آلوپسی آندروژنتیک مردان بود.

**روش اجرا:** این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی اتفاقی دوسویه کور انجام شد. ۱۱۷ بیمار مرد ۱۸ تا ۴۰ ساله مبتلا به آلوپسی آندروژنتیک با سابقه ریزش موی کمتر از ۱۰ سال و شدت ۲ تا ۵ بر اساس معیار هامیلتون مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران بطور اتفاقی به دو گروه تقسیم شده و یک گروه تحت درمان با مینوکسیدیل ۰/۰۲٪ و گروه دیگر تحت درمان با مینوکسیدیل ۰/۰۵٪ و تره‌تینوئین ۰/۰۰۵٪ حداقل به مدت چهارماه قرار گرفتند. بیماران هر ۱۲ ساعت یک میلی‌لیتر از دارو را در نقاط مختلف سر می‌چکانند. ۲ و ۴ ماه پس از شروع درمان، بیماران از نظر تأثیر

دارو (نظر بیمار در باره بهبودی ریزش مو، رویش موی جدید و انجام wash test) و عوارض جانبی (خارش، اریتم، پوسته‌ریزی) بررسی شدند. یافته‌های کمی به روش ANOVA و یافته‌های کیفی به روش chi-squared مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بیماران دو گروه از نظر میانگین سن، شدت ریزش مو و مدت زمان ریزش مو اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشتند. پس از ۴ ماه درمان میزان احساس بهبودی در ریزش مو، رویش مجدد مو و تعداد موهای ریخته شده به ترتیب در گروه تحت درمان با مینوکسیدیل ۰/۰۲٪ برابر با ۸۱/۶٪، ۵۶٪ و ۱۵۶ عدد و در گروه تحت درمان با مینوکسیدیل ۰/۰۵٪ و تره‌تینوئین ۰/۰۰۵٪ برابر با ۶۵/۴٪، ۵۹/۶٪ و ۱۴۹ عدد بود.

**نتیجه‌گیری:** محلول مینوکسیدیل ۰/۰۵ درصد و تره‌تینوئین ۰/۰۵ درصد به مدت ۴ ماه از نظر میزان تأثیر و عوارض جانبی تفاوت قابل ملاحظه‌ای با مینوکسیدیل ۰/۰۲٪ در درمان آلوپسی آندروژنتیک مردان ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** آلوپسی آندروژنتیک، هامیلتون، مینوکسیدیل

مؤلف مسئول: دکتر علیرضا فیروز - تهران، خیابان طالقانی، شماره ۷۹، کدپستی ۱۴۱۶۶

ریزش مو می‌تواند به دلایل متعددی ایجاد شود مانند: آلوپسی آندروژنتیک، آلوپسی آره‌اتا، آلوپسی دارویی، آلوپسی نشوپلاستیک و... شایع‌ترین فرم ریزش مو، آلوپسی آندروژنتیک می‌باشد که بین ۲۳ تا ۸۷ درصد مردم در جمعیت‌های مختلف به آن مبتلا می‌باشند. این ریزش مو گاهی همراه با سایر علائم ناشی از افزایش آندروژن نظیر آکنه، سبوره و هیرسو تیسم می‌باشد. (۱) البته ممکن است علت آن افزایش حساسیت فولیکول‌های مو به اثرات آندروژن باشد. (۲) نتیجه اثرات آندروژن بر مو، کوتاه شدن دوره آنژن، کاهش فولیکول‌های ترمینال و افزایش فولیکول‌های کرکی (vellus) می‌باشد.

تنها درمان‌هایی که در حال حاضر برای ریزش موی آندروژنتیک در مردان مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) می‌باشند مینوکسیدیل و فیناستراید هستند. (۳) البته تحقیقات انجام شده بر روی رتینوئیک اسید نیز نشان داده که این ماده نقش مهمی در رشد مو ایفا می‌کند. ژن‌های مربوط به گیرنده رتینوئیک اسید تقریباً در تمامی مناطق فولیکول مو شناخته شده‌اند. از سوی دیگر احتمال دارد که رتینوئیک اسید بتواند میزان جذب پوستی داروهای موضعی (مثل مینوکسیدیل) را افزایش دهد. (۴، ۱) با توجه به مشکلات متعددی که در تهیه غلظت‌های بالای مینوکسیدیل وجود دارد، در این مطالعه بر آن شدیم که اثرات تجویز توأم مینوکسیدیل با غلظت پایین و تره‌تینوئین را مورد بررسی قرار دهیم.

## روش اجرا

مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و آینده‌نگر بود. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱- مردان مبتلا به ریزش موی آندروژنتیک؛ ۲- سن ۱۸ تا ۴۰ سال؛ ۳- ریزش مو با شدت ۲ تا ۵ در درجه بندی

هامپلتون؛ ۴- مدت ریزش مو کمتر از ۱۰ سال. از میان افراد فوق کسانی که "معیارهای حذف از مطالعه" را داشتند از مطالعه خارج می‌شدند. این معیارها عبارت بودند از: ۱- استفاده از درمان‌های طبی و یا جراحی برای ریزش مو در ۶ ماه گذشته؛ ۲- سابقه بیماری قلبی و یا مصرف داروهای کاهنده فشار خون؛ ۳- سابقه حساسیت و یا مشاهده حساسیت به مینوکسیدیل و یا تره‌تینوئین.

این مطالعه بر روی ۱۱۷ بیمار مرد مبتلا به ریزش موی آندروژنتیک واجد شرایط فوق مراجعه کننده به کلینیک‌های پوست تهران طی سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ انجام شد.

بیماران پس از مراجعه مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند و پس از دریافت دارو در فواصل ۲ ماهه تا ۴ ماه مراجعه می‌نمودند درمان در ۲۹ نفر که داوطلب ادامه درمان بودند تا ۶ ماه ادامه یافت. در هر بار مراجعه نیز متغیرها مورد بررسی قرار می‌گرفتند و سپس مجدداً دارو در اختیار بیمار قرار می‌گرفت. متغیرها در این مطالعه عبارت بودند از: خارش، اریتم، پوسته‌ریزی، نظر بیمار در مورد بهبود وضعیت ریزش مو، نظر بیمار در رابطه با احساس رویش موی جدید و wash test. در این آزمایش بیمار ۴۸ ساعت از شستن سر خودداری می‌کند و پس از این زمان موهای خود را در دستشویی می‌شوید. قبل از اقدام به شستشو مسیر آب خروجی دستشویی را با یک جوراب زنانه مسدود می‌نماید. آب عبور می‌کند ولی موها باقی می‌مانند و پس از آن شمارش می‌شوند.

بیماران بطور تصادفی بر اساس لیست اعداد اتفاقی تولید شده توسط برنامه نرم‌افزاری Epi-6 به دو گروه تقسیم شدند. گروه مصرف کنندگان مینوکسیدیل از محلول مینوکسیدیل ۲٪ استفاده می‌کردند و گروه مصرف کنندگان مینوکسیدیل و تره‌تینوئین از مینوکسیدیل ۰/۵ درصد و تره‌تینوئین ۰/۰۵ درصد استفاده می‌نمودند. داروی مورد مصرف در هر دو گروه به صورت محلولی در شیشه‌های

تیره رنگ بود؛ لذا پزشک و بیمار از داروی مورد مصرف بی اطلاع بودند. بیماران بر اساس دستورالعمل کتبی هر ۱۲ ساعت ۱ میلی لیتر از دارو را بصورت قطره قطره بر روی نقاط مختلف سر می چکاندند. پس از جمع آوری اطلاعات و مرتب کردن داده‌ها، صفات کمی به روش ANOVA و صفات کیفی و بررسی وجود ارتباط متغیرها به روش chi-squared test مورد ارزیابی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

میانگین سن بیماران در مصرف کنندگان مینو کسیدیل ۲۴/۸ سال و در مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین ۲۵/۳ سال بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/899$ ). تعیین شدت ریزش مو بر اساس طبقه‌بندی هامپلتون در افراد دو گروه انجام شد که توزیع شدت ریزش مو در دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/688$ ). (جدول شماره ۱). مدت زمان ریزش مو در مصرف کنندگان مینو کسیدیل، بطور متوسط ۴۳ ماه و در مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین ۳۸ ماه بود و این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/432$ ) پس سه عامل سن بیمار، شدت ریزش مو و مدت زمان ریزش مو بطور کاملاً اتفاقی در دو گروه بدون اختلاف معنی‌دار بودند.

اثرات درمانی دارو بر اساس سه متغیر «احساس بهبودی در وضعیت ریزش موها»، «رویش موی جدید» و «تعداد موی ریخته شده در wash test بررسی گردید. در گروه مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین، پس از ۲ ماه مصرف دارو ۵۸/۸٪ (۲۷ از ۴۶ بیمار) بیماران، احساس بهبودی در وضعیت ریزش موها داشتند که این رقم در مصرف کنندگان مینو کسیدیل در همین مدت ۸۳/۳٪ (۲۶ از ۳۱ بیمار) بود و از لحاظ آماری اختلاف میان دو گروه معنی‌دار نبود. ( $p=0/117$ ). پس از ۴ ماه مصرف دارو،

۶۵/۴٪ مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین (۲۱ از ۳۲ بیمار) احساس بهبودی در وضعیت ریزش موها داشتند که این رقم در مصرف کنندگان مینو کسیدیل در همین مدت ۸۱/۶٪ (۱۳ از ۱۶ بیمار) بود و از لحاظ آماری این اختلاف نیز معنی‌دار نبود ( $p=0/429$ ).

در گروه مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین، پس از ۲ ماه مصرف دارو ۲۸/۲٪ (۱۳ از ۴۶ بیمار) افراد معتقد بودند که رویش موی جدید داشته‌اند و این رقم در مصرف کنندگان مینو کسیدیل در طی همین مدت ۴۲٪ (۱۳ از ۳۱ بیمار) بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p=0/356$ ). پس از ۴ ماه مصرف دارو ۵۹/۶٪ از مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین (۱۹ از ۳۲ بیمار) اظهار داشتند که رویش موی جدید داشته‌اند و در همین مدت ۵۶٪ مصرف کنندگان مینو کسیدیل (۹ از ۱۶ بیمار) معتقد به چنین مسأله‌ای بودند. این تفاوت نیز از نظر آماری به هیچ وجه معنی‌دار نبود ( $p=1/000$ ).

میانگین تعداد موی ریخته شده در wash test در هیچ مرحله‌ای از درمان در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. اطلاعات مربوط به میانگین تعداد موی ریخته‌شده در wash test در جدول شماره ۲ آورده شده است.

بررسی عوارض جانبی مصرف داروها در دو گروه، بر اساس سه متغیر پوسته‌ریزی، خارش و اریتم در محل تجویز دارو صورت گرفت که این نتایج در جدول شماره ۳ آورده شده است. بطور کلی می‌توان گفت در مورد دو متغیر پوسته‌ریزی و اریتم در دو گروه تفاوت معنی‌داری در هیچ مرحله‌ای از درمان وجود نداشت ولی خارش بعد از ۲ ماه مصرف دارو در مصرف کنندگان مینو کسیدیل و تره‌تینوئین بیشتر مشاهده شد و این اختلاف معنی‌دار بود ( $p=0/046$ ). هر چند که پس از ۴ ماه مصرف دارو چنین اختلافی دیگر دیده نشد.

در ۲۹ نفر از بیماران درمان برای ۲ ماه دیگر نیز ادامه

داده شد. از مجموع ۲۱ نفر مصرف کننده مینوکسیدیل و تره‌تینوئین ۲۰ نفر احساس بهبودی در وضعیت ریزش موها داشتند (۹۵/۲٪). از میان ۸ نفر مصرف کننده مینوکسیدیل، ۶ نفر احساس بهبودی در وضعیت ریزش موها داشتند (۷۵٪). از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود ( $p=0.467$ ). از میان ۲۱ نفر مصرف کننده مینوکسیدیل و تره‌تینوئین ۱۵ نفر رویش موی جدید داشتند (۷۱/۴٪). و از میان ۸ نفر

مصرف کننده مینوکسیدیل تنها ۳ نفر رویش موی جدید داشتند (۳۷/۵٪). این اختلاف اگرچه به ظاهر بزرگ به نظر می‌رسد ولی به علت کم بودن تعداد افراد، از نظر آماری معنی‌دار نشد ( $p=0.304$ ). لازم به ذکر است که اطلاعات بدست آمده در مورد بیماران که ۶ ماه درمان را ادامه داده‌اند به علت حجم نمونه اندک از نظر آماری با ارزش نمی‌باشند.

تعداد بیماران	مصرف کنندگان مینوکسیدیل	مصرف کنندگان تره‌تینوئین و مینوکسیدیل	جمع دو گروه
درجه ۲	۱۷ نفر	۱۶ نفر	۳۳ نفر
درجه ۳	۲۲ نفر	۲۳ نفر	۴۵ نفر
درجه ۴	۱۷ نفر	۱۵ نفر	۳۲ نفر
درجه ۵	۴ نفر	۳ نفر	۷ نفر
جمع	۶۰ نفر	۵۷ نفر	۱۱۷ نفر

جدول شماره ۱- مشخصات ۱۱۷ بیمار تحت مطالعه براساس شدت ریزش مو و نوع درمان انجام شده

میانگین موی ریخته شده	ابتدای درمان	پس از ۲ ماه	پس از ۴ ماه
مصرف کنندگان مینوکسیدیل	۲۲۹ (۵۶ بیمار)	۱۴۸ (۳۱ بیمار)	۱۵۶ (۱۶ بیمار)
مصرف کنندگان مینوکسیدیل و تره‌تینوئین	۲۱۵ (۵۷ بیمار)	۱۹۹ (۴۶ بیمار)	۱۴۹ (۳۲ بیمار)
مقایسه آماری	$p=0.724$	$p=0.218$	$p=0.902$

جدول شماره ۲- میانگین تعداد موی ریخته شده در افراد هر دو گروه در wash test در طی درمان

عوارض جانبی	مصرف کنندگان مینوکسیدیل	مصرف کنندگان تره‌تینوئین و مینوکسیدیل	مقایسه آماری
پوسته ریزی پس از ۲ ماه مصرف دارو	۳۲/۳٪	۳۹٪	$p=0.564$
پوسته ریزی پس از ۴ ماه مصرف دارو	۲۸٪	۳۵٪	$p=1/000$
خارش پس از ۲ ماه مصرف دارو	۲۵/۸٪	۵۶٪	$p=0/046$
خارش پس از ۴ ماه مصرف دارو	۲۸٪	۴۰٪	$p=0/697$
اریتم پس از ۲ ماه مصرف دارو	۰٪	۸/۶٪	$p=0/284$
اریتم پس از ۴ ماه مصرف دارو	۰٪	۶٪	$p=1/000$

جدول شماره ۳- میزان بروز عوارض جانبی در دو گروه مصرف کننده مینوکسیدیل یا مینوکسیدیل و تره‌تینوئین

با توجه به اینکه میانگین سن بیماران، مدت زمان ریزش مو و شدت ریزش مو در دو گروه، تفاوت معنی داری نداشته است پس فرض را بر این قرار دادیم که عوامل فوق نتایج بدست آمده را مخدوش نکرده اند.

ملاک‌هایی که در مورد اثرات درمانی دارو در دو گروه بررسی شدند یعنی بهبود وضعیت ریزش مو، رشد موی مجدد و wash test در دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند. به عبارت دیگر در طی ۴ ماه استفاده از مینوکسیدیل ۲٪، نتایج درمانی تفاوتی با استفاده از مینوکسیدیل ۰/۵ بعلاوه تره‌تینوئین نداشته است. حتی در افرادی که مطالعه برای ۶ ماه ادامه داده شد نیز تفاوت معنی داری دیده نشد. ولی توجه به این نکته ضروری است که نتایج در مورد هر سه متغیر فوق نشان می‌دهند که افرادی که از ترکیب مینوکسیدیل و تره‌تینوئین استفاده نموده بودند با افزایش طول مدت درمان به نتایج بهتری دست می‌یافتند. به عنوان مثال در این گروه پس از ۲ ماه ۲۸/۲٪، پس از ۴ ماه ۵۹/۶٪ و پس از ۶ ماه ۷۱/۴ درصد از بیماران رشد موی جدید داشتند حال آنکه این ارقام در مورد مصرف کنندگان مینوکسیدیل پس از ۲ ماه ۴۲٪، پس از ۴ ماه ۵۶٪ و پس از ۶ ماه ۳۰٪ بود. ممکن است بتوان چنین پیش‌بینی کرد که اگر درمان را برای مدت طولانی‌تری ادامه می‌دادیم، اختلاف میان دو گروه بیشتر می‌شد. به نظر می‌رسد که مصرف کنندگان مینوکسیدیل زودتر به نتایج درمانی رضایت‌بخش می‌رسند ولی با ادامه درمان، این نتایج چندان تغییری نمی‌کنند ولی مصرف کنندگان مینوکسیدیل و تره‌تینوئین دیرتر به نتایج درمانی رضایت‌بخش می‌رسند ولی با افزایش طول مدت درمان این پیشرفت ادامه خواهد داشت.

عوارض جانبی در دو گروه اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشتند. فقط در مصرف کنندگان مینوکسیدیل و تره‌تینوئین در ۲ ماه اول درمان خارش بیشتری دیده شد که با ادامه درمان این اختلاف نیز کاهش داشت.

نتایج مطالعه‌ای که بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به آلوپسی آندروژنتیک در سال ۱۹۸۶ توسط Bazzano و همکاران انجام شده است تا حدودی نتایج مطالعه ما را تأیید می‌کند. در این مطالعه استفاده از تره‌تینوئین سبب رویش موی قابل ملاحظه در ۵۸ درصد بیماران و استفاده از ترکیب مینوکسیدیل ۰/۵ درصد و تره‌تینوئین سبب رویش موی قابل ملاحظه در ۶۶ درصد بیماران شده بود (۱).

گرچه در مواردی که غلظت مینوکسیدیل در دو گروه یکسان باشد افزودن تره‌تینوئین سبب بهبود چشمگیر وضعیت ریزش مو می‌شود (۶ و ۵) ولی بطور کلی به نظر می‌رسد که مینوکسیدیل ۰/۵ درصد به همراه تره‌تینوئین، در طی ۴ ماه از نظر درمانی تفاوتی با مینوکسیدیل ۲٪ نداشته است. ذکر این نکته ضروری است که مینوکسیدیل ۰/۵ درصد به تنهایی، اثرات درمانی قابل توجهی نداشته و تفاوت‌چندانی با دارونما ندارد ولی افزودن تره‌تینوئین به آن اثرات آن را به اندازه مینوکسیدیل ۲٪ افزایش داده است. لذا می‌توان با توجه به چنین خاصیتی از غلظت‌های پایین‌تر مینوکسیدیل به همراه تره‌تینوئین سود جست که هم از نظر هزینه و هم از نظر طرز تهیه مقرون به صرفه می‌باشد. در نهایت، چنین به نظر می‌رسد که ۴ ماه و حتی ۶ ماه مدت زمان کوتاهی برای نتیجه‌گیری در مورد اثرات درمانی روش فوق می‌باشد و انجام مطالعات طولانی مدت در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

**قدردانی:** بدین وسیله از شرکت پاکدارو که داروهای مورد مصرف در این مطالعه را تهیه نموده، قدردانی می‌گردد.

- 1-Bergfeld WF. Retinoids and hair growth. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 86-89.
- 2-Mario O, Uno H. The effect of topical minoxidil on hair follicular cycles of rats. J Dermatol 1990; 17: 276-81.
- 3-Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 578-89.
- 4-Ferry JJ, Forbes KK, Vanderlugt JT. Influence of tretinoin on the percutaneous absorption of minoxidil from an aqueous topical solution. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 439-46.
- 5-London W, Hart LL. Minoxidil with tretinoin in baldness. DICP 1990; 24: 43-44.
- 6-Walsh DS, Dunn CL, James WD. Improvement in androgenetic alopecia (sage V) using topical minoxidil in a retinoid vehicle and oral finasteride. Arch Dermatol 1996; 132: 714-15.