

مقایسه اثربخشی محلول‌های موضعی والپروئیک اسید ۸/۳٪ و ماینوکسیدیل ۵٪ در درمان ریزش موی آندروژنتیک

زمینه و هدف: ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات رایج بین بیماری‌های مرتبط با پوست و مو است. ریزش موی ممکن است منجر به اضطراب، افسردگی، کاهش عزت‌نفس و نارضایتی از ظاهر گردد.

روش اجرا: بیماران با ریزش موی آندروژنتیک، در صورت داشتن شرایط، وارد مطالعه شدند. سپس این افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از شرکت‌کنندگان در تحقیق خواسته شد طبق پروتکل درمانی (روزی دو بار) به طور تصادفی محلول والپروئیک اسید ۸/۳٪ یا محلول ماینوکسیدیل ۵٪ را روی موضع دچار ریزش استعمال نمایند. بررسی موها در شروع مطالعه و ۲ ماه بعد از درمان با استفاده از دستگاه FotoFinder_trichoscale صورت گرفت.

یافته‌ها: ۲ ماه بعد از درمان در گروه والپروئیک اسید در مقایسه با قبل از درمان، شاخص anagen hair count ($P=0/02$)، شاخص general hair count ($P=0/03$) و شاخص terminal hair count ($P=0/012$) تغییر معنی‌دار نشان دادند، در حالی که شاخص vellus hair count ($P=0/097$) و telogen hair count ($P=0/059$) تغییر معنی‌داری نشان نداد. این تغییرات در گروه ماینوکسیدیل بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد می‌تواند در افزایش تعداد مو و کاهش درصد موهای تلوزن اثرات مثبتی نشان دهد. به علت مکانیسم تأخیری والپروئیک اسید، طول مدت درمان با این ترکیب می‌بایست بیشتر از ماینوکسیدیل به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شود.

کلیدواژه‌ها: والپروئیک اسید، ریزش موی آندروژنتیک، محلول موضعی، الگوی ریزش موی مردانه

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۱/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۲/۲۷

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۱): ۱۳-۳

آذین آیت‌اللهی^۱

ترانه یزدان‌پرست^۱

سامان احمدنصراللهی^۱

مهسا فتاحی^۱

مهدیه امام‌بخش^۲

علیرضا فیروز^۱

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

ترانه یزدان‌پرست

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵

پست الکترونیک:

drtaraneh@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

ریزش موی ممکن است موقت یا دائم باشد. تشخیص ریزش موی با تست‌های فیزیکی و کلینیکال و آزمایشگاهی و گاهی نمونه‌برداری از کف سر، صورت می‌گیرد. برخی بیماری‌های عفونی، مشکلات تغذیه‌ای، بیماری‌های خودایمنی، عوامل ژنتیکی مستعدکننده یا عوامل محیطی می‌تواند منجر به این اختلال در انسان گردد.^۴ ریزش موی انواع مختلفی دارد؛ مانند آلوپسی آندروژنتیک، تلوزن افلوویوم و آلوپسی آره‌آتا که در این

ریزش موی آندروژنتیک یکی از شایع‌ترین انواع ریزش موها است که در ۵۰ درصد مردان ۱۸ تا ۴۹ سال رخ می‌دهد. ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات شایع در میان بیماری‌های پوست و مو است. ریزش موی با الگوی مردانه اغلب به عنوان یک وضعیت پزشکی نسبتاً جزئی تلقی می‌شود؛ اما ممکن است نتایجی مانند افسردگی، اضطراب، کاهش اعتمادبه‌نفس و عدم رضایت از ظاهر را در پی داشته باشد.^{۱-۳}

اسید در درمان ریزش مو اشاره شده است. هدف ما در این مطالعه مقایسه اثربخشی محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد و محلول ماینوکسیدیل ۵ درصد در درمان بیماران آندروژنتیک آلوپسی می‌باشد.

روش اجرا

این مطالعه در آزمایشگاه ارزیابی بالینی فرآورده‌های دارویی، آرایشی و بهداشتی (Dermalab) مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جدام، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. طول مدت انجام پژوهش ده ماه بود که به مدت چهار ماه بیمارگیری انجام شد و زمان مداخله دریافت دارو توسط بیماران شش ماه به طول انجامید. نوع مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی شده، فاز ۳، دو بازویی، موازی و یک‌سوکور بود که در دو گروه ۱۵ نفری انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل جنسیت مرد، سن ۴۹-۱۸ سال، وضعیت ریزش مو براساس شاخص نوروود (Norwood scale) در جایگاه II، III و IV، شرایط فیزیکی و روانی سالم و امضای آگاهانه رضایت‌نامه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل حساسیت به والپروئیک اسید یا ماینوکسیدیل، استفاده از عوامل تحریک‌کننده رشد مو در ۳ ماه اخیر، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم ۵ آلفا - ردوکتاز در سال گذشته، استفاده از ایزوترتینوئین در یک سال گذشته، شیمی‌درمانی در یک سال گذشته، مصرف مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی رشد مو در سه ماه گذشته، مصرف استروئید سیستمیک برای بیش از ۱۴ روز در ۲ ماه گذشته، سابقه هر نوع عفونت یا التهاب مزمن در کف سر، سرطان درمان‌نشده به‌جز basal cell carcinoma و squamous cell carcinoma در ناحیه‌ای غیر از کف سر، هرگونه جراحی روی پوست سر، موهای فرسوده، فشارخون کنترل‌نشده و سابقه افت فشارخون بود.

میان آلوپسی آندروژنتیک شیوع بیشتری دارد که وراثت و ژنتیک نقش اصلی در ایجاد این نوع ریزش مو دارد. هم‌چنین علل متفاوتی از قبیل کمبود مواد مغذی (زینک، ویتامین B12 و ویتامین D)، مصرف برخی از داروها مثل رتینوئیدها، ضدانقباضها (وارفارین)، داروهای قلبی (متوپرولول و پروپرانولول) و داروهای اعصاب (لیتیوم کربنات و سدیم والپروات) می‌توانند سبب ریزش مو شوند.^{۵۶}

در حال حاضر رایج‌ترین درمان‌های دارویی مانند قرص خوراکی فیناستراید ۱ میلی‌گرمی و محلول ۲ یا ۵ درصدی ماینوکسیدیل، درمان‌های اصلی شناخته‌شده برای این نوع ریزش مو هستند. روش‌های دیگری هم مثل کاشت مو مورد استفاده قرار می‌گیرند. عوارض شناخته‌شده شامل کاهش میل جنسی و اختلالات نعوظ در مردان و واکنش‌های پوستی مانند قرمزی و تحریک پوست سر و خارش است.^۷ از عوارض ماینوکسیدیل می‌توان به تحریک و قرمزی سطح پوست اسکالپ، خارش و پوسته‌ریزی و به‌ندرت سرگیجه و تورم اندام‌ها، افزایش ضربان قلب، خستگی و هایپرتریکوز اشاره کرد. هم‌چنین استفاده طولانی‌مدت از این محلول جهت پاسخ به درمان از معایب این دارو است.^۸

در نتیجه با توجه به عوارض این داروها مطالعاتی بر روی محلول موضعی والپروئیک اسید انجام شده است. این دارو جزو داروهای ضدتشنج است. این محلول از طریق مهار آنزیم گلیکوژن سنتتاز ۳ بتا و فعال کردن هم‌زمان مسیر wnt/بتاکاتنین که با سیکل رشد مو در ارتباط است، باعث افزایش فاز رشد مو (آنژن) می‌شود. محلول موضعی والپروئیک اسید هم‌چنین با مهار فعالیت هیستون دی‌استیلاز ۱۹ و ۲۰ و مسیرهای مختلف از جمله سلول‌های کنترل‌شده سیگنال و پروتئین کیناز c و بتاکاتنین، باعث رشد مو و تحریک فاز آنژن مو می‌شود.^{۹-۱۱}

در چند مطالعه به اثربخشی محلول والپروئیک

خطی ساده استفاده شده است. هم‌چنین برای داده‌های ازدست‌رفته (missing data) از روش last observation carried forward استفاده کرده‌ایم و برای جایگذاری داده‌های ازدست‌رفته برای دو متغیر سطح رضایت بیمار و پزشک از روش multiple imputation و استفاده از دو پکیج mice و sjmisc استفاده شده است. برای رسم نمودار از پکیج ggplot2 استفاده شده است. تمام محاسبات آماری توسط نرم‌افزار R نسخه ۳.۶.۲ انجام شده است. در این مطالعه سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

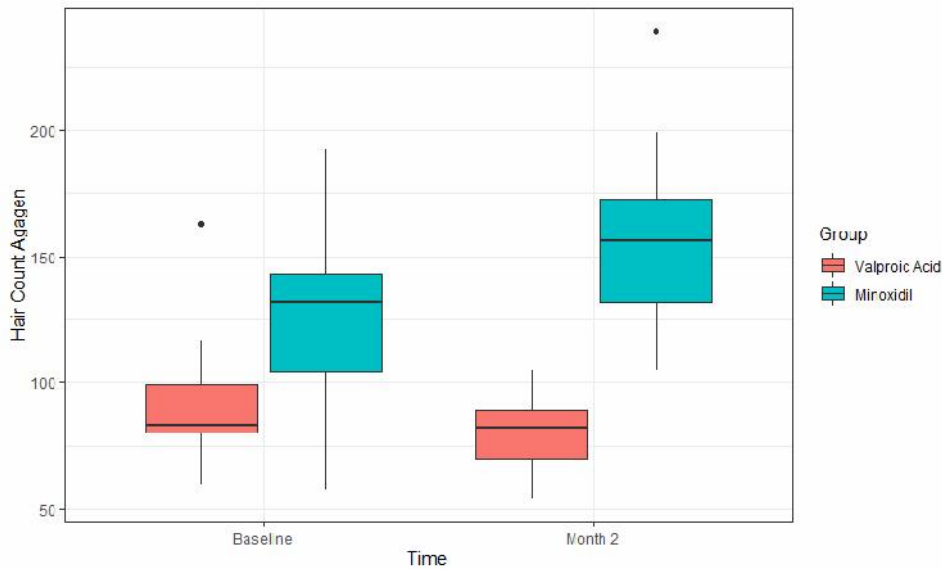
در این کار آزمایشی بالینی تعداد ۱۵ بیمار به گروه والپروئیک اسید و تعداد ۱۵ بیمار به گروه ماینوکسیدیل به‌صورت تصادفی اختصاص داده‌شد. تفاوت معنی‌داری بین سن بیماران در دو گروه مشاهده نشد ($P=0/5$).

در بررسی روند دو درمان طی زمان براساس متغیر anagen hair count در زمان baseline و ۲ ماه بعد از درمان (شکل ۱) در زمان baseline اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ($P=0/003$ ، $91/9 \pm 25/4$ در برابر $128/0 \pm 35/9$) به‌طوری‌که میزان این شاخص در گروه ماینوکسیدیل به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیگر بالاتر بود. به همین دلیل برای بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در زمان دوم (ماه دوم) باید این مقایسه براساس مقدار شاخص در زمان اول تعدیل می‌شد. پس از تعدیل، بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌داری از لحاظ شاخص anagen hair count در زمان دوم وجود داشت، به‌طوری‌که در زمان دوم مقدار شاخص در گروه ماینوکسیدیل به‌طور میانگین $57/1$ واحد بالاتر بود ($P<0/001$).

پارامترهای اندازه‌گیری‌شده شامل تعداد مو، میانگین ضخامت مو، درصد موهای فاز آنژن و تلوژن، تعداد موهای ولوس و ترمینال بود. جهت ساخت محلول موضعی والپروئیک اسید $8/3$ درصد، ابتدا مقدار $8/3$ گرم از پودر والپروئیک اسید را در اتانول 96 درصد حل نموده و سپس به آن آب مقطر اضافه کرده تا محلول آب و الکل 50% باشد (Ethanol 50%: up to 100g Valporoic acid: 8.3g).

با بیمارانی که ریزش مو آندروژنتیک دارند، مصاحبه گردید. در صورت داشتن شرایط ورود به مطالعه پس از دادن اطلاعات کامل درخصوص نوع مطالعه و کسب رضایت‌نامه کتبی، این بیماران وارد مطالعه شدند. سپس این افراد به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از شرکت‌کنندگان در تحقیق درخواست می‌شود طبق پروتکل درمانی (روزی دو بار) به‌طور تصادفی محلول والپروئیک اسید یا محلول ماینوکسیدیل را روی موضع دچار ریزش استعمال نمایند و بررسی پیش از آغاز درمان و ۲ ماه پس از درمان صورت گرفت. موارد موردبررسی شامل تعداد فولیکول‌های مو در ناحیه مشخص‌شده، تعداد موهای ولوس، تعداد موهای ترمینال، میانگین ضخامت موها، درصد موهای فاز آنژن و تلوژن و هم‌چنین واکنش پوستی ناحیه موردنظر و رضایت بیمار راجع به تغییرات ایجادشده پس از درمان بودند. بررسی موها در شروع مطالعه و در ۲ ماه بعد از درمان با استفاده از دستگاه FotoFinder_trichoscale صورت گرفت. این پژوهش با شناسه اخلاق IR.TUMS.MEDICINE.REC.1398.021. مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفت.

برای مقایسه دو نمونه کمی از آزمون تی مستقل و برای مقایسه دو نمونه رتبه‌ای، از آزمون من-ویتنی استفاده شد. برای بررسی اختلاف دو درمان در زمان دوم و تعدیل براساس زمان اول از مدل رگرسیون

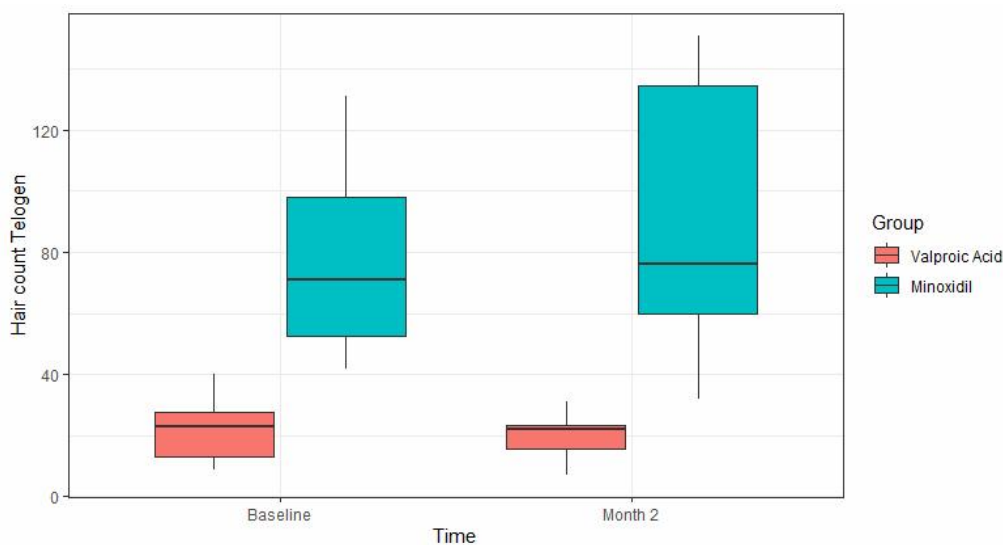


شکل ۱: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count anagen در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

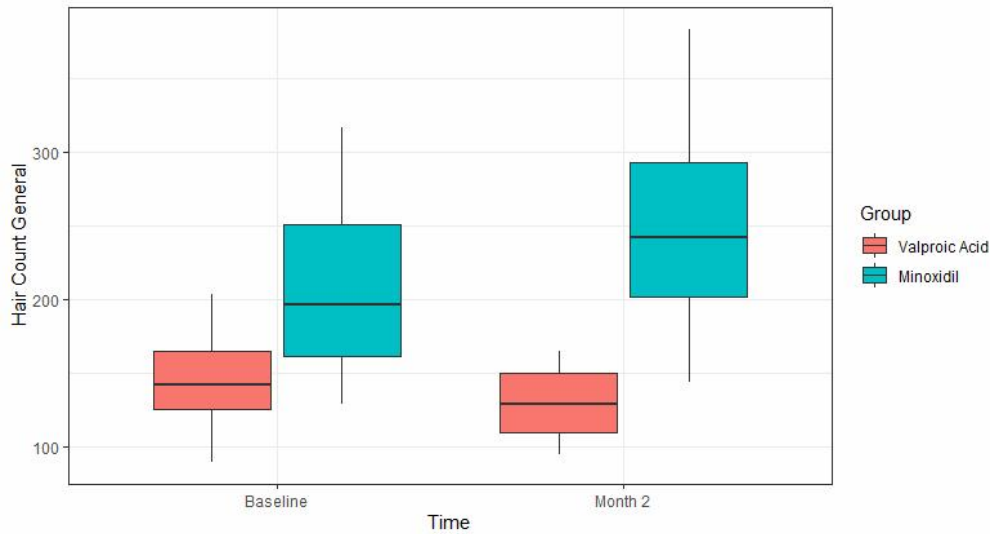
وجود داشت به طوری که میزان شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل به طور متوسط $75/05$ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ($P=0/003$).

بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی طی زمان از لحاظ شاخص general hair count نشان داد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($P=0/001$) در برابر $205 \pm 58/1$ در برابر $141 \pm 32/7$).

در بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه درمانی طی زمان از لحاظ شاخص telogen hair count مشاهده شد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P<0/001$) در برابر $23/3 \pm 10/7$ در برابر $76/3 \pm 31/2$ به طوری که در زمان baseline شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۲). در زمان دوم (ماه دوم) بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار



شکل ۲: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count telogen در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.



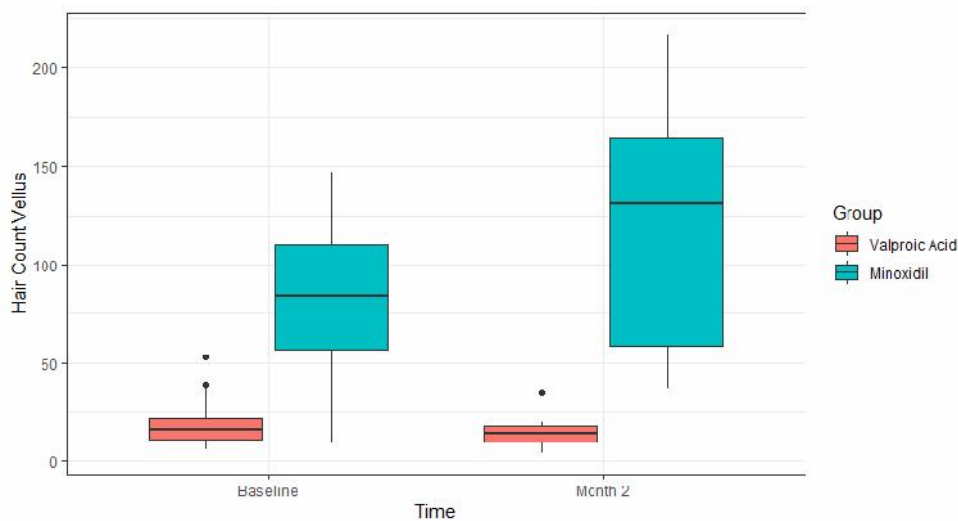
شکل ۳: نمودار جعبه‌ای شاخه hair count general در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۳). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص 1 general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط ۸۵/۴۳ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ($P < 0.001$).

در بررسی شاخص terminal hair count نشان داده

به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۳). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص 1 general hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط ۸۵/۴۳ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ($P < 0.001$).

در بررسی شاخص vellus hair count مشاهده شد که در زمان baseline بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت



شکل ۴: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count vellus در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

طی ۲ ماه مشاهده شد ($P=0/003$). در بررسی تغییر شاخص telogen hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/059$). به‌طور مشابه در شاخص telogen hair count در گروه ماینوکسیدیل نیز تغییر معنی‌داری طی زمان مشاهده نشد ($P=0/196$). شاخص general hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان تغییر معنی‌دار نشان داد ($P=0/03$). به‌طور مشابه در گروه ماینوکسیدیل نیز تغییر معنی‌دار مشاهده شد ($P=0/013$). در vellus hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/097$)؛ اما در گروه ماینوکسیدیل تغییر معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/03$). شاخص terminal hair count طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان در گروه والپروئیک اسید تغییر معنی‌دار نشان داد ($P=0/012$)؛ ولی در گروه ماینوکسیدیل تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/668$).

بحث

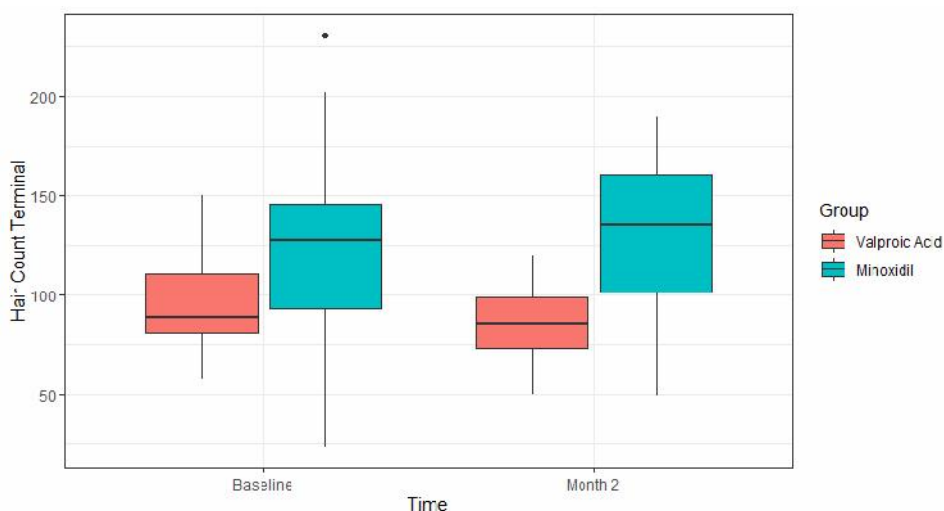
ریزش موی یکی از درگیری‌ها و مشکلات رایج در بین بیماری‌های مرتبط با پوست و مو است به‌طوری

شد که در زمان baseline بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($P=0/039$)، $95/2 \pm 25/2$ در برابر $124 \pm 53/1$ به‌طوری‌که در زمان baseline شاخص terminal hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌صورت معنی‌داری بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود (شکل ۵). در ماه دوم بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌دار وجود داشت به‌طوری‌که میزان شاخص terminal hair count در گروه ماینوکسیدیل به‌طور متوسط $33/35$ واحد بالاتر از گروه والپروئیک اسید بود ($P=0/006$).

ارزیابی پزشکان از دو درمان با استفاده از عکس، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ($P=0/76$). بررسی میزان رضایت بیماران از دو درمان اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ($P=0/015$).

در مورد متغیر شاخص Norwood توزیع فراوانی این متغیر در دو گروه در جدول ۱ گزارش شده است. تفاوت معنی‌داری بین شاخص Norwood در دو گروه مشاهده نشد ($P=0/9$).

در بررسی تغییر شاخص anagen hair count در گروه والپروئیک اسید طی زمان baseline تا ۲ ماه بعد از درمان، تغییر معنی‌دار مشاهده شد ($P=0/02$). به‌طور مشابه تغییر معنی‌داری در گروه ماینوکسیدیل



شکل ۵: نمودار جعبه‌ای شاخص hair count terminal در دو گروه والپروئیک اسید و محلول ماینوکسیدیل قبل و ۲ ماه پس از درمان.

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیر شاخص Norwood در دو گروه.

گروه	شاخص Norwood	تعداد (%)	P
والپروئیک اسید	خفیف	۸ (۵۳/۳٪)	۰/۹۰۷
	متوسط	۵ (۳۳/۳٪)	
	شدید	۲ (۱۳/۳٪)	
ماینوکسیدیل	خفیف	۹ (۶۰٪)	۰/۹۰۷
	متوسط	۳ (۲۰٪)	
	شدید	۳ (۲۰٪)	

که ۸۰ درصد از افراد با نژاد قفقازی نوعی از ریزش موی آندروژنتیک را تا قبل از ۷۰ سالگی تجربه می‌کنند^{۱۲}. ریزش مو با الگوی مردانه اغلب به‌عنوان یک وضعیت پزشکی نسبتاً جزئی تلقی می‌شود؛ اما ممکن است نتایجی مثل اضطراب، افسردگی، کاهش عزت نفس و نارضایتی از ظاهر را در پی داشته باشد. نتایج مطالعات چندملیتی نشان می‌دهد که ۹۶ درصد مردان ۲۵-۴۹ ساله در آمریکا، فرانسه، آلمان، اسپانیا، ژاپن و کره نگران ریزش موی خود می‌باشند و ۷۵ درصد آن‌ها به‌شدت نگران این قضیه بوده‌اند^{۱۳}.

درواقع درمان‌های موجود در درمان ریزش موی آندروژنیک هم به‌صورت خوراکی و هم به‌صورت موضعی می‌باشد که از جمله درمان‌های خوراکی می‌توان به قرص فیناستراید ۱ میلی‌گرمی اشاره کرد و هم‌چنین دوتاستراید که بسیار قوی‌تر از فیناستراید می‌باشد و تأثیر قابل‌توجهی در رشد مو داشته است.

از درمان‌های موضعی موجود می‌توان به ماینوکسیدیل اشاره کرد که در کنار فیناستراید از درمان‌های اثبات‌شده مؤثر است. از داروهای موضعی دیگر می‌توان به آنالوگ‌های پروستاگلاندین، فلوریدیل و کتوکونازول اشاره کرد که در واقع درمان‌های تأییدشده مؤثر نمی‌باشند. از محلول‌های با ترکیبات گیاهی مؤثر در درمان می‌توان به رزماری و عصاره گیاه نخل اره‌ای نیز اشاره کرد.

عوارض شناخته‌شده درمان‌های مدیکال مخصوصاً

فیناستراید مانند کاهش میل جنسی و اختلالات نعوظ در مردان و واکنش‌های پوستی مانند قرمزی و تحریک پوست سر و خارش می‌باشد. از عوارض محلول ماینوکسیدیل می‌توان به موارد تحریک و قرمزی سطح پوست اسکالپ و خارش و پوسته‌ریزی و به‌ندرت سرگیجه و تورم دست و پا و افزایش ضربان قلب و خستگی و هم‌چنین هایپرتریکوز اشاره کرد و استفاده طولانی‌مدت از این محلول جهت پاسخ به درمان از معایب این دارو به‌شمار می‌رود. در نتیجه با توجه به عوارض این داروها مطالعاتی بر روی محلول موضعی والپروئیک اسید انجام شده است. این دارو جزو داروهای ضدتشنج است که از طریق مهار آنزیم گلیکوژن سنتاز ۳ بتا و هم‌زمان فعال کردن مسیر بتا کاتینین/wnt که با سیکل رشد مو در ارتباط می‌باشد، باعث فاز رشد مو (آنژن) می‌شود.

محلول موضعی والپروئیک اسید هم‌چنین با مهار فعالیت هیستون دی‌استیلاز ۱۹ و ۲۰ و مسیرهای مختلف از جمله سلول‌های کنترل‌شده سیگنال و پروتئین کیناز c و بتاکاتینین باعث رشد مو و تحریک فاز آنژن مو می‌شود^{۹-۱۱}. محلول موضعی والپروئیک اسید به‌طور چشم‌گیری باعث تحریک روند رشد مو و هم‌چنین القای مارکرهای اپیدرمی مانند فیلاگرین، لوریکرین و آلکالین فسفاتاز پاپیلای پوست می‌شود، در حالی که ماینوکسیدیل که در درمان آلپسی به‌کار می‌رود در فعال کردن این مسیر نقشی ندارد.

خط اول درمان ریزش موی آندروژنتیک خفیف تا متوسط محلول موضعی ماینوکسیدیل می‌باشد. مکانیسم آن هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست و فرضیه‌های متعددی در این زمینه وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها، اثر گشادکنندگی عروق است که باعث افزایش جریان خون پوستی می‌شود. فرضیه بعدی رگ‌زایی در درمال پاپیلا هست که اتصال ماینوکسیدیل به گیرنده (A1,A2) آدنوزین باعث

آلپوسی آندروژنیک متوسط به مدت ۲۴ هفته تحت درمان با محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد قرار گرفتند و ۱۲ نفر در گروه پلاسبو تحت بررسی بودند و تحت آنالیز فتوتریکوگرام قرار گرفتند که میانگین تغییرات کل تعداد مو در گروه محلول موضعی والپروئیک اسید به طور معناداری بیشتر از گروه پلاسبو بود و هر دو گروه عوارض خفیف و محدودشونده‌ای داشتند. محلول والپروئیک اسید میزان کل موهای بیماران را افزایش داد و نشان داده شد، این محلول یک گزینه درمانی مناسب برای آلپوسی آندروژنیک می‌باشد.^{۱۱}

درواقع مطالعات انگشت‌شماری در این رابطه موجود است و تا به حال هیچ مطالعه‌ای محلول والپروئیک اسید را با سایر داروهای مؤثر در درمان ریزش مو مقایسه نکرده است. مطالعه ما اولین مطالعه‌ای است که اثربخشی محلول والپروئیک اسید را با محلول ماینوکسیدیل که از درمان‌های اثبات‌شده در ریزش مو می‌باشد، مقایسه کرده است.

نتایج حاضر نشان داد بین دو محلول ماینوکسیدیل و والپروئیک اسید اختلاف معناداری از جهت شاخص‌های رشد مو وجود نداشته است و نتایج حاصل بعد از ۲ ماه مصرف یکسان بوده است. با توجه به اینکه شاخص‌های رشد مو در base line در بیماران مصرف‌کننده ماینوکسیدیل بیشتر بوده است، محتمل است که تأثیر والپروئیک اسید بهتر بوده باشد. جینگ جو و همکارانش نیز نشان دادند که محلول والپروئیک اسید میزان کل موهای بیماران را افزایش داده است.^{۱۱}

در مطالعه ما میزان رضایت پزشک از دو گروه درمانی تفاوت قابل توجهی نداشت و هم‌چنین در میزان رضایت بیماران نیز در دو گروه درمانی تفاوت قابل توجهی وجود نداشت، در نتیجه میزان رضایت بیمار و پزشک از دو گروه درمانی یکسان بود، درحالی‌که در مطالعه‌ای که توسط جینگ جو و همکارانش انجام شد میزان رضایت بیماران از محلول والپروئیک اسید قابل توجه بوده است.^{۱۱}

تحریک رگ‌زایی می‌شود. هم‌چنین ماینوکسیدیل باعث طولانی‌تر شدن فاز آنژن شده و فاز تلوژن را کوتاه می‌کند. محلول و فوم ماینوکسیدیل ۲ و ۵ درصد موجود است که برای ریزش موی آندروژنتیک آقایان از ۵ درصد آن برای خانم‌ها از دو درصد استفاده می‌شود. مقدار مصرف به صورت ۱ سی‌سی دو بار در روز به مدت ۴ تا ۶ ماه که ماکسیمم اثر آن بعد از یک سال است. شایع‌ترین عوارض آن پرمویی صورت و دست‌ها، خارش کف سر، که منجر به پوسته‌پوسته‌شدن کف سر می‌شود و التهاب و قرمزی است.^{۱۳-۱۵}

هافمن و همکاران در سال ۲۰۰۵ به بررسی اثرات محلول ماینوکسیدیل ۵ درصد در ریزش موی آندروژنتیک در ۱۰ زن و ۲۱ مرد پرداختند و بعد از ۶ ماه استفاده از محلول، آنالیز توسط دستگاه فوتوفایندر انجام شد و افزایش ضخامت مو و افزایش تعداد موهای ترمینال از نظر آماری معنادار شده بود.^{۱۶} لوریزو و همکاران در سال ۲۰۰۶ به ارزیابی کارایی فیناستراید خوراکی در زنانی که قرص ضدبارداری حاوی دروسپیرنون و اتینیل استرادیول مصرف می‌کردند و هم‌چنین ریزش موی با الگوی زنانه داشتند، پرداختند و بعد از ۱۲ ماه توسط دستگاه فوتوفایندر به بررسی ضخامت موها پرداختند، افزایش ضخامت موها بعد از یک سال معنادار شده بود.^{۱۷}

نیوز و گارزا در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که مهار آنزیم پروستاگلندین دی دو سنتاز ممکن است جلوی ریزش مو مردانه را بگیرد.^{۱۸} روسی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ به این نتیجه رسیدند که محلول موضعی ستیریزین یک درصد با افزایش تراکم موها و تبدیل موهای ولوس به ترمینال باعث بهبودی آلپوسی آندروژنتیک می‌شود.^{۱۹}

در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که محلول والپروئیک اسید با مهار گلیکوژن سنتتاز ۳ بتا و فعال کردن مسیر wnt/b-catenin با روند رشد مو و القای فاز آنژن مو در ارتباط است. ۱۵ نفر از مردان با

جنسیت بر روی شاخص‌های بیومتریکی مو تأثیرگذار است، پیشنهاد می‌شود همین روش کار بر روی جنس مؤنث نیز صورت گیرد.

نتیجه می‌گیریم محلول والپروئیک اسید ۸/۳ درصد می‌تواند در افزایش تعداد مو و کاهش درصد موهای تلوزن اثرات مثبتی نشان دهد. به‌علت مکانیسم تأخیری والپروئیک اسید، طول مدت درمان با این ترکیب می‌بایست بیشتر از ماینوکسیدیل به‌عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شود.

درخصوص محدودیت‌های مطالعه، لازم به ذکر است با توجه به شرایط تحریم که امکان تهیه محلول والپروئیک اسید نبود؛ نیز در شرایط پاندمی کرونا، امکان فالوآپ بیماران بیش از ۲ ماه وجود نداشت و درواقع ۲ ماه زمان کمی است که بتوان اثربخشی محلول والپروئیک اسید را بررسی کرد و حداقل زمان لازم جهت دستیابی به نتیجه مطلوب ۶ ماه می‌باشد.

درخصوص پژوهش‌های آتی پیشنهاد می‌شود با توجه به اثرات تأخیری والپروئیک اسید دوز دارو یا طول مدت مصرف دارو افزایش یابد. با توجه به اینکه تحقیق حاضر بر روی جنس مذکر صورت گرفته و

References

1. Hasanzadeh H, Nasrollahi SA, Halavati N, et al. Efficacy and safety of 5% minoxidil topical foam in male pattern hair loss treatment and patient satisfaction. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2016; 25: 41-4.
2. Tang PH, Chia HP, Cheong LL, et al. A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J* 2000; 4: 202-05.
3. França K, Rodrigues TS, Ledon J, et al. Comprehensive overview and treatment update on hair loss. 2013; 3:1-8.
4. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, et al. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: going beyond androgens and anti-androgens. *Dermatol Ther* 2019; 32: e13059.
5. Hlail AT. Various types of Alopecia and the options of the treatment. *KCMJ* 2020; 16.
6. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, et al. Common causes of hair loss—clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2021; 35: 629-40.
7. Motofei IG, Rowland DL, Sarbu MI, et al. Finasteride and androgenic alopecia; from therapeutic options to medical implications. *J Dermatol Treat* 2020; 31:415-21.
8. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 2777.
9. Shin HS, Won CH, Lee SH, et al. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 285-90.
10. Lee SH, Yoon J, Shin SH, et al. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS One*. 2012; 7: e34152.
11. Jo SJ, Choi SJ, Yoon SY, et al. Valproic acid promotes human hair growth in in vitro culture model. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 16-24.
12. Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 246-53.
13. Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, et al. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1594-600.

14. Patel B, Velasco MA, Gutierrez FT, et al. Addressing androgenetic Alopecia-A complex disorder-with a multilateral treatment strategy. *MOJ Bioequiv Availab* 2017; 3: 11-8.
15. Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1295-304.
16. Hoffmann R, Van Neste D. Recent findings with computerized methods for scalp hair growth measurements. *J Investig Dermatol Symp* 2005; 10:285-88.
17. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, et al. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol* 2006; 142: 298-302.
18. Nieves A, Garza LA. Does prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness?. *Exp Dermatol* 2014; 23: 224-27.
19. Rossi A, Campo D, Fortuna MC, et al. A preliminary study on topical cetirizine in the therapeutic management of androgenetic alopecia. *J Dermatol Treat* 2018; 29: 149-51.

Comparison of the efficacy of valproic acid 8.3% and minoxidil 5% topical solutions in the treatment of androgenetic alopecia

Azin Ayatollahi, MD¹
Taraneh Yazdanparast, PhD¹
Saman Ahmadnasrollahi, PhD¹
Mahsa Fattahi, PhD¹
Mahdieh Emambakhsh, MD²
Alireza Firooz, MD¹

1. Center for Research & Training in Skin Diseases & Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Apr 08, 2022
Accepted: Apr 28, 2022
Pages: 3-13

Corresponding Author:
Taraneh Yazdanparast, PhD

No. 415, Taleqani Ave., Tehran, Iran
Email: drtaraneh@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: Hair loss is one of the most common problems among the skin and hair related diseases. Hair loss can lead to anxiety, depression, low self-esteem and dissatisfaction with appearance.

Methods: Patients with androgenetic alopecia who met the eligibility criteria entered the study. Participants were asked to randomly apply a solution of valproic acid 8.3% or a solution of minoxidil 5% on the affected areas according to the treatment protocol (twice a day). Before and 2 months after treatment, the participants were evaluated. The studied indices included the number of hair follicles in the specified area, the number of velus hairs, the number of terminal hairs, the average hair thickness, and the percentage of hairs in the anagen and telogen phases, as well as the skin reactions in the area. Hairs were examined at the beginning of the study and at 2 months after treatment using Foto Finder-trichoscale device.

Results: Two months after treatment compared to baseline in the valproic group, anagen hair count index ($P=0.02$), general hair count index ($P=0.03$), and terminal hair count index ($P=0.012$) showed significant changes. While telogen hair count ($P=0.059$) and vellus hair count ($P=0.097$) did not show significant changes. These changes were more significant in minoxidil group.

Conclusion: 8.3% valproic acid solution showed positive effects in increasing the number of hairs and decreasing the percentage of telogen hairs. Due to the delayed mechanism of valproic acid, the duration of treatment with this compound should be considered longer than minoxidil as a positive control.

Keywords: valproic acid, androgenetic alopecia, topical solution, male pattern hair loss

