

Zmiany w dynamice wzrostu włosów u szczurów po zastosowaniu metotreksatu, metoprololu i naproksenu

Changes in the dynamics of hair growth in rats after application of methotrexate, metoprolol and naproxen

Patrycja Stankiewicz-Habrat¹, Ligia Brzezińska-Wciśło²

¹Oddział Dermatologii Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie, kierownik Oddziału: dr n. med. Monika Kapińska-Mrowiecka

²Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wciśło

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 1: 11–17

Streszczenie

Cel: Ocena dynamiki wzrostu włosów u szczurów po zastosowaniu metotreksatu, metoprololu i naproksenu w porównaniu z cyklofosfamidem.

Materiał i metody: Siedemdziesiąt szczurów w pierwszym dniu badania poddano ręcznej epilacji i zabieg ten powtarzano co miesiąc, naprzemiennie po symetrycznych stronach grzbietu. Korzenie włosów pobierano 2 razy w tygodniu i oglądano pod mikroskopem świetlnym.

Wyniki: W grupie otrzymującej cyklofosfamid stwierdzono, że przebieg wszystkich cykli włosowych przedstawia obraz łysienia telogenowo-dystroficznego. W grupie, w której szczury otrzymywały metotreksat, odnotowano również obraz łysienia telogenowo-dystroficznego. Metoprolol powodował początkowo skrócenie cyklu włosowego, a następnie prowadził do powrotu do prawidłowej długości cyklu włosowego. Makroskopowo zauważono korzystny efekt stosowania leku, tj. zwiększenie gęstości i puszystości włosów. Podawanie naproksenu prowadziło początkowo do skrócenia cyklu włosowego, a następnie do stopniowego „przyzwyczajenia” organizmu do podawanego leku, czego efektem była prawidłowa długość trwania kolejnych cykli włosowych.

Słowa kluczowe: mieszek włosowy, cykl włosowy, fizjologia wzrostu włosów, wypadanie włosów, łysienie.

Abstract

Aim: The aim of this study was to assess the dynamics of hair regrowth in rats after application of methotrexate, metoprolol and naproxen in comparison with cyclophosphamide.

Material and methods: On the first day of the study, all 70 rats underwent manual epilation. The epilation was repeated every month, alternatively on symmetric sides of the back. The hair roots were sampled twice a week and were examined in a light microscope.

Results: In the group which received cyclophosphamide, it was visible that the course of all the cycles presents a pattern of telogen-dystrophic alopecia. Macroscopic signs of diffused depletion of hair are observed. In the group which received methotrexate telogen-dystrophic alopecia is also observed. Metoprolol initially shortens the hair cycle and next the hair cycle returns to normal. On the macroscopic examination one can see a positive effect of the drug (i.e. increased hair density and volume). Naproxen initially leads to shortening of the hair cycle and then it gradually induces a kind of “tolerance”. This results in normal hair length of the following hair cycles.

Key words: hair follicle, hair cycle, physiology of hair growth, hair loss, alopecia.

Adres do korespondencji: dr n. med. Patrycja Stankiewicz-Habrat, Oddział Dermatologii Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie, os. Na Skarpie 66, 31-913 Kraków, tel. +48 12 644 37 10, e-mail: patrycjahabrat@gmail.com

Wprowadzenie

Wypadanie włosów jest stosunkowo częstym zjawiskiem zgłaszanym przez pacjentów. Polega ono na zachwianiu równowagi między odrostem a utratą włosów. Dolegliwość ta może być dla chorego bardzo dokuczliwa, zwłaszcza jeżeli prowadzi do przerzedzenia włosów lub częściowego, a nawet całkowitego wyłysienia. Wśród wielu czynników powodujących utratę włosów (stres, gorączka, choroby nowotworowe, zaburzenia hormonalne) należy uwzględnić również stosowanie leków. Stwierdzenie, czy wypadanie włosów spowodowała choroba podstawowa czy stosowany lek, jest często bardzo trudne. Wiedza lekarzy na ten temat ogranicza się do obserwacji klinicznych i nie jest poparta dokładnymi badaniami trichologicznymi, które mogłyby przybliżyć przyczynę tej dolegliwości [1, 2].

Przykładem może być metotreksat, który jest cytostatykiem stosowanym w leczeniu białaczek u dzieci, nowotworów płuc, piersi, pęcherza moczowego, w przewlekłej terapii ciężkiej łuszczycy i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Lek ten może powodować wypadanie włosów, ich przerzedzenie, a także łysienie. Powyższe obserwacje potwierdzono na oddziałach onkologii, dermatologii oraz reumatologii [1–8]. Aby jednak otrzymać pełny obraz szkodliwego działania metotreksatu na wzrost włosów, uzasadnione wydało się przeprowadzenie badań trichologicznych.

Leki β -adrenolityczne (metoprolol) mogą również powodować łysienie. Potwierdzają to kliniczne obserwacje dokonane przez lekarzy różnych specjalności (chorób wewnętrznych, kardiologii, neurologii). Leki te są powszechnie stosowane w nadciśnieniu tętniczym, chorobie niedokrwiennej serca, zaburzeniach rytmu serca, profilaktyce przeciwważowej, a także w zapobieganiu nawrotom migreny. Mimo tak częstego ich stosowania i pojawiania się efektu niepożądanego w postaci wypadania włosów [9–12], nie prześlędzono dotąd na modelu zwierzęcym cyklu włosowego w trakcie podawania tego leku.

Trzecim lekiem wykorzystanym w badaniu był naproksen. Lek ten, należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jest używany w wielu przypadkach przez lekarzy i pacjentów głównie w chorobach reumatoidalnych (RZS, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – ZZSK), a także w innych dolegliwościach bólowych mięśni i stawów o różnym pochodzeniu. Jednym z niepożądanych objawów pojawiającym się w trakcie jego stosowania jest łysienie, a zjawisko to może przekształcić się w problem związany z samoakceptacją [13, 14]. Dotychczas jednak nie przeprowadzono badań trichologicznych.

Cel

Celem pracy była ocena wzrostu włosów u szczurów szczepu Wistar po zastosowaniu metotreksatu, będącego stosunkowo często podawanym lekiem cytostatycznym, metoprololu, który jest powszechnie stosowanym lekiem przeciwnadciśnieniowym, oraz naproksenu, leku z grupy

niesteroidowych leków przeciwzapalnych o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym w porównaniu z cyklofosfamidem, hamującym wzrost włosów i będącym w tym doświadczeniu tzw. standardem wewnętrznym.

Materiał i metody

Do eksperymentu wybrano szczury – samce szczepu Wistar – w wieku 4–5 tyg., o masie 110–120 g. Badania przeprowadzono na 70 szczurach podzielonych na 7 grup (po 10 szczurów w każdej grupie). Wszystkie grupy znajdowały się w osobnych klatkach, przebywały w stałej temperaturze pomieszczenia oraz otrzymywały odpowiednią karmę (karmniki) i wodę (pojniki do ssania).

W doświadczeniu 4 grupy (IV, V, VI, VII) otrzymywały wybrane leki powodujące lub mogące powodować łysienie, tj. cyklofosfamid (standard wewnętrzny), metotreksat, metoprolol i naproksen, a 3 grupy (I, II, III) były grupami kontrolnymi. Wymienione leki podawano zwierzętom codziennie, jednorazowo, za pomocą sondy dożołądkowej (w celu wprowadzenia sondy dożołądkowej szczury unieruchomiono w uchwycie grzbietowym). Roztwór podawany szczurom przygotowano tak, aby zastosowana dawka, obliczana na kilogram masy ciała, znalazła się w objętości 1 ml.

Przy ustalaniu odpowiedniej dla zwierząt dawki leku opierano się na stosowanych w piśmiennictwie dawkach (w zakresie dawek stosowanych w badaniach eksperymentalnych). W przypadku trzech leków przyjęto ich wartości pośrednie, oscylujące wokół $1/30 DL_{50}$ (dawkowania doustnego dla szczurów): cyklofosfamidu wg Wheelera, metoprololu wg Bodina oraz naproksenu wg Roszkowskiego [15]. Dawkę metotreksatu ustalono na podstawie badań prowadzonych nad toksycznością tego leku przez Murakami i wsp. [16]. Wszystkie leki podawano w odpowiedniej dawce, proporcjonalnej do aktualnej masy ciała szczura.

Wszystkie 70 szczurów w pierwszym dniu badania, w okresie telogenu aktualnego cyklu włosowego, poddano ręcznej epilacji przy użyciu kleszczyków Kochera, okolicy krzyżowej po lewej stronie grzbietu (pole o wymiarach 15×15 mm), w celu wywołania cyklu włosowego indukowanego (cykl indukowany I) i zabieg ten powtarzano co miesiąc, naprzemiennie po symetrycznych stronach grzbietu.

Korzenie włosów pobierano 2 razy w tygodniu, przez cały 3-miesięczny czas trwania badania, symetrycznie po obu stronach okolicy krzyżowej, tzn. z pola, w którym wcześniej dokonano ręcznej epilacji w celu wywołania cyklu indukowanego, oraz z pola, w którym przebiegał cykl spontaniczny. Z każdego pola badania pobierano do badania ponad 100 korzeni włosów.

Przebieg procedury pobierania korzeni włosów opiera się na informacjach zawartych w publikacjach opisujących cykl wzrostu włosów u zwierząt doświadczalnych oraz na wieloletnich badaniach dotyczących analizy tri-

chologicznej, prowadzonych przez Katedrę i Klinikę Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego [17–19].

Wyrwane korzenie włosów (w celu wykonania trichogramu) po nałożeniu na szkiełko podstawowe z kroplą olejku immersyjnego i przykryciu szkiełkiem nakrywkowym oglądano pod mikroskopem świetlnym w powiększeniu 4 × 10. Na podstawie charakterystycznej morfologii włosów typowej dla anagenu, katagenu, telogenu oraz obecności włosów dystroficznych obliczano proporcje procentowe włosów w różnych fazach cyklu.

Dwa razy w tygodniu, w dniach, w których pobierano od zwierząt włosy do badania mikroskopowego, oceniano również zmiany makroskopowe owłosienia szczurów, którym podawano leki, w porównaniu z owłosieniem u szczurów z grup kontrolnych. W czasie doświadczenia analizowano szybkość odrostu po epilacji i wzrostu włosów, grubość łodyg, ich gęstość oraz puszystość.

W celu stwierdzenia prawidłowego stanu ogólnego i prawidłowego rozwoju fizycznego badanych zwierząt dokonywano pomiaru masy ciała oraz oznaczenia morfologii. Wszystkie szczury biorące udział w doświadczeniu ważono na czczo 2 razy w tygodniu przy użyciu wagi elektronicznej dla małych zwierząt. Każdemu zwierzęciu pobiera-

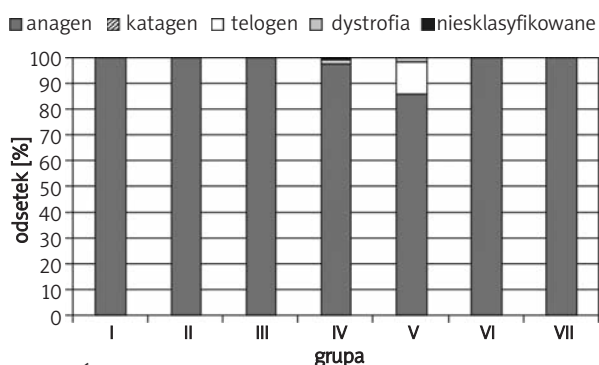
no również krew z żyły ogonowej w pierwszym i ostatnim dniu doświadczenia oraz po 6 tyg. jego trwania.

Wyniki

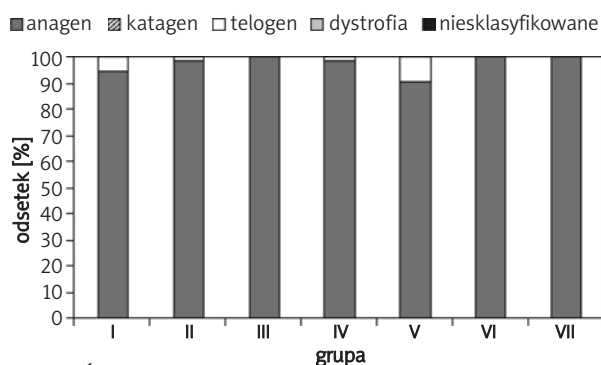
W grupach kontrolnych I–III nie stwierdzono odchyłeń w procentach liczby włosów anagenowych, katagenowych i telogenowych, zarówno w cyklu indukowanym, jak i spontanicznym, w porównaniu z danymi z piśmiennictwa [17, 18]. Czas trwania każdego cyklu włosowego w tej grupie wynosił 30 dni.

Oceniając makroskopowo sierść szczurów, nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w wyglądzie włosów podczas trwania całego doświadczenia.

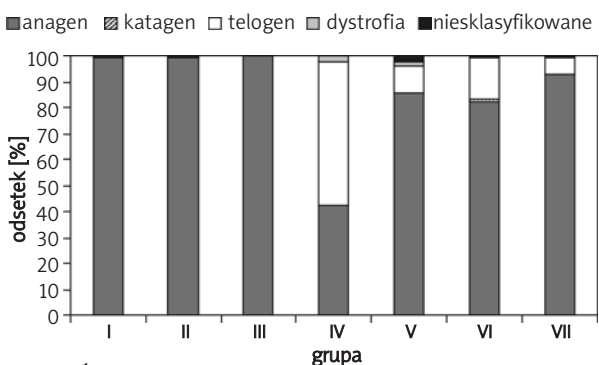
W grupie IV, otrzymującej cyklofosfamid, w przeprowadzonym doświadczeniu uzyskane wyniki potwierdzają fakt, że cykle włosowe u zwierząt otrzymujących ten lek różnią się w sposób istotny od cykli fizjologicznych [17, 18]. Już w 9. dniu doświadczenia w obu cyklach włosowych I pojawiły się pierwsze włosy dystroficzne (ryc. 1., 2.), których liczba stale się zwiększała w czasie całego cyklu, a w kolejnych cyklach (II i III) liczba włosów dystroficznych stopniowo się zmniejszała.



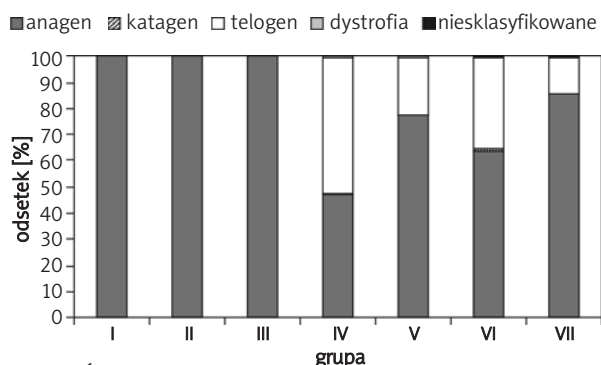
Ryc. 1. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 9. dzień cyklu I indukowanego (cyklofosfamid)



Ryc. 2. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 9. dzień cyklu I spontanicznego (cyklofosfamid)



Ryc. 3. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 13. dzień cyklu I indukowanego (cyklofosfamid)

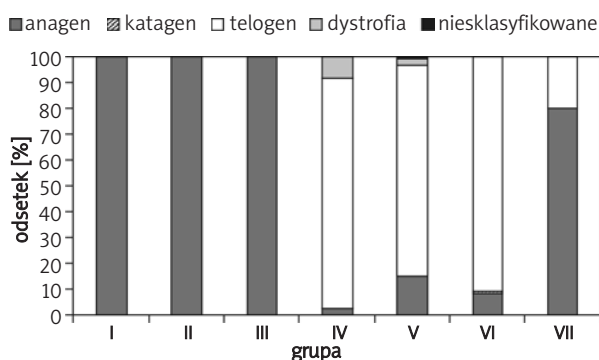


Ryc. 4. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 13. dzień cyklu I spontanicznego (cyklofosfamid)

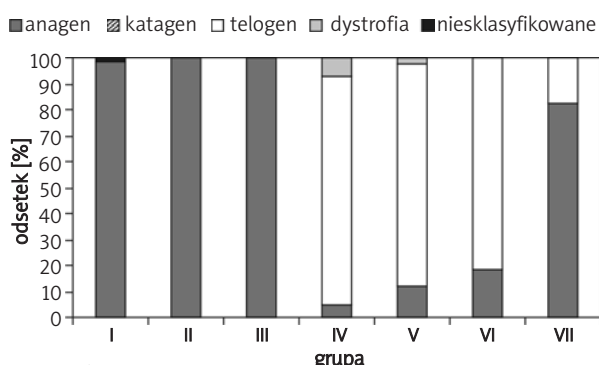
Obserwując fazę anagenu w pierwszym badanym cyklu włosowym, można było zauważyć wyraźne jej skrócenie do 13 dni (ryc. 3., 4.) w porównaniu z grupą kontrolną i oraz wahania w długości trwania fazy anagenu w pozo-



Ryc. 5. Widoczne nasilone przerzedzenie włosów u szczura z grupy IV po zastosowaniu cyklofosfamidu w III cyklu indukowanym



Ryc. 6. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I-VII – 16. dzień cyklu I indukowanego (metotrexat)



Ryc. 7. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I-VII – 16. dzień cyklu I spontanicznego (metotrexat)

stałych cyklach indukowanych od 16 do 11 dni odpowiednio w cyklu II i III. W cyklu spontanicznym III obserwowano natomiast wydłużenie fazy anagenu do 19 dni, po wcześniejszym jej skróceniu do 11 dni w cyklu spontanicznym II. Porównując te cykle włosowe, widać było, że uszkodzenie mieszka włosowego nasila się w I i III cyklu indukowanym oraz w I i II cyklu spontanicznym.

Wszystkie cykle włosowe trwały 30 dni, a odrost włosów po epilacji w cyklu włosowym indukowanym II i III był opóźniony o 5 dni w stosunku do grup kontrolnych.

W ocenie makroskopowej stanu owłosienia u badanych szczurów można było zauważyć nasilające się w czasie trwania doświadczenia (zwłaszcza w cyklach II i III) przerzedzenie włosów (ryc. 5.).

Przebieg wszystkich cykli włosowych przedstawiał obraz łysienia mieszanego (dystroficzno-telogenowego), łączącego cechy łysienia anagenowego i telogenowego.

W grupie V (otrzymującej metotreksat) pierwsze włosy dystroficzne u badanych zwierząt zaczęły pojawiać się, podobnie jak w przypadku cyklofosfamidu, już w 9. dniu badania (ryc. 1., 2.), ale ich liczba nie zmniejszała się, a pozostawała raczej na stałym poziomie, wykazując niewielką tendencję wzrostową w cyklu włosowym III.

Analizując wpływ metotreksatu na długość trwania fazy wzrostu włosów, widać było, że w cyklu I zarówno indukowanym, jak i spontanicznym, faza anagenu skróciła się pod wpływem leku i kończyła się w 16. dniu trwania cyklu I (ryc. 6., 7.). Jeżeli chodzi o długość trwania fazy anagenu w następnych cyklach, to wydłużyła się ona w cyklu II w porównaniu z cyklem I o 1–2 dni, natomiast w cyklu indukowanym III doszło do ponownego jej skrócenia do 11–14 dni.

Oceniając cykle indukowane i spontaniczne I, II i III, ukazał się obraz łysienia telogenowo-dystroficznego, porównywalny z obrazem łysienia po cyklofosfamidzie, o nieco mniejszym odsetku włosów dystroficznym, których liczba się nie zmniejszała w czasie trwania cykli I, II i III, oraz z niewielkimi zmianami w długości trwania fazy anagenu utrzymującymi się na poziomie 16 dni (ze skróceniem fazy anagenu w cyklu indukowanym III).

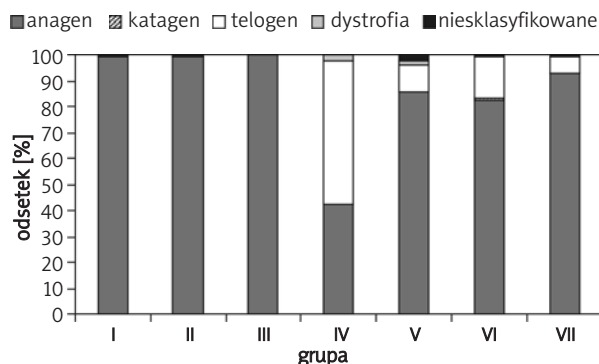
W pierwszym miesiącu badania zmiany makroskopowe dotyczące owłosienia nie wykazywały istotnych zmian, natomiast pod koniec 2. mies. można było zauważyć stopniowe nasilanie się przerzedzenia włosów (ryc. 8.).

W grupie VI, w której szczury otrzymywały metoprolol, zauważono, że w 13. dniu doświadczenia nastąpiło zmniejszenie liczby włosów anagenowych i przedwczesne rozpoczęcie fazy telogenu (ryc. 9., 10.). W kolejnych cyklach doświadczenia można było jednak zauważyć stopniowe wydłużanie się fazy anagenu, aż do 20, a następnie 22 dni, tj. do długości występującej w grupach kontrolnych I, II i III.

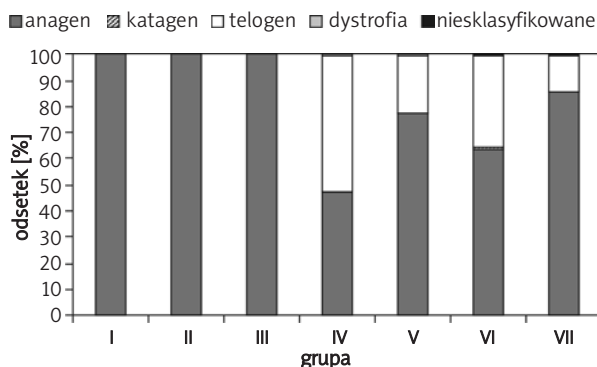
Analizując kolejne cykle włosowe indukowane i spontaniczne I, II i III, po zastosowaniu metoprololu początkowo zauważono skrócenie całego cyklu włosowego I (również skrócenie anagenu, podobnie jak miało to miejsce w grupie IV), a następnie w czasie trwania doświadczenia stopniowe wydłużanie się fazy anagenu.



Ryc. 8. Widoczne przerzedzenie włosów u szczura z grupy V po zastosowaniu metotreksatu w III cyklu indukowanym



Ryc. 9. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 13. dzień cyklu I indukowanego (metoprolol)



Ryc. 10. Średnie wartości procentowe włosów w danej fazie wzrostu w poszczególnych grupach I–VII – 13. dzień cyklu I spontanicznego (metoprolol)



Ryc. 11. Szczur należący do grupy VI w 27. dniu cyklu I – widoczne zwiększenie gęstości i puszystości włosów

Makroskopowo zauważono wyraźną poprawę stanu włosów (zwiększenie gęstości i puszystości), zwłaszcza po 1. mies. trwania doświadczenia (ryc. 11).

W grupie VII, w której szczurom podawano naproksen, porównanie cyklu indukowanego I i spontanicznego I z grupą kontrolną I wskazało na uszkodzenie mieszków włosowych prowadzące do skrócenia całego cyklu włosowego, jednak w kolejnych cyklach (II i III indukowanym) wytworzyło się jakby „przyzwyczajenie” do podawanego leku i powrót do długości cyklu włosowego, takiego jak w grupie kontrolnej I.

Skrócenie cyklu włosowego w 1. mies. doświadczenia nie wpłynęło na makroskopowy stan owłosienia u szczurów. Przez cały czas trwania badania włosy były gładkie, lśniące i o niezmienionej gęstości, podobnej jak w grupach kontrolnych.

Omówienie wyników

Analizując zmiany w owłosieniu szczurów w grupach kontrolnych I, II i III w czasie całego, 3-miesięcznego, badania, można było zauważyć brak istotnych odchyleń

w procentowych proporcjach liczby włosów w danej fazie cyklu między grupami i porównywalne ich wartości do tych, jakie podawane są w piśmiennictwie [17, 18].

Stan taki przekonuje również do tego, że w badanych grupach stres wywołany pobieraniem od zwierząt krwi oraz wprowadzaniem do ich przetyku sondy dożołądkowej nie był na tyle silny, aby wpływać na wyniki całego badania.

Otrzymującą cyklofosfamid grupę IV wybrano w tym doświadczeniu tzw. standardem wewnętrznym. Pojawianie się łysienia po wyżej wymienionym leku badano na modelach doświadczalnych (szczury szczepu Wistar) na Śląskim Uniwersytecie Medycznym przez Brzezińską-Wcisło [17, 19], a ten pojawiający się u ludzi objaw uboczny stosowania tego leku opisywano również w piśmiennictwie [1, 3, 20, 21].

Zmniejszanie się liczby włosów dystroficznych w czasie trwania całego doświadczenia może świadczyć o powstaniu tolerancji i zmniejszeniu reagowania na uszkadzające działanie leku.

Podobne obserwacje poczyniła wcześniej Brzezińska-Wcisło, analizując działanie cytostatyków, w tym cyklo-

fosfamidu, na włosy szczurów. Stwierdziła, że w kolejnych cyklach, w których podawano zwierzętom omawiany lek, dochodziło do stopniowej redukcji liczby włosów dystroficznych [19, 22].

Kostanecki [18] podaje natomiast, że można stwierdzić odrost włosów u pacjentów nie tylko po zakończonej chemioterapii, ale również w czasie jej trwania. Mechanizm wytworzenia tej oporności nie został jeszcze poznany i niewątpliwie jego odkrycie mogłoby umożliwić takie prowadzenie leczenia chorych, aby zapobiec albo przynajmniej ograniczyć nasilenie powikłania, jakim jest łysienie.

Badając włosy szczurów, które otrzymywały metotreksat, stwierdzono nieprawidłowości zarówno dotyczące badań trichologicznych, jak i samego stanu klinicznego owłosienia zwierząt. Oceniając cykle włosowe I, II i III, po zastosowaniu metotreksatu odnotowano obraz łysienia telogenowo-dystroficznego (o nieco mniejszym odsetku włosów dystroficznych w porównaniu z obrazem po podaniu cyklofosfamidu), w którym liczba włosów dystroficznych się nie zmniejszała w czasie całego badania oraz stwierdzono niewielkie wahania w długości trwania fazy anagenu. Metotreksat, podobnie jak cyklofosamid, jest lekiem powszechnie stosowanym nie tylko w przypadku chorób nowotworowych, ale również ze względu na dużą skuteczność w chorobach dermatologicznych, takich jak łuszczyca czy łuszczycowe i reumatoidalne zapalenie stawów. Po zastosowaniu metotreksatu zwykle dochodzi u pacjentów do niewielkiego przerzedzenia włosów, jednak wśród doniesień klinicznych zdarzają się przypadki nasilonego łysienia po zastosowaniu tego leku immunosupresyjnego. Trout i Kemmann [8] opisali przypadek kobiety, która otrzymała pojedynczą dawkę metotreksatu (50 mg/m²) 2-krotnie z powodu ciąży pozamacicznej. Za każdym razem u pacjentki pojawia się obraz odwracalnego łysienia z utratą ok. 50% włosów.

W piśmiennictwie można również znaleźć prace opisujące możliwość pojawienia się łysienia po zastosowaniu β -adrenolityków [12, 21, 23], zwłaszcza metoprololu. Graeber i Lapkin [11] przedstawili postać odwracalnego łysienia u chorego po zastosowaniu metoprololu. Na podstawie pobranej biopsji ze skóry owłosionej głowy stwierdzili telogenowy mechanizm tej postaci łysienia.

W grupie doświadczalnej otrzymującej metoprolol, mimo skrócenia cyklu włosowego w pierwszym miesiącu doświadczenia, oceniając makroskopowo owłosienie u szczurów, można było zauważyć wyraźną poprawę stanu włosów (zwiększenie gęstości i puszystości), które pod koniec trwania całego eksperymentu stopniowo powracały do stanu owłosienia takiego jak w grupach kontrolnych.

Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na wypadanie włosów jest przedstawiany w piśmiennictwie stosunkowo rzadko. Prace opisujące powstanie łysienia po zastosowaniu tych leków, w tym po naproksenie [13, 24], ograniczają się do obserwacji klinicznych, trudno więc w jakikolwiek sposób odnieść się do nich, nie ma-

jąc wiedzy trichologicznej na ten temat. Prawdopodobna długość trwania poszczególnych etapów cyklu włosowego II i III u szczurów w przeprowadzonym doświadczeniu wyklucza wpływ tych leków na wzrost czy utratę włosów, a raczej wskazuje na inne tło tych dolegliwości. Możliwe, że badania trichologiczne przeprowadzone na szczurach zostaną wykorzystane jako materiał porównawczy do dalszych badań trichologicznych wykonanych bezpośrednio wśród pacjentów otrzymujących naproksen, co dotychczas nie było jeszcze dokonane.

Wnioski

Po przeanalizowaniu wszystkich wyników wyciągnięto następujące wnioski:

- 1) spośród badanych leków najsilniejsze działanie uszkadzające wzrost włosów wykazuje cyklofosamid, wywołujący łysienie mieszane (telogenowo-dystroficzne), bez względu na czas stosowania, i to zarówno w cyklu indukowanym, jak i spontanicznym; poza tym makroskopowo występują objawy rozlanego przerzedzenia włosów;
- 2) obraz łysienia telogenowo-dystroficznego pojawia się również po metotreksacie (nieco mniejszy procent liczby włosów dystroficznych w porównaniu z zastosowaniem cyklofosfamidu),
- 3) metoprolol powoduje początkowo skrócenie cyklu włosowego, a następnie prowadzi do „przyzwyczajenia” do podawanego leku i powrotu do prawidłowej długości cyklu włosowego; makroskopowo można zauważyć korzystny, zwłaszcza na początku doświadczenia, efekt stosowania leku (tj. zwiększenie gęstości i puszystości włosów);
- 4) podawanie naproksenu prowadzi, podobnie jak metoprololu, początkowo do skrócenia cyklu włosowego, a następnie do stopniowego „przyzwyczajenia” organizmu do przyjmowanego leku, czego efektem jest prawidłowa długość trwania kolejnych cykli włosowych zarówno indukowanych, jak i spontanicznych (II i III);
- 5) u wszystkich szczurów otrzymujących sondą dożołądkową leki, tj. cyklofosamid, metotreksat, metoprolol i naproksen, zauważono opóźniony odrost włosów po epilacji;
- 6) znacznie większą przydatność w ocenie dynamiki wzrostu włosów u szczurów, które reprezentują cykl zsynchronizowany, wykazują cykle indukowane niż spontaniczne.

Piśmiennictwo

1. Białyński-Birula R, Migdał E. Łysienie wywołane przez chemioterapię przeciwnowotworową. *Dermatol Klin* 2006; 8: 108-13.
2. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH. Choroby włosów. W: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH (red.). *Dermatologia*. Czelej, Lublin 2004; 1035-72.
3. Hietanen P, Teerenhovi L, Joensuu H. Intensified adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil therapy:

- a dose-finding study for ambulatory patients with breast cancer. *Oncology* 1999; 56: 103-9.
4. Hausteijn UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 382-8.
 5. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997; 24: 1881-9.
 6. Kawabe Y, Eguchi K, Tsuboi M, et al. Untoward effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 1996; 36: 514-21.
 7. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 204-10.
 8. Trout S, Kemmann E. Reversible alopecia after single-dose methotrexate treatment in a patient with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 64: 866-7.
 9. Llau ME, Viraben R, Montastruc JL. Drug-induced alopecia: review of the literature. *Therapie* 1995; 50: 145-50.
 10. Hilder RJ. Propranolol and alopecia. *Cutis* 1979; 24: 63-4.
 11. Graeber CW, Lapkin RA. Metoprolol and alopecia. *Cutis* 1981; 28: 633-4.
 12. Brzezińska-Wcisło L, Lis A, Kamińska G, Wcisło-Dziadecka D. Fizjologia i patologia wzrostu i utraty włosów na głowie u człowieka. *Post Dermatol Alergol* 2003; 5: 260-6.
 13. Barth JH, Dawber PR. Drug induced hair loss. *BMJ* 1989; 298: 675.
 14. Barter DA. Hair loss in child associated with naproxen. *BMJ* 1989; 298: 325.
 15. The Merck Index, Merck & Co., Inc. 2001.
 16. Murakami Y, Yamazaki K, Sakauchi N, et al. A one-month repeated oral dose toxicity study of methotrexate in unilaterally nephrectomized rats. *J Toxicol Sci* 1998; 23 Suppl 5: 681-99.
 17. Brzezińska-Wcisło L. Badanie wpływu wybranych leków na dynamikę wzrostu włosów przeprowadzone na podstawie wariantu doświadczalnego na modelu szczurów rasy Wistar oraz ocena skuteczności tych leków w aspekcie klinicznym i trichologicznym w łysieniu rozlanym u kobiet. Praca habilitacyjna. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1996.
 18. Kostanecki W. Choroby włosów. PZWL, Warszawa 1979; 9-54, 114-21.
 19. Brzezińska-Wcisło L. Badanie wpływu cyklofosfamidu na dynamikę wzrostu włosów u szczurów. *Przegl Dermatol* 1993; 4: 330-4.
 20. Hasketh PJ, Batchelor D, Golant M, et al. Chemotherapy – induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support Care Cancer* 2004; 12: 543-9.
 21. Williams J, Wood C, Cunningham-Warburton P. A narrative study of chemotherapy – induced alopecia. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1463-8.
 22. Brzezińska-Wcisło L. Łysienie związane z chorobami ustroju. *Przew Lek* 2000; 5: 97-8.
 23. Van den Bemt PM, Brodie-Meijer CC, Krijnen RM, Nieboer C. Drug induced alopecia. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 990-4.
 24. Meyer HC. Alopecia associated with ibuprofen. *JAMA* 1979; 242: 142.