

doi: 10.17116/klinderma201615496-101

Миноксидил — приговор или надежда?

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА¹

ООО «Институт Красивых Волос», Москва, Россия, 105082

Миноксидил является базовым препаратом для наружной терапии андрогенетической алопеции у мужчин и женщин. Между тем отношение к миноксидилу неоднозначно как среди пациентов, так и среди врачей. Недостаточное понимание этиологии разных форм потери волос, отсутствие ясности в механизмах интеракции миноксидила с клетками-мишенями, в особенности с клетками волосяного фолликула, а также специфичность реакции самих волос на ранних этапах лечения компрометирует действие препарата на волосы и организм человека в целом, ограничивая терапевтические возможности при лечении облысения, снижает комплаентность лечению у пациента. В статье приводится обзор научных исследований о стимулирующих механизмах миноксидила на рост волос, о клинической эффективности и преимуществе использования лекарственной формы препарата в виде пены при андрогенетической алопеции.

Ключевые слова: миноксидил, пена миноксидил, андрогенетическая алопеция, лечение.

Minoxidil: a final judgment or a hope?

A.G. GADZHIGOROEVA

«Institute of Nice Hair», Moscow, Russia, 105082

Minoxidil is a basic drug for the topical treatment of androgenetic alopecia in males and females. Meanwhile, the attitude of both patients and medical professionals to minoxidil is controversial. Insufficient understanding of the etiology of various forms of hair loss, lack of clear understanding of the mechanisms of interaction between minoxidil and target cells, particularly the hair follicle cells, as well as specific reactions of the hair itself at the early stages of treatment, compromise drug effect on the hair and the entire human body, which results in limited therapeutic potential in treatment of hair loss and reduces patients' compliance. This article provides an overview of the research of stimulatory mechanisms of minoxidil on hair growth, clinical efficacy and benefits of the use of foam-like dosage form of the drug in patients with androgenetic alopecia.

Keywords: minoxidil, minoxidil foam, androgenetic alopecia, treatment.

Миноксидил (2,4-пиримидинодиамин-6-(1-пиперидинил)-3-оксид) — белый порошок, растворимый в воде, пропиленгликоле и этаноле — сосудорасширяющее антигипертензивное средство, способное при местном применении замедлять или останавливать потерю волос и стимулировать рост новых волос.

Эра миноксидила начиналась вовсе не с открытия его уникального свойства стимулировать рост волос. Препарат начали применять в середине 50-х годов XX века как регенерирующее средство при лечении язвенной болезни желудка. Много позже, после длительных исследований, направленных на изучение гемодинамических влияний миноксидила у пациентов с гипертонической болезнью, неумолимый побочный эффект в виде гипертрихоза, в том числе и на лысеющих участках скальпа, заставил исследователей всерьез заняться изучением «побочного» феномена. Топическое применение миноксидила на скальпе впервые позволило реализовать дав-

нюю мечту человека — возможность стимуляции роста волос.

Как это работает?

Изучение воздействий миноксидила показало, что расслабляющий эффект в отношении гладкой мускулатуры сосудов осуществляется путем открытия калиевых каналов ($K_{ATФ}$), чувствительных к АТФ [1, 2]. $K_{ATФ}$ широко представлены в клетках разных тканей, включая клетки миокарда, поджелудочной железы, гладкой мускулатуры сосудов и центральной нервной системы, где они служат посредниками между внутриклеточными метаболическими изменениями и электрической активностью клеточной мембраны [3]. Калиевые каналы улавливают метаболические изменения в клетке: при высоком уровне энергии клетки АТФ ингибируют открытие калиевых каналов, в случае истощения запасов энергии происходит их открытие [4]. Участки клеток $K_{ATФ}$ представляют собой гетеромультимеры,

построенные из небольшой субъединицы семейства калиевых каналов и большого сульфонилмочевинного рецептора (SUR1, SUR2A или SUR2B), который связывает сульфонилмочевины и АТФ. Вещество, открывающее калиевые каналы, проявляет свою активность за счет связывания с сульфонилмочевинными рецепторами [5].

В 2001 г. М. Li и соавт. [6] сообщили о том, что клетки дермальных сосочков человека вызывают экспрессию мРНК в отношении того же самого сульфонилмочевинного рецептора SUR2B, который претерпевает экспрессию в клетках гладкой мускулатуры сосудов. В ходе проведения цепной полимеразной реакции с обратной транскриптазой авторы обнаружили мРНК для аденозиновых рецепторов A1, A2A, A2B, а также сульфонилмочевинный рецептор SUR2B. Было установлено, что аденозин также вызывает усиленное выделение сигнального белка фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), а реакция VEGF на введение миноксидила отсутствует после фармакологической блокады аденозиновых рецепторов A1 и A2. Авторы высказали предположение, что связывание миноксидила с сульфонилмочевинным рецептором стимулирует выделение АТФ, которая быстро превращается в аденозин и активирует аденозиновые сигнальные пути метаболизма. Таким образом, был предложен один из возможных механизмов стимуляции миноксидилом VEGF [6].

VEGF — гомодимерный сильно гликированный белок, митогенный только для эндотелиальных клеток; его уровень повышается в тканях, где активно идет ангиогенез, в это время на эндотелиальных клетках-мишенях в близлежащих кровеносных сосудах наблюдается экспрессия его рецепторов [7]. Ангиогенный фактор VEGF в последнее время признают основным медиатором роста и циклического функционирования волосяного фолликула (ВФ) [8]. VEGF обнаруживается в кератиноцитах наружного эпидермального влагалища корня (НЭВК) и в фибробластах волосяного сосочка [9—11]. Ранние этапы анагена сопровождаются усилением экспрессии VEGF и восстановлением васкуляризации дермального сосочка фолликула [8]. Поэтому одной из вероятных причин стимуляции роста волос миноксидилом является его активация VEGF.

При этом существуют индивидуальные различия в степени выраженности гипотензивного эффекта миноксидила, его расслабляющего действия на гладкую мускулатуру и на восстановление волос.

Сульфированный миноксидил. Эффектом быстрого расслабления гладкой мускулатуры сосудов обладает сульфированный метаболит миноксидила — миноксидил сульфат [12, 13], который в 10—15 раз эффективнее миноксидила. Превращение миноксидила в миноксидил сульфат катализируется ферментами сульфотрансферазами. Миноксидил-суль-

фотрансферазная активность была обнаружена в гомогенатах печени крыс, человека, тромбоцитах, в фолликулах вибрисс мышей и крыс, в их эпидермальных кератиноцитах и эпителиальном влагалище корня волоса, в ВФ — в скальпе короткохвостых макак [12, 14—20].

На сегодняшний день у человека обнаружено пять генов цитозольной сульфотрансферазы, которые кодируют три класса ферментов, ответственных за сульфирование фенолов, катехоламинов, эстрогенов и гидроксистероидов. При этом для четырех сульфотрансфераз экспрессия мРНК была обнаружена в эпидермальных кератиноцитах человека [21]. Во внешней оболочке корня ВФ превращение миноксидила в активную форму миноксидила сульфата происходит при помощи эндогенных сульфотрансферазных ферментов [22—24]. Интересные наблюдения были сделаны А. Buhl и соавт. [25]. Оказалось, что активность сульфотрансферазы в коже головы мужчин, реагирующих на введение миноксидила, была выше таковой у мужчин, не реагирующих на него. Позже были обнаружены индивидуальные различия в активности сульфотрансфераз, содержащихся в коже головы, что коррелировало с их концентрацией в тромбоцитах [26].

Из-за продолжительного времени лечения, необходимого для терапевтического ответа (6 мес), в сочетании с переменной эффективностью миноксидила в общей популяции пациентов возможность прогнозирования эффективности лечения путем предварительного определения в коже головы человека биомаркера — сульфотрансферазы является весьма актуальной.

Метод колориметрического анализа для обнаружения сульфотрансферазной активности в эпилированных волосах человека был предложен А. Goren и соавт. [27]. Реакция превращения миноксидила в миноксидила сульфат была сопряжена с реакцией выработки паранитрофенола, которая могла быть определена количественно с помощью оптического поглощения при 405 нм. В результате исследования обнаружилась корреляция между сульфотрансферазной активностью в эпилированных волосах и ответом на миноксидил в смешанной когорте пациентов мужского и женского пола. Анализ показал 95% чувствительность и 73% специфичность для прогнозирования реакции на лечение миноксидилом при андрогенетической алопеции. Дальнейшее изучение эффективности прогнозирования ответа на лечение миноксидилом в четко определенной группе провели J. Roberts и соавт. [28]. Пациентки женского пола с андрогенетической алопецией (АГА) использовали миноксидил 5%. Авторы получили схожие результаты: возможность прогнозировать эффективность лечения 5% миноксидилом у женщин с чувствительностью 93% и специфичностью 83% ($p < 0,005$).

К сожалению, в настоящее время данный вид обследования не входит в круг скрининговых тестов при обследовании пациентов с АГА. Однако в перспективе его внедрение в алгоритм обследования пациентов позволит дифференцировать лечение с учетом индивидуальной чувствительности к миноксидилу.

Применение миноксидила при лечении андрогенетической алопеции

Потеря волос при андрогенетической алопеции представляет собой результат реализации генетической программы определенных клеток ВФ, растущих в зоне лба, темени и макушки, которая может быть усилена или ослаблена путем различных внешних и внутренних воздействий как на клетки ВФ и перифолликулярные ткани, так и на организм в целом. При этом основой развития андрогенетической алопеции является генетическая чувствительность ВФ к андрогенам.

Эффективность миноксидила в отношении восстановления волос при АГА убедительно доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях с двойным слепым и плацебо-контролем, что послужило основанием считать миноксидил базовым лекарственным средством для лечения мужской и женской потери волос.

В соответствии с международными стандартами лечения АГА, миноксидил назначают наружно женщинам и мужчинам в концентрации 2 и 5% соответственно. Для оценки эффективности лечения требуется не менее 6 мес регулярного применения лосьона 2 раза в день [29]. После местного нанесения миноксидил аккумулируется в верхнем слое эпидермиса, а потом постепенно распределяется по всему телу. Период полураспада после прекращения местной аппликации составляет 22 ч. При оральном применении препарата период полураспада составляет 1,5 ч. Миноксидил выводится с мочой; 95% миноксидила элиминируется в течение 4 дней после аппликации [30].

Миноксидил и кетоконазол. Безусловно, генетическая чувствительность ВФ к андрогенам является основой развития андрогенетической алопеции, но это не объясняет некоторых моментов, связанных с развитием АГА, в частности, наличие умеренного неспецифического инфильтрата в перифолликулярной зоне, состоящего, в основном, из иммунокомпетентных Т-лимфоцитов [31]. Причиной подобного воспаления в первую очередь могут быть бактерии, колонизирующие инфундибулярную зону фолликула, такие как *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Malassezia* spp. или другие участники транзиторной микрофлоры.

Группа исследователей во главе с С. Piérard-Franchimont [32] предположила, что кетоконазол (ККЗ) может быть изучен при АГА, поскольку он активен в отношении грибов *Malassezia* spp. и бакте-

рий рода *Staphylococcus*, которые являются частью микрофлоры кожи головы. С целью изучения влияния противомикробного эффекта 2% ККЗ на состояние АГА были проведены сравнительные исследования двух групп пациентов, применявших ККЗ 2% в составе шампуня, но без комбинации с миноксидилом, и применявших обычный (не медицинский) шампунь в комбинации с раствором миноксидила 2%. Результаты исследования показали, что плотность волос, размер и доля анагеновых фолликулов были почти одинаково улучшены в обеих группах (пролеченных ККЗ и пролеченных миноксидилом), сальность волос больше снизилась в группе, применявшей ККЗ. На основании сравнительных данных авторы делают вывод о том, что действие ККЗ может иметь существенное влияние на течение АГА и что *Malassezia* spp. может играть определенную роль в воспалительной реакции.

Почему пена? Несмотря на то что пациенты удовлетворительно переносят лечение лосьоном миноксидила, в том числе и в концентрации 5%, иногда бывают жалобы на зуд, раздражение, перхоть, местную непереносимость, что связано, скорее всего, с тем, что миноксидил для местного применения содержит пропиленгликоль — потенциальный раздражитель кожи, вызывающий сенсибилизацию у 2,3—3,5% [33, 34]. При этом некоторые пациенты жалуются на быстрое стекание лосьона по коже, невозможность сохранить укладку волос, их быстрое загрязнение. Необходимость наносить лосьон 2 раза в день некоторые считают непрактичной, что в целом негативно сказывается на комплаентности пользователей и эффективности терапии.

Эти вопросы приемлемости и переносимости продукта позволяют предположить, что как у мужчин, так и у женщин существует потребность в применении миноксидила, рецептурная формула которого не содержала бы пропиленгликоль и была бы удобнее в применении.

Эффективность и безопасность 5% миноксидила в виде пены для местного применения 2 раза в день была показана в исследовании, проведенном у мужчин с АГА [35]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого 16-недельного исследования с применением 5% пены миноксидила показали, что у 70,6% из 180 пациентов с АГА наблюдалось увеличение роста волос по сравнению с 42,4% из 172 участников, применявших плацебо. Частота зуда составила 1,1% в группе, применявшей пену 5% миноксидила, что было значительно ниже в сравнении с 6%, которые наблюдались в более раннем исследовании с использованием 5% лосьона миноксидила 2 раза в день в течение 16 нед [36]. На основании результатов этих исследований в 2006 г. Управление по пищевым и лекарственным продуктам США одобрило 5% пену миноксидила для применения у мужчин с АГА.

Остановите выпадение волос, пока не поздно!



**9 из 10 мужчин
ЗАМЕТИЛИ РАЗНИЦУ****

Бесплатная круглосуточная
горячая линия:

☎ 8 800 555-19-75



* 9 из 10 мужчин отметили улучшение состояния волос и кожи головы при применении препарата Регейн 5% в течение 12 недель. Показатели получены в результате клинических исследований, проведенных в течение 12 недель. Исследования проводились на 110 мужчинах в возрасте от 21 до 45 лет. Средний возраст участников исследования составил 35,5 лет. Средний уровень выпадения волос составил 100 волосков в день. Средний уровень роста волос составил 0,3 мм в день. Средний уровень выпадения волос составил 100 волосков в день. Средний уровень роста волос составил 0,3 мм в день. Средний уровень выпадения волос составил 100 волосков в день. Средний уровень роста волос составил 0,3 мм в день.

** Исследование проводилось в течение 12 недель. Показатели получены в результате клинических исследований, проведенных в течение 12 недель. Исследования проводились на 110 мужчинах в возрасте от 21 до 45 лет. Средний возраст участников исследования составил 35,5 лет. Средний уровень выпадения волос составил 100 волосков в день. Средний уровень роста волос составил 0,3 мм в день. Средний уровень выпадения волос составил 100 волосков в день. Средний уровень роста волос составил 0,3 мм в день.

В 2011 г. в «Журнале Американской академии дерматологии» были опубликованы результаты рандомизированного слепого исследования 5% пены миноксидила в сравнении с 2% лосьоном миноксидила. В исследовании приняли участие 114 женщин с АГА в возрасте 23–75 лет: участницы 1-й группы применяли 2% лосьон миноксидила 2 раза в день, 2-й группы — 5% миноксидил в виде пены 1 раз в день. Продолжительность лечения составила 24 нед. Результаты исследования показали, что однократное применение пены 5% миноксидила 1 раз в день является столь же эффективным для стимуляции роста новых волос, как и двукратное применение 2% лосьона миноксидила, увеличивая в конце исследования количество волос в проблемной и прилегающих зонах соответственно на 16,2 и 19,6% у женщин, рандомизированных на 5% пену миноксидила, по сравнению с увеличением на 13,8 и 17,8% в тех же зонах у женщин, рандомизированных на лечение 2% лосьоном миноксидила. Среди других эффектов 5% пены авторы отмечают хорошую переносимость, редкое появление зуда и перхоти. Уменьшение неприятных побочных эффектов и другие эстетические и практические преимущества обеспечивает применение пены 1 раз в день [37].

Миноксидил не приговор, а надежда

Метаанализ нескольких клинических исследований показал, что 13–20% пациенток с АГА имеют умеренное увеличение роста волос при монотерапии 2% миноксидилом. Для сравнения, тот же метаанализ показал, что 5–10% пациентов, принимавших плацебо, имели аналогичное возобновление роста волос [38–41]. При лечении женской АГА также используется 5% миноксидил. Результаты клинических исследований позволяют предположить, что 5% миноксидил имеет более высокую эф-

фективность, чем 2% миноксидил, на основе среднего изменения не-vellusных волос [42]. Кроме того, клинические исследования у мужчин показывают, что рост волос при использовании 5% миноксидила имеют примерно 40% пациентов [35].

В целом применение миноксидила при АГА в части случаев поддерживает склонный к угасанию рост волос, и особенно эффективно — на ранних стадиях облысения. В отсутствие такого мощного внешнего стимула, каким является миноксидил, чувствительный фолликул вряд ли сохранит возможность регулярной конверсии остистого волосяного стержня. Прекращение функциональной активности фолликула неумолимо ведет к его морфологической дегенерации: уменьшению и последующему фибрированию. Именно поэтому регулярное использование миноксидила является оптимистичным обстоятельством, так как помогает сохранить густоту волос, в том числе и тех, рост которых без миноксидила был бы невозможен. Прекращение лечения — добровольное или принудительное не приведет при АГА к необратимой утрате волос, а всего лишь вернет их к самостоятельному физиологическому угасанию — к неизбежному регрессу, так как программа ускоренного старения, заложенная в генах чувствительных фолликулов, не была прекращена, а всего лишь замедлила свой ход. И пока наука не может менять вектор этой программы, пока не появились новые лекарственные средства и технологии, позволяющие выращивать фолликул *de novo* или восполнять потенциал стволовых клеток ВФ, миноксидил будет доступным лекарственным средством, способным поддерживать рост волос при АГА у пациентов с высокой активностью сульфотрансфераз в клетках луковиц волосяных фолликулов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meisheri KD, Cipkus LA, Taylor CJ. Mechanism of action of minoxidil sulfate-induced vasodilation: a role for increased K⁺ permeability. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;245:751-760.
2. Winquist RJ, Heaney LA, Wallace AA, et al. Glyburide blocks the relaxation response to BRL 34915 (cromakalin), minoxidil sulfate and diazoxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;248:149-156.
3. Yost CS. Potassium channels. Basic aspects, functional roles and medical significance. *Anesthesiol.* 1999;90:1186-1203.
4. Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, et al. ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1998;274:C25-C37.
5. Schwanstecher M, Sieverding C, Dorschner H, et al. Potassium channel openers require ATP to bind to and act through sulfonylurea receptors. *EMBO J.* 1998;17:5529-5535.
6. 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;117:1594-6000.
7. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 1996;380:439-442.
8. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest.* 2001;107(4):409-417.
9. Goldman CK, Tsai JC, Soroceanu L, et al. Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1995;104:18-20.
10. Kozłowska R, Blume-Peytavi U, Kodolja V. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle. *Arch Dermatol Res.* 1998;290:661-668.
11. Lachgar S, Charveron M, Gall Y, et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol.* 1998;138:407-411.
12. Johnson GA, Barsuhn KJ, McCall JM. Sulfation of minoxidil by liver sulfotransferase. *Biochem Pharmacol.* 1982;31:2949-2954.
13. Falany CN, Kerl EA. Sulfation of minoxidil by human liver phenol sulfotransferase. *Biochem Pharmacol.* 1990;40:1027-1032.

14. Johnson GA, Baker CA. Sulfation of minoxidil by human platelet sulfotransferase. *Clin Chim Acta*. 1987;169:217-227.
15. Johnson GA, Baker CA, Knight KA. Minoxidil sulfotransferase, a marker of human keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol*. 1992;98:730-733.
16. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, et al. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol* 1990;95:553-557.
17. Dooley TP, Walker CJ, Hirshey SJ, et al. Localization of minoxidil sulfotransferase in rat liver and the outer root sheath of anagen pelage and vibrissa follicles. *J Invest Dermatol*. 1991;96:65-70.
18. Hamamoto T, Mori Y. Sulfation of minoxidil in keratinocytes and hair follicles. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1989;66:33-44.
19. Baker CA, Uno H, Johnson GA. Minoxidil sulfation in the hair follicle. *Skin Pharmacol* 1994;7:335-339.
20. Dooley TP. Molecular biology of the human cytosolic sulfotransferase gene superfamily implicated in the bioactivation of minoxidil and cholesterol in skin. *Exp Dermatol*. 1999;8:328-329.
21. Dooley TP. Molecular biology of the human cytosolic sulfotransferase gene superfamily implicated in the bioactivation of minoxidil and cholesterol in skin. *Exp Dermatol*. 1999;8:328-329.
22. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol*. 1990;95(5):553-577.
23. Baker CA, Uno H, Johnson GA. Minoxidil sulfation in the hair follicle. *Skin Pharmacol*. 1994;7(6):335-339.
24. Anderson RJ, Kudlacek PE, Clemens DL. Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases. *Chem Biol Interact*. 1998;109(1-3):53-67.
25. Buhl AE, Baker CA, Dietz AJ, et al. Minoxidil sulfotransferase activity influence the efficacy of Rogaine topical solution (TS): enzyme studies using scalp and platelets. *J Invest Dermatol*. 1994;102:534.
26. Anderson RJ, Kudlacek PE, Clemens DL. Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases. *Chem Biol Interact*. 1998;109:53-67.
27. Goren A, Castano JA, McCoy J, Bermudez F, Lotti T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2014 May-Jun;27(3):171-173.
28. Roberts J, Desai N, McCoy J, Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia *Dermatologic Therapy*. 2014;27:252-254.
29. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, Trakatelli M, Finner A, Kiesewetter F, Trüeb R, Rzany B, Blume-Peytavi U; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Oct;9:Suppl 6:S1-S57.
30. Franz TJ. Percutaneous absorption of minoxidil in men. *Arch Dermatol*. 1985 Feb;121(2):203-206.
31. Mahe YF, Michelet JF, Billoni N, Jarousse F, Buan B, Commo S, Seint-Leger D, Bernard BA. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000;39:576-584.
32. Piérard-Franchimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Piérard GE. Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology*. 1998;196(4):474-477.
33. Warshaw EM, Botto NC, Maibach HI, Fowler JF Jr, Rietschel RL, Zug KA, et al. Positive patch-test reactions to propylene glycol: a retrospective cross-sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006. *Dermatitis*. 2009;20:14-20.
34. Lessmann H, Schnuch A, Geier J, Uter W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Contact Dermatitis*. 2005;53:247-259.
35. Olsen EA, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):767-774.
36. Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T, Koperski JA, Swinehart JM, Tschen EH, et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:377-385.
37. Ulrike Blume-Peytavi, Kathrin Hillmann, Ekkehart Dietz, Douglas Canfield, and Natalie Garcia Bartels. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1126-1134.
38. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Andriolo RB, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD007628.
39. DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution. *Arch Dermatol*. 1994;130(3):303-307.
40. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol*. 1993;32(10):758-762.
41. Olsen EA. Topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia in women. *Cutis*. 1991;48(3):243-248.
42. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):541-553.