

VALUTAZIONE CLINICA DI UN FITOESTRATTO TRICOLOGICO NELLE FORME PIU' FREQUENTI DI PERDITA DEI CAPELLI. RISULTATI DI UNO STUDIO DI META-ANALISI.

Carlo Candiani¹, Alessandro Bestetti²

¹Medico Specialista in Affari Medici&Regolatori ; ². Dottorato di Ricerca - Specialista in Analisi Statistica, Milano (Italia)

Parole Chiave: alopecia androgenetica, effluvio telogen, alopecia areata, fitoestratto, Ricapil®

RIASSUNTO

Ricapil® è una schiuma contenente sostanze di origine naturale, per applicazione su cuoio capelluto. Il suo uso è inteso per le più comuni forme di perdita di capelli come l'alopecia androgenetica (AAG), l'effluvio telogen (ET) e l'alopecia areata (AA). Gli obiettivi, interrompere la perdita dei capelli, rafforzare i capelli ed aiutare la loro naturale ricrescita, sono perseguiti ristrutturando il fusto del capello, la papilla dermica e le condizioni funzionali favorevoli ai capelli terminali.

Tre studi clinici, eseguiti in quattro centri dermatologici in Italia, riferiscono risultati molto promettenti. Pertanto abbiamo ritenuto interessante rivedere i dati di queste prove, adottando la tecnica di meta-analisi, per comprovare i risultati dalla prospettiva di una più ampia popolazione controllata di pazienti affetti da alopecia.

Secondo i risultati raccolti, nell'ET e nell'AA il tasso di successo è stato rispettivamente del 97% e del 75%, dopo 1/3 settimane di applicazione sul cuoio capelluto. Nell'AAG la riattivazione del follicolo del capello e la ricrescita dei capelli terminali sono state notate nel 49% dei casi trattati, dopo 4/5 mesi di uso, cioè, meno della metà di quello generalmente proclamato nell'AAG (per esempio per il minoxidil, 12 mesi).

Un obiettivo per prove future dovrebbe quindi

essere quello di sfruttare l'attuale tasso di successo del prodotto nell'AAG, al momento già molto positivo ma probabilmente sottostimato. Nella popolazione totale di 200 casi studiati, valutati tramite meta-analisi, 119 (il 59,5%) hanno mostrato una significativa ($p < 0.001$) risposta positiva per quanto riguarda i tre menzionati punti finali. In ogni tipo di perdita di capelli è stata trovata una significativa ($p < 0.001$) differenza fra gruppi reattivi e non o scarsamente reattivi. Il tasso di successo va ben oltre i dati riportati in letteratura per un effetto placebo (9-20%). La tollerabilità e l'accettabilità del prodotto sono risultate ottime. Questo prodotto naturale sembra essere promettente e funzionare nelle più frequenti forme di perdita di capelli come l'AAG, l'ET e l'AA, in uomini e donne, con un rapporto vantaggi/rischi molto favorevole.

INTRODUZIONE

Il termine medico per la perdita dei capelli è alopecia. L'alopecia è classificata in: cicatriziale e non cicatriziale. L'alopecia cicatriziale è caratterizzata dall'atrofia e distruzione dei follicoli dei capelli (per esempio: agenti chimico-fisici, neoplasma). I follicoli dei capelli sono rimpiazzati da tessuto fibroso e la perdita dei capelli diventa permanente. L'alopecia cicatriziale è ampiamente il tipo più rappresentato e può essere causata da molti fattori, da quello genetico a quello ambientale. Le

forme più comuni sono: alopecia androgenetica (AAG), effluvio telogen (ET) e alopecia areata (AA).

L'AAG è un assottigliamento ereditario del capello indotto dagli effetti degli ormoni androgeni sui follicoli dei capelli in uomini e donne geneticamente suscettibili. I follicoli dei capelli diventano più piccoli, producendo capelli più corti e sottili che coprono il cuoio capelluto in modo insufficiente. L'AAG è sinonimo di calvizie a chiazze maschile o femminile.

L'ET compare quando si verifica un cambiamento nel numero dei follicoli dei capelli che fanno crescere i capelli. Se questi cadono in modo significativo nella fase di riposo (telogen) si verificherà un enorme aumento dei follicoli dei capelli nello stadio di telogen. Il risultato è la caduta o la perdita dei capelli ET. L'ET è causato da uno shock ambientale che influenza i follicoli dei capelli. Il classico ET a breve termine avviene spesso nelle donne subito dopo il parto (alopecia post-partum). In modo simile, l'alopecia può essere causata da vaccinazioni, diete troppo severe, stress psicologico, trauma fisici, interventi medici, assunzione di droghe, ad esempio antidepressivi.

L'AA è la terza forma più comune di perdita dei capelli. E' attualmente considerata una malattia auto immune in cui il sistema immune dell'individuo attacca i follicoli dei capelli.

Il follicolo del capello, il fusto del capello e la ghiandola sebacea costituiscono l'unità pilosebacea, una complessa struttura dinamica tridimensionale, sito di eventi biochimici, metabolici e immunologici unici. Pertanto l'unità pilosebacea rappresenta un microcosmo unico ricco di cellule, incluse le cellule staminali, che è capace di rigenerarsi, in base ai suoi componenti epiteliali e mesenchimali. L'unità pilosebacea è un bersaglio per gli ormoni ma anche il sito della sintesi ormonale attraverso i locali aromatasi. La sua attività fisiologica è stret-

tamente legata alla funzionalità del rifornimento del vaso, attraverso il locale sistema microcircolatorio. La fase anagen è in effetti accompagnata da un aumento della perfusione cutanea dovuto ad un riassetto della vascolarizzazione e angiogenesi cutanea.

Ricapil® è un prodotto, per applicazione su cuoio capelluto, indicato per un intervento trifasico nelle più comuni forme di alopecia: interrompere la caduta dei capelli, rafforzare i capelli e favorire la loro naturale ricrescita. Questa schiuma deve essere applicata una volta al giorno, per un periodo che va dai 3 ai 12 mesi a seconda del tipo di alopecia e dei risultati desiderati. Il dosaggio varia a seconda dell'estensione della caduta dei capelli: una noce di schiuma per area di perdita di capelli, fino ad un totale di 4 noci di schiuma al giorno.

Ricapil® contiene sostanze naturali estratte da 9 piante officinali: *Carthamus Tinctorius*, *Prunus Persica*, *Zingiber Officinale*, *Panax Ginseng*, *Salvia Officinale*, *Cuscuta Epithimum*, *Carum Petroselinum*, *Angelica Archangelica*, *Capsicum Annuum*. La scelta di questi componenti è stata guidata dai diversi bersagli nell'unità pilosebacea 1) la papilla dermica: per aumentare il flusso del sangue e il rifornimento dei nutrienti, per diminuire lo stato infiammatorio locale (*Capsicum A.*, *Carthamus T.*, *Panax Ginseng*, *Zingiber*, *Angelica A.*); 2) la radice dei capelli: effetto antiossidante, diminuzione del PH locale, controllo dell'eccessiva crescita batterica locale, miglioramento della reologia sebacea, idratazione (*Panax Ginseng*, *Prunus P.*, *Salvia*, *Zingiber*, *Carthamus T.*, *Cuscuta E.*); 3) fusto del capello: azione idratante, emolliente e di resa dei capelli più lucidi (*Prunus P.*, *Carthamus T.*, *Carum P.*, *Cuscuta E.*).

L'Istituto di Salute Ambientale di Medicina Accademica Preventiva Cinese, autorizzato dal Ministero della Salute Cinese, ha valutato il potenziale irritativo locale del prodotto sia negli animali che nell'uomo. Non è stata osservata alcuna sensibiliz-

zazione o fotosensibilizzazione o potenziale mutagenetico.

Per via orale sono risultati acuti livelli di tossicità in un $DL_{50} > 5$ g/kg; ripetuti test di irritazione cutanea sulla pelle di topi non hanno mostrato effetti irritativi; test di irritazione acuta degli occhi nei topi con instillazione senza risciacquo degli occhi per 24 ore hanno mostrato soltanto una lieve irritazione. Lo studio della tollerabilità cutanea condotto in 200 soggetti non ha mostrato eventi cutanei avversi dopo l'applicazione sul cuoio capelluto per 2 mesi.

Inoltre, un'esperienza clinica con 8.324 pazienti ambulatoriali cinesi con alopecia, classificati con perdita di capelli limitata, completa e ordinaria, ha riportato un tasso di efficacia totale rispettivamente del 98,3%, 97,7% e 94,1%. Date queste premesse, la disponibilità dei dati di tre studi clinici condotti in 4 centri dermatologici in Italia con metodologie omogenee ci ha stimolati a rivedere i risultati delle prove individuali riunendo i loro dati al fine di giudicare il profilo del prodotto su una più ampia popolazione controllata di soggetti con perdita di capelli.

MATERIALI E METODI

La principale ragione per condurre una meta-analisi è quella di rivedere studi condotti precedentemente quando la quantità campione degli studi individuali è troppo piccola per trovare risultati consistenti. Abbiamo pertanto scelto di eseguire una rianalisi dei dati individuali basati sugli studi principali. Con i dati individuali disponibili si può eseguire di nuovo questa rianalisi statistica. Questo comprende alcuni criteri di inclusione, una definizione unificata delle variabili e una nuova modellazione statistica. Con questi tipi di analisi riunite si possono formulare nuove ipotesi e si possono anche analizzare specifici sottogruppi, come i gruppi di età.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo principale è stato quello di determinare se la formulazione studiata è capace di esercitare un effetto verificabile contro la perdita dei capelli e a favore della riattivazione del follicolo (fase anagen) assieme ad una riduzione o ad una completa interruzione della perdita dei capelli.

SCOPO E PROGETTO GENERALE DELLO STUDIO

La prova è stata uno studio multicentrico nazionale in pazienti con diversi gradi dei più comuni tipi di perdita dei capelli. I pazienti che soddisfacevano i criteri di ingresso erano trattati con il prodotto una volta al giorno per almeno 3 mesi e fino ad un massimo di 12 mesi (in media 4/5 mesi).

PUNTI PRINCIPALI DEL PROTOCOLLO

La formulazione è stata applicata una volta al giorno sul cuoio capelluto, massaggiando delicatamente. La quantità usata al giorno era in relazione all'estensione dell'area colpita da alopecia (da 1 / 2 dosi fino ad un massimo di 3 / 4 dosi) in ogni individuo. I soggetti sono stati valutati dagli investigatori prima e dopo la fine del trattamento, con controlli ogni mese. I parametri valutati consistevano in esaminazioni macroscopiche e microscopiche dei capelli, classificazione dello stato di AAG tramite scala di Hamilton (per gli uomini) e di Ludwig (per le donne). In ogni soggetto sono stati eseguiti test ematochimici di routine per escludere qualsiasi interferenza sistemica esercitata dall'applicazione del prodotto sul cuoio capelluto.

POPOLAZIONE STUDIATA

Duecento soggetti (121 m, 79 f) hanno completato lo studio come pazienti ambulatoriali. Duecentoventiquattro soggetti sono stati registrati ma 24 non sono tornati alle visite di controllo programmate e quindi sono stati esclusi dalla valutazione dei clinici.

CRITERI DI INCLUSIONE

Per essere giudicati idonei per l'accettazione, ad ogni paziente è stato richiesto di rispettare ognuno dei seguenti criteri: consenso informato scritto, soggetti di entrambe i sessi di età fra i 16 e i 60 anni; presenza di gradi diversi di AAG, AA, ET; soggetti non trattati con terapia topica o sistemica per l'alopecia nei sei mesi prima dell'ingresso nello studio: se donne e con potenziale di gravidanza, la paziente non doveva trovarsi in periodo di allattamento e doveva usare un metodo di contraccezione efficace durante il periodo dello studio. Tutte le donne con potenziale di gravidanza dovevano avere un test di gravidanza del sangue o delle urine negativo prima dell'inizio della medicazione dello studio.

Figura 1. Procedure dello studio.

Figura 1 – Procedure dello Studio

Visita	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
Mese	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Consenso informato scritto	*												
Demografia	*												
Criteri di accettazione ed esclusione	*												
Somministrazione della medicazione dello studio	*												
Valutazione Clinica	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Valutazione di efficacia		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Valutazione di tolleranza		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Eventi Avversi		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

CRITERI DI ESCLUSIONE

I soggetti non disposti a fornire un consenso informato approvato; donne con potenziale di gravidanza e nel periodo dell'allattamento; soggetti trattati con terapia topica o sistemica per alopecia nei sei mesi precedenti all'ingresso nello studio; allergia o intolleranza nota ai componenti e/o agli eccipienti del prodotto; soggetti con una qualsiasi condizione medica significativa che potesse interferire con la valutazione della sicurezza ed efficacia del trattamento testato.

PROCEDURE DELLO STUDIO

Le procedure dello studio sono riportate di seguito nella Figura 1.

PRINCIPALE VARIABILE DI EFFICACIA

La principale variabile di efficacia è stato il

punteggio per la risposta al trattamento misurato nell'ultima visita. Il punteggio è stato assegnato

come segue:

0. Ricrescita non valutabile (= risultato negativo: assente)
1. Apparizione di capelli vellus (= risultato alla prima stimolazione su follicoli inattivi: debole)
2. Iniziale ricrescita di capelli terminali (= buona)
3. Ricrescita di capelli terminali (= ottima)

VARIABILE DI SICUREZZA

La variabile di sicurezza è stata la tolleranza al trattamento valutata sui seguenti parametri: prurito, irritazione e sensazione di bruciore.

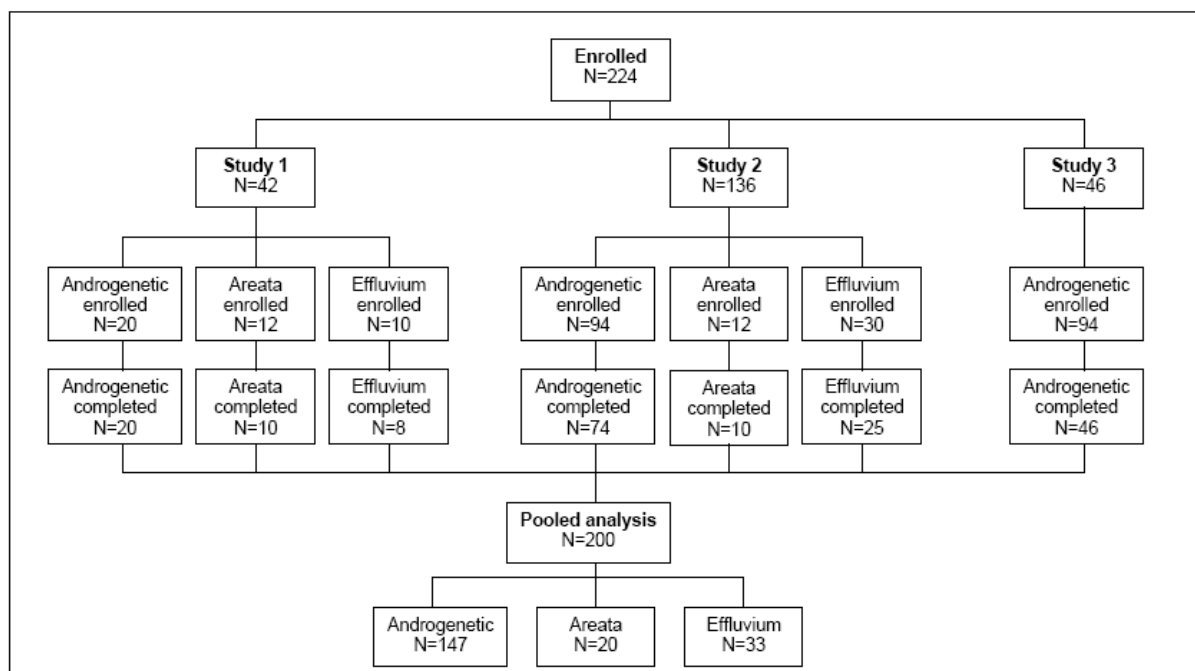
METODI STATISTICI

Le analisi riunite per l'efficacia sono state eseguite su una popolazione ad "intenzione di trattamento" (ITT) inclusi tutti i soggetti randomizzati che hanno cominciato il trattamento e che hanno una misurazione post-base di riferimento della principale variabile di efficacia dopo tre mesi di trattamento.

I dati demografici e tutti gli altri parametri significativi sono stati riassunti e descritti al fine di caratterizzare la popolazione dello studio. Variabili continue descrittive sono state riportate come basse, Deviazione Standard, minime e massime, mentre variabili descrittive categoriche sono state riportate come frequenze e percentuali.

Il valore di base di riferimento per la principale variabile di efficacia è stato il grado di alopecia misurata prima dell'inizio del trattamento. La variazione dell'alopecia paragonata alla base di riferimento è stata misurata come un effetto valutabile contro non solo la perdita dei capelli ma anche a favore della riattivazione del follicolo del capello. I soggetti che hanno risposto al trattamento sono stati definiti secondo il punteggio precedentemente descritto. La risposta al trattamento è stata analizzata usando il test chi quadrato. La disposizione dei soggetti è riportata nella Figura 2.

Figura 2. Disposizione dei soggetti. Nota: a) Studio 1 (Bologna/Di Stanislao); Studio 2 (Chimienti); Studio 3 (Lucheroni/Gori); b) 224 soggetti registrati, 24 non sono tornati alle visite di controllo previste, analisi riunite: 200



Enrolled: registrati

Study: studio

Androgenetic Enrolled: arruolati con Alopecia Androgenetica

Areata Enrolled: arruolati con Alopecia Areata

Effluvium Enrolled: arruolati Effluvio Telogen

Androgenetic Completed: completati con AAG

Pooled Analysis: Analisi Complessiva

RISULTATI E DISCUSSIONE

La differenza fra le risposte dopo il trattamento per ogni tipo di caduta dei capelli sono mostrate nelle Tavole 1, 2 e 3.

Nell'effluvio telogen una risposta al trattamento (interruzione della caduta dei capelli e ricrescita iniziale/apprezzabile) è stata dimostrata nel 97% dei casi ($p < 0.001$) (Tavola 1). Nell'alopecia areata la risposta è stata trovata nel 75% dei casi studiati ($p < 0.001$) (Tavola 2).

Nell'AAG il tasso di successo (riattivazione del follicolo dei capelli e ricrescita dei capelli terminali) è risultato nel 49% ($p < 0.001$), come mostrato nella Tavola 3. Nell'AAG è di solito raccomandato un tempo di applicazione più lungo (10-12 mesi) di quello della popolazione analizzata (4-5 mesi), per permettere al trattamento di mostrare i suoi effetti con una ricrescita dei capelli terminali. Il tasso osservato, già molto positivo, è quindi probabilmente sottostimato.

La risposta completa al trattamento in tutti i 200 pazienti completati è riportata nella Figura 3. Nelle forme più frequenti di perdita dei capelli. l'applicazione del prodotto sul cuoio capelluto ha portato ad un'interruzione della perdita di capelli e

alla riattivazione del follicolo dei capelli in 119 casi su 200. (59,5%; risultati riuniti).

Tavola 1. Effluvio Telogen – Comparazione fra le risposte (test χ^2 – livello di significatività 0.05).

Risposta	Osservati N	Previsti N	Residui
Assente	1	16,5	-15,5
Debole	-	-	-
Buona+	32	16,5	15,5
Ottima			
Totale	33		
$\chi^2 = 29,121$		Df = 2	p < 0.001

Tavola 2. Alopecia areata – Comparazione fra risposte (test χ^2 – livello di significatività 0.05).

Risposta	Osservati N	Previsti N	Residui
Assente	4	6,7	-2,7
Debole	1	6,7	-5,7
Buona +	15	6,7	8,3
Ottima			

Totale	20		
$\chi^2 = 16,300$	Df = 2		p < 0.001
Tavola 3. Risposta al trattamento – Alopecia androgenetica – Comparazione fra le risposte (test χ^2 – livello di significatività 0.05)			
Risposta	Osservati N	Previsti N	Residui
Assente	45	49,0	-4,0
Debole	30	49,0	-19,0
Buona + Ottima	72	49,0	23,0
Totale	147		
$\chi^2 = 18,490$	Df = 2		p < 0.001

Figura 3. Risposta al trattamento – Dati riuniti

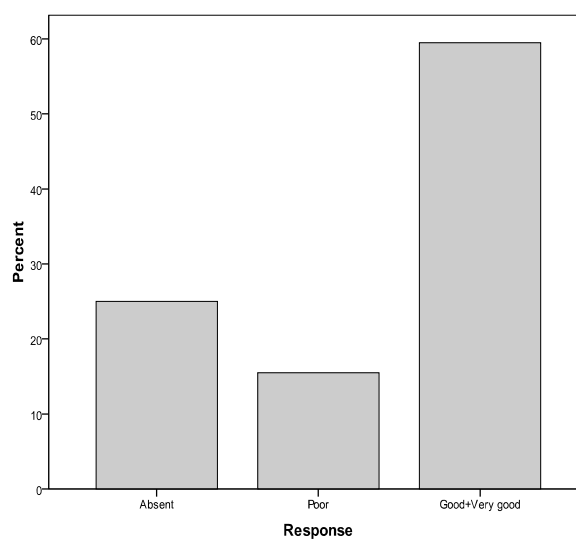
Percent: percentuale

Response: risposta

Absent: assente

Poor:debole

Good/Very good: Buona/ottima



La differenza fra le risposte dopo il trattamento è risultata statisticamente significativa ($p < 0.001$), come mostrato nella Tavola 4. La risposta al trattamento secondo il tipo di perdita di capelli è riportata nella Tavola 5.

Tavola 4. Comparazione fra le risposte (test χ^2 – livello di significatività 0.05)

Risposta	Osservati N	Previsti N	Residui
Assente	50	66,7	-16,7
Debole	31	66,7	-35,7
Buona +	119	66,7	52,3

Ottima

Totale 200

 $\chi^2 = 64,330$ Df = 2 p < 0.001

Tavola 5. Risposta al trattamento – tipo di alopecia.

Risposta	Alopecia					
	Androgenetica		Areata		Effluvio	
	N	%	N	%	N	%
Assente	45	30,61	4	20,00	1	3,03
Debole	30	20,41	1	5,00	-	-
Buona + Ottima	72	49,98	15	75,00	32	96,97
Totale	147	100	20	100	33	100

CONCLUSIONI

La perdita dei capelli è nella maggior parte dei casi un disturbo ma influenza profondamente la qualità di vita degli individui colpiti. L'approccio curativo deve quindi considerare non solo il possibile beneficio ma anche la sua tollerabilità e praticità.

L'atteggiamento psicologico di molti soggetti spinge all'uso delle opzioni farmacologiche che, in realtà, aumentano il lato dei rischi più di quello dei vantaggi. La ricerca di prodotti con un trascurabile rischio di eventi avversi, locali e sistemici, assieme ad un apprezzabile grado di effetto sulla perdita dei capelli e la ricrescita dei capelli ha una lunga tradizione.

Un'enorme quantità di prodotti in questo campo rivendica l'efficacia ma la documentazione clinica non è disponibile, a parte per farmaci come il minoxidil e il finasteride. Rivendicazioni di efficacia

a volte si trovano in semplici questionari sulla soddisfazione soggettiva degli acquirenti, dove non sono coinvolti fisici o dermatologi. Nella nostra meta analisi abbiamo valutato i dati di 200 pazienti che hanno completato prove condotte in quattro centri dermatologici italiani.

Nell'ET l'interruzione della perdita di capelli e l'iniziale ricrescita sono state osservate nel 97% dei casi ($p < 0.001$) entro il primo mese. Nell'AA coloro che si sono mostrati reattivi (interruzione della perdita di capelli e iniziale ricrescita) sono stati il 75% ($p < 0.001$). Nell'AAG il 49% dei soggetti hanno mostrato una significativa ($p < 0.001$) riattivazione del follicolo dei capelli/ricrescita dei capelli contro i gruppi non reattivi o debolmente reattivi (4/5 mesi di applicazione). Le analisi riunite in tutti i 200 casi hanno mostrato una significativa ($p < 0.001$) differenza fra i gruppi reattivi (59,5%) e i gruppi poco reattivi (15,5%) o non reattivi (25%).

La percentuale della fase telogen prima e dopo il trattamento in AAG è cambiata dal 35% al 27% (-23%).

Il valore dell'effetto placebo nella perdita dei capelli, estrapolata dai dati della letteratura per un farmaco come il minoxidil, va dal 9% al 20% dopo 24 e 48 settimane di trattamento; la percentuale di successo nell'AAG per il minoxidil topico al 5% è stato del 28% dopo 48 settimane. Il minoxidil al 3% non ha mostrato efficacia nell'alopecia areata cronica. Il reale tasso di successo nell'AAG del prodotto qui valutato sarebbe probabilmente anche più significativo con una applicazione più prolungata (4/5 mesi in comparazione con i dodici mesi del minoxidil).

Appare quindi da sottolineare l'importanza di un costante e adeguato periodo di applicazione. In conclusione, dai risultati di questa meta-analisi, l'applicazione sul cuoio capelluto di questo prodotto è capace di raggiungere fino al 97% di risultati di successo nella perdita dei capelli, con una significativa differenza fra i gruppi che reattivi e quelli non o debolmente reattivi. In ogni tipo di alopecia il tasso di successo riportato si pone ben al di sopra del livello dell'effetto placebo e risulta superiore a quello di un farmaco come il minoxidil, topico al 5%.

Durante l'applicazione sul cuoio capelluto il prodotto ha mostrato un'ottima tollerabilità. Solo rari casi di leggero prurito transitorio ed eritema sono stati riportati all'inizio dell'applicazione, legati all'attività del prodotto. Anche l'accettabilità del prodotto per le sue caratteristiche cosmetiche e pratiche è stata ottima.

Alla formulazione studiata si è ora unito un ulteriore extra, una tecnologia che esercita un leggero massaggio meccanico al cuoio capelluto durante l'applicazione, capace di velocizzare la penetrazione dei componenti all'interno degli strati epidermici dove sono localizzati i follicoli dei capelli. In

conclusione, dai risultati della nostra meta-analisi, il prodotto appare essere efficace e promettente nelle forme più frequenti di perdita di capelli A-AG, ET e AA, in uomini e donne, con un rapporto vantaggi/rischi molto favorevole.

BIBLIOGRAFIA

- Istituto per il Monitoraggio della Salute Ambientale. Accademia di Medicina Preventiva Cinese. Autorizzato dal Ministero della Salute, Cina. Resoconto dei test n. 2001G166, 31 Ottobre 2001. Internal Report.
- Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*. Volume 25, Issue 1, 1999, Pages 1-9
- Brazzo F., Vertuani S., Manfredini S. Studio clinico/strumentale. Valutazione della Crackle Technology sul miglioramento della penetrazione degli ingredienti in una formulazione ad uso cosmetico. Zuccari srl, Trento, Internal report, 2005
- Chimenti S. Le alopecie: risultati di uno studio sull'uso di un nuovo preparato a base di fitosteroli (Ricapil). Atti del VI Corso di Aggiornamento in Dermatologia. Roccaraso, 12-18 febbraio 1995
- Di Stanislao C., De Berardinis D., Paoluzzi L. Esperienza clinica con il prodotto Ricapil in corso di affezioni alopeciche. *I Supplemento Giornale di Tecniche Mediche Associate (TMA)*, n. 12, aprile 1992
- Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2002; 4: 1-11
- Fransway AF, Muller SA. *Cutis*, 1988, Jun; 41(6): 431-5
- Gori G., Lucheroni M.T. Clinical evaluation of a trichological phytoextract product in androgenetic alopecia. *Eur Bull Dr Res*, Vol 18, 2010
- Hamilton JB. Patterned long hair in man; types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53:708-14
- Hordinsky MK. Medical treatment of noncicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 51-5
- Lucky A.W. A randomized, placebo controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, April 2004, 541-53

- MacDonald Hull SP, et al. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-9
- Mecklenburg L. et al. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 909-916
- Norwood OT. Male pattern baldness. Classification and incidence. *Southern Med J* 1975; 68: 1359-70
- Olsen E A et al. A multicenter, randomized, placebo controlled, double blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil versus placebo in the treatment of AGA. *J Acad dermatol* 2007 Nov; (5): 767-74
- Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med* 1999; 341:964-73
- Rook/Wilkinson/Ebling. Alopecia. *Textbook of Dermatology*. Blackwell Scientific publications, 1992; 2571-577
- Sovak M. et al. Fluridil a new antiandrogen for topical use in alopecia. *Dermatol Surg* 2002; 28, 678-85
- Taioli E, Bonassi S. Pooled analysis of epidemiological studies involving biological markers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Volume 206, Issue 2, 2003, Pages 109-115
- Zhao Chengzhang. Results of treatment of alopecia with an hair regenerating essence in 8324 cases. Beijing, China. Not published data.