

Сучасні методи лікування актинічного кератозу (огляд літератури)

Ю. В. Севергіна

Одеський національний медичний університет

Резюме

Мета роботи – огляд сучасних методів лікування актинічного кератозу (АК) та порівняння їх ефективності.

Матеріали та методи. Було проаналізовано 34 міжнародні дослідження з лікування АК після 2018 року. Критеріями включення до огляду були дослідження з доказовою ефективністю лікування АК. Критеріями виключення були оглядові статті з доведеною ефективністю методів лікування.

Результати та обговорення. За рахунок збільшення випадків захворювання на АК та його неопластичну трансформації (ПКК) ця проблема залишається актуальною та вимагає посилення моніторингу сучасних методів лікування. Існує кілька варіантів лікування АК як самостійних, так і у комбінації. До основних терапевтичних завдань при веденні пацієнтів з АК входить усунення клінічних та субклінічних проявів захворювання, запобігання трансформації у ПКК, зменшення кількості рецидивів. Доказана ефективність як у апаратних (хірургічний, криохірургічний, лазерний, фотодинамічний (ФДТ)) так і у апікаційних (5-ФУ, імквімод, диклофенак, тирбанібулін) методів лікування.

Висновки. АК є досить поширеним передраковим захворюванням шкіри, що підвищує актуальність проблеми в розробці ефективних методів лікування. На підставі проведеного наукового скринінгу зроблено висновок про те, що існують різноманітні методи лікування АК, з різним відсотком позитивної динаміки та відсутності рецидивів. Найбільшу ефективність показали комбіновані методи лікування, що включали в себе проведення апаратного методу лікування з подальшим використанням апікаційних.

Ключові слова: актинічний кератоз, CO₂ лазер, імквімод.

DOI: 10.33743/2308-1066-2023-3-7-12

Актинічний кератоз (АК) – це поширене рецидивуюче передракове захворювання, яке уражає хронічно пошкоджену сонцем шкіру, особливо на обличчі, волосистій частині голови, руках і ногах. Клінічно АК проявляється досить різноманітно: у вигляді плям, лусочок, папул або гіперкератозних бляшок на фоні стійкої еритеми. Поширеність неухильно зростає з віком і тривалим перебуванням на сонці. Американська академія дерматології (AAD) зазначає, що приблизно у 60% схильних людей після 40 років діагностовано принаймні одна форма АК. Також зазначені інші фактори ризику: чоловіча стать, I та II типи шкіри за Фіцпатріком, вплив хронічного ультрафіолетового випромінювання на шкірі, імуносупресія, анамнез АК або злоякісні пухлини шкіри, інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) і різні генетичні захворювання [45, 54, 23].

Кумулятивна доза УФ-випромінювання протягом життя вважається основним фактором ризику розвитку АК через модифікацію клітинних механізмів відновлення в кератиноцитах. УФ промені спектру В провокують утворення димерів тимідину в ДНК і мутації гена теломерази, в той час як УФ промені спектру А опосередковано індукують мутацію ДНК через фото-оксидативний стрес. Частота злоякісної трансформації коливається від 0,025% до 16%. Ризик прогресування у ПКК збільшується у пацієнтів із декількома вогнищами АК (більше п'яти). Хоча АК є фактором ризику розвитку ПКК, неможливо передбачити, які ураження

трансформуються, тому рекомендується лікування всіх вогнищ АК [23, 20, 50].

За рахунок збільшення випадків захворювання на АК та його подальшу неопластичну трансформацію (ПКК) ця проблема залишається актуальною та вимагає посилення моніторингу сучасних методів лікування.

Мета. Метою дослідження було вивчення сучасних методів лікування актинічного кератозу (АК) та порівняння їх ефективності.

Результати

Існує кілька варіантів лікування АК як самостійних, так і комбінованих. До основних терапевтичних завдань при веденні пацієнтів з АК входить:

- усунення клінічних та субклінічних проявів захворювання
- запобігання трансформації у ПКК
- зменшення кількості рецидивів

Найбільш поширеними методами лікування АК є: криохірургія, кюретаж, ексцизія окремих вогнищ, фотодинамічна терапія та місцеве лікування.

На думку вчених *Worley B.* та *Stockfleth E.* шкіра, що оточує явні осередки ураження АК може візуально здаватися не залученою до пухлинного процесу, але мати субклінічні прояви захворювання – «поле канцеризації». Якщо не впливати на навколишні видимі осередки АК, то ймовірність рецидиву протягом 10 років становить близько 10%, що призводить до подальшої

дисемінації. При виборі лікування враховуються кілька факторів:

- щільність та клінічна вираженість ураження,
- індивідуальна непереносимість окремих видів лікування,
- економічне питання,
- індивідуальні анамnestичні дані (вік, активність імунної системи та комплієнтність пацієнта) [62, 57].

Кріохірургія є одним із найдоступніших і найпоширеніших методів лікування для пацієнтів з невеликою кількістю вогнищ ураження або ізольованим ураженням. Так само даний метод лікування актуальний для тих, хто не дотримується регулярного нанесення місцевих препаратів [62, 18, 31, 32].

В джерелах інформації деяких авторів (*Stockfleth E., Arisi M., Sinclair R., Briatico G., Clebak KT., Heppt MV., Kaufmann R., Simon JC., Zane C., Berman B., De Berker D., Chiarello SE.*) за допомогою розпилювача або аплікатора з ватним наконечником рідкий азот при температурі -196°C наноситься протягом 30 секунд, всього від одного до трьох циклів заморожування–розморожування, встановлюючи внутрішньоклітинне та позаклітинне утворення кристалів льоду та, таким чином, пошкоджуючи клітини АК через криоліз, судинний стаз та апоптоз. Виходячи з даних цих досліджень, відсоток повного очищення при кріохірургії коливається від 39 до 76%. Ефективність даного методу може бути підвищена за рахунок використання та аплікацій місцевих протипухлинних препаратів, які впливатимуть на субклінічні та тотальні ураження АК. Зокрема, асоціація з 3,75% або 5% кремем іміквімоду, 0,5% або 5% кремем 5-фторурацилом (5-FU), 5-фторурацилом у комбінації з саліциловою кислотою (5-FU-SA), 3% диклофенаком у 2,5% гіалуронової кислоти та фотодинамічною терапією з амінолевуліновою кислотою (ALA) призвів до специфічного для ураження зменшення від 73,2 до 89%, з переносимістю, подібною до переносимості лише кріохірургії. Велика варіабельність ефективності кріохірургії може бути зумовлена різними техніками проведення, такими як кількість циклів заморожування–розморожування та відстань від розпилювача до вогнища АК. Помірний біль, поколювання та печіння, еритема та утворення пухирів є більш поширеними побічними ефектами, які можуть виникати під час лікування. Ці явища спонтанно зникають через кілька днів після проведення маніпуляції, але може залишитись постзапальна локалізована гіпопігментована пляма, як наслідок процедури. Кріохірургію на великих ділянках називають «кріопілінгом», і це можна використовувати для лікування численних уражень АК з метою також лікування фонового пошкодження [57, 18, 7, 53, 11, 17, 44, 6, 19, 64, 22, 16].

На думку авторів *De Berker D., Heppt M., Taub A. та Tschen E.* фотодинамічна терапія – це малоінвазивна процедура, що чинить вибірково цитотоксичну дію на злоякісні клітини. Використовуючи такі фотосенсибілізуючі агенти, як 5-ALA та 5-ALA метиловий ефір (5-MAL), які вибірково накопичуються в атіпових епідермальних кератиноцитах, активні форми кисню генеруються через фотохімічні та фотофізичні процеси, що призводить до прямого клітинного пошкодження, некрозу або апоптозу, і пошкодження ендотелію судин. Звичайна ФДТ є ефективним терапевтичним варіантом для лікування АК, при цьому частота відповіді

(69–93%) спостерігається на обличчі та шкірі голови, ніж на передпліччі та руках (44–80%), але можливі рецидивів (до 24%) через 12 місяців [22, 56, 59, 49].

Останніми роками в багатьох дослідженнях (*Wiegell SR., Lerche CM., O'Mahoney P.*) було показано, що фотодинамічна терапія з використанням денного світла (dl-ФДТ), що складається з нанесення фотосенсибілізатора з подальшою витримкою на денному світлі протягом 2 годин, забезпечує клінічні переваги, подібні до тих, що спостерігаються при класичній ФДТ. dl-PDT використовує природне світло з довжиною хвилі приблизно 380–780 нм. Час інкубації фотосенсибілізатора з dl-PDT становить 30 хвилин у порівнянні з 1–3 годинами при проведенні класичної PDT. Через 30 хвилин пацієнта виставляють на денне світло, що забезпечує більш безперервну швидкість виробництва та активації протопорфірину IX (pPIX). Ця безперервна активація, а не швидка активація великої кількості pPIX синім або червоним світлом, може пояснити меншу інтенсивність болю, пов'язану з dl-PDT. У більшості європейських країн dl-PDT можна проводити з квітня по вересень при температурі $> 10^{\circ}\text{C}$ і в хмарних або похмурих умовах, але без дощу. Використання денного світла як джерела опромінення нереалістичне в конкретних зовнішніх умовах (наприклад, низькі температури або дощ), і ця процедура може бути неадекватною для всіх пацієнтів або всіх анатомічних ділянок (наприклад, нижніх кінцівок). Виходячи з даних досліджень, даний метод лікування ефективний у 70–89% випадків, а поява рецидивів значно менша, коливаючись від 8,7 до 13% через 12 місяців. Щоб реалізувати доцільність dl-PDT, особливо в країнах з дощовою погодою, для лікування АК розглядалися альтернативні штучні джерела світла (штучні джерела білого світла) [23, 21, 48, 65, 35, 5].

Як зазначали *Maire C. та Algorri JF.* PDT легко виконується в умовах лікарні. Місцеві шкірні реакції, такі як еритема, біль, печіння, набряк, свербіж, десквамація та розвиток пустул, зазвичай спостерігаються під час опромінення та протягом декількох годин або днів після проведення маніпуляції. Примітно, що біль не довготривала та частіше виникає під час PDT, ніж dl-PDT, і яка може негативно вплинути на задоволеність пацієнта. Рідкісні небажані явища включають кропив'янку, контактний дерматит у місці нанесення фотосенсибілізатора та ерозивно-пустульозний дерматоз [64, 60].

На думку авторів *Dianzani C. та Lai M.* Лазерна терапія є найефективнішим методом лікування, але й дорожчим. Принципом дії є абляція, яка дозволяє фізично видалити вогнище АК та шліфування навколишніх тканин, забезпечуючи довгостроковий ефект, та профілактику нових вогнищ та рецидивів. Також знижується ймовірність неопластичної трансформації на час лікування. Серед варіантів лазерного лікування доступні CO₂ і ербієвий лазер, які видаляють поверхневі шари епідермісу, а також система неабляційного фракційного лазера (на ербієвому склі), який завдяки випаровуванню коагулює крихітні стовпчики шкіри, залишаючи навколишню шкіру непошкодженою. Частота відповіді на лікування становить приблизно 90%, а частота рецидивів через 6 місяців становить 10–15%. Обмеження лікування пов'язані з вартістю та можливими місцевими шкірними реакціями, крім болю, запалення, пігментних змін і уповільненого загоєння шкіри. Як абляційний,

так і фракційний лазер можна комбінувати з іншими методами лікування, наприклад місцевими засобами, для досягнення більш ефективної процедури. У нещодавньому огляді повідомляється, що лазерна терапія є дійсним терапевтичним варіантом серед нехірургічних підходів до лікування актинічного хейліту [64, 11, 20, 56, 63].

Враховуючи думку *De Berker D., Fleming P.* та їх соавторів *хірургічне видалення або інцизійна чи ексцизійна біопсія* АК завжди слід розглядати у випадках діагностичної невизначеності або резистентних до інших методів лікування уражень. У таких випадках гістологічне дослідження може бути корисним, щоб виключити неопластичні трансформації, і слід віддавати перевагу хірургічному видаленню у межах здорових тканин, щоб охопити глибокі шари шкіри та встановити наявність дермальної інвазії. Але недоліком даного методу лікування являється утруднене його проведення на великих ділянках, уражених АК (займають більше 30% обличчя). [22, 13].

Деякі роки більшого розголосу набувають місцеві методи лікування АК (іміквімод, 5-ФУ, диклофенак і тирбанібунін). Вони мають різні механізми дії, дозування та тривалість лікування, і їх використання вимагає певної відповідальності від пацієнтів для посилення ефективності.

Останні 10 років широко застосовується *іміквімод*, що є агоністом Toll-подібного рецептора (TLR)-7, який діє як місцевий модифікатор імунної відповіді. TLR, що розташовані на поверхні дендритних клітин, моноцитів, макрофагів і клітин Лангерганса, сприяють активації вродженої та адаптивної імунної відповіді, що призводить до вивільнення цитокінів і хемокінів. Крім того, іміквімод індукує пряму апоптотичну дію на пухлинні клітини. Іміквімод схвалений у концентраціях 5%, 3,75% і 2,5% для АК, розташованих на обличчі або волосистій частині голови у імунокомпетентних дорослих пацієнтів. 5% препарат використовується для лікування невеликих кластерів уражень АК на площі ≤ 25 см² на обличчі та шкірі голови, тричі на тиждень (час експозиції 8 годин) протягом 4-тижневого курсу з наступним додатковим повторним циклом, якщо ефективність часткова. Концентрації 3,75% і 2,5% продемонстрували значні клінічні переваги порівняно з 5% іміквімодом, оскільки подібна ефективність досягається з меншим ступенем побічних ефектів і меншою тривалістю лікування; крім того, нижчі формули дозволяють включати ширшу область (все обличчя або волосиста частина голови) [61, 2, 34, 36, 14, 10, 35, 37].

Найбільш розповсюдженими побічними ефектами іміквімоду, як зазначають *Hanke CW., Moscarella E., Emmerich VK.* та їх соавтори, являються свербіж, печіння і болючість у місці нанесення з іншими локалізованими реакціями, включаючи еритему, утворення струпу, кірок, ерозій. Висока частота шкірних реакцій, тривалий дискомфорт і постійна потреба в процедурному лікуванні можуть зменшити бажання пацієнтів використовувати іміквімод або місцевий 5-ФУ для АК. Через дуже поширені місцеві шкірні реакції через його механізм дії, лікування іміквімодом не рекомендується влітку та не є першим вибором для пацієнтів з імунодепресією [40, 24, 39].

На ряду з іміквімодом також широко застосовується *5-фторурацил* (5-ФУ), який є аналогом піримідину

та належить до сімейства антиметаболітів. Механізм його дії заснований на інгібуванні тимідилатсинтази, ферменту, необхідного для синтезу ДНК, а також для утворення та функціонування РНК. Доступні різні форми препарату (5% крем або розчин, 1% крем або розчин, 2% розчин і 0,5% крем), які можна наносити один або два рази на день на ділянки ураження АК протягом 2–4 тижнів (максимум до 12 тижнів). 5-ФУ використовується для лікування вогнищевого ураження або великих ділянок, забезпечуючи ефективність через 8 тижнів у 96% випадків у пацієнтів, які отримували 5% 5-ФУ, до 48% у тих, хто отримував 0,5% крем 5-ФУ. Три рандомізовані контрольовані дослідження (*Ezzedine K., Dréno B., Askew DA., Jorizzo J.*) 5% 5-ФУ відстежили діапазон зниження кількості рецидивів АК на 42,9–76,6% під час 12-місячного спостереження. У двох дослідженнях позитивний ефект був досягнутий у 47,5 і 57,8% пацієнтів, відповідно, при використанні 0,5% 5-ФУ у формі крему, що застосовувався один раз на день протягом 4 тижнів порівняно з плацебо. Інше дослідження оцінювало ефективність чотирьох методів лікування (5% крему іміквімоду, метиламінолевулінату ФДТ [MAL-PDT], 5% крему 5-ФУ та 0,015% гелю інгенол мебутату [IGM]) для АК, щобув локалізований на голові та шиї. Результати показали, що крем 5% 5-ФУ був більш ефективним серед інших методів лікування. Було продемонстровано, що 5-ФУ перевершує (74,7%) іміквімод (53,9%), MAL-PDT (37,7%) та IGM (28,9%), без істотних відмінностей у переносимості між методами лікування. Спираючись на данні чергового дослідження, 5% 5-ФУ, був більш ефективним, але гірше переносився, ніж крихірургія та 3% диклофенак натрію [61, 39, 30, 4, 27, 51, 28, 52, 29].

Нещодавно була представлена нова форма 5-ФУ для лікування АК I–II ступеня у імунокомпетентних пацієнтів. Це комбінація 0,5% розчину 5-ФУ з 10% саліцилової кислоти (5-ФУ-СК) і була більш ефективною, ніж плацебо для лікування «польової канцеризації»: відсоток пацієнтів із повною клінічною ефективністю становив до 49,5 і 18,2% відповідно, коли препарат наносили один раз на день протягом 12 тижнів на загальну максимальну площу 25 см² (на обличчі та волосистій частині голови). В рандомізованому дослідженні *Stockfleth E.* III фази 5-ФУ-СК був кращим за 3% гелю диклофенаку в гіалурунової кислоти, що було виявлено за гістологічною ефективністю (72% проти 59,1%) і повною клінічною ефективністю (55,4% проти 32,0%). Крім того, враховуючи дослідження, місцеве застосування 5-ФУ-СК призвело до успішного лікування АК на дистальних відділах кінцівок [25, 29, 42, 33].

Враховуючи дані *Nelson C., Gupta AK., Nistic S., Steeb T., Tan JHY.* та їх соавторів *диклофенак* є нестероїдним протизапальним препаратом, який блокує фермент циклооксигеназу 2, основними функціями якого є сприяння росту пухлини, проліферації клітин, ангиогенезу та інгібування клітинного апоптозу. Для лікування АК на обличчі та шкірі голови доступна єдина форма у вигляді 3% гелю диклофенаку в 2,5% гіалурунової кислоти. За даними Кокранівського систематичного огляду, порівняна ефективність цього препарату з іншими місцевими методами лікування (5-ФУ, 5% іміквімоду) щодо повного виведення вогнищ ураження, а в іншому дослідженні виявлена гарна переносимість та сприятливий фармакоекономічний ефект. Його основними

побічними явищами є свербіж, еритема, локалізований набряк і сухість шкіри, що призводить до відміни терапії невеликою часткою пацієнтів (3,9–6,1%). Слід зазначити, що його слід уникати пацієнтам із астмою, яка загострюється нестероїдними протизапальними препаратами [41, 28, 15, 9, 58].

Новим засобом для лікування АК наразі є тирбанібунлін. Як зазначають *Kempers S., Blauvelt A. та Markham A.* він є неаденозинтрифосфатним конкурентним інгібітором Src-кінази, який блокує полімеризацію тубуліну в клітинах, що активно діляться. Дослідження II фази, у якому порівнювали нанесення 1% тирбанібунлінової мазі один раз на день на уражене АК обличчя та шкіру голови на площі 25 см² протягом 3 або 5 днів поспіль, показало кращі результати при 5-денному лікуванні. Це був обраний режим для двох ідентично розроблених подвійних сліпих досліджень фази III, у яких пацієнти отримували місцевий 1% тирбанібунлін або мазь-носії (плацебо) один раз на день. Результати цих досліджень в інтервенційних групах, були вищими, ніж результати для плацебо через 2 місяці, з повною клінічною ефективністю у 44% до 54% пацієнтів, хоча у більшості розвинулися тимчасові місцеві реакції, а ураження рецидивували у половини з них через 1 місяць. Нещодавно FDA США оголосило про схвалення препарату для місцевого лікування АК на обличчі або волосистій частині голови [60, 43].

Література

1. Ablative Fractional Laser Enhances Artificial or Natural Daylight Photodynamic Therapy of Actinic Field Cancerization: A Randomized and Investigator-initiated Half-side Comparative Study / V Lindholm et al. *Acta dermato-venereologica*. 2023. Vol. 103. P. 65–79.
2. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *British Journal of Dermatology*. 2007. Vol. 157, № 1. P. 133–141.
3. Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy – Use of Greenhouses and Artificial Light Sources / CM Lerche et al. *International journal of molecular sciences*. 2016. Vol. 17 № 3. P. 30–39.
4. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity / B Dréno et al. *Acta dermato-venereologica*. 2017. Vol. 97 № 9. P. 1108–1113.
5. A novel light source with tuneable uniformity of light distribution for artificial daylight photodynamic therapy / P O'Mahoney et al. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2018. Vol. 23. P. 144–150.
6. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis / J-C Simon et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2015. Vol. 29 № 5. P. 81–89.
7. A review of actinic keratosis, skin field cancerisation and the efficacy of topical therapies / R Sinclair et al. *The Australasian journal of dermatology*. 2021. Vol. 62 № 2. P. 119–123.
8. Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice / C Maire et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2020. Vol. 34 № 4. P. 165–167.
9. A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions for Actinic Keratosis from Post-Marketing Surveillance Trials / Th. Steeb et al. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9 № 7. P. 22–53.
10. Bubna AK. Imiquimod – Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian journal of pharmacology*. 2015. Vol. 47. № 4. P. 354–359.
11. Clebak KT, Mendez-Miller M, Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician*. 2020. Vol. 101. № 7. P. 399–406.
12. Combination-Based Strategies for the Treatment of Actinic Keratoses with Photodynamic Therapy: An Evidence-Based Review / S Piaserico et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14 № 8. P. 17–26.
13. Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review / P Fleming et al. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017. Vol. 21 № 5. P. 408–417.
14. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream / CW Hanke et al. *Journal of drugs in dermatology*. 2011. Vol. 10 № 2. P. 165–170.
15. Cost-efficacy analysis of 3% diclofenac sodium, ingenol mebutate, and 3.75% imiquimod in the treatment of actinic keratosis / S Nistic et al. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2018. Vol. 32. P. 20–25.
16. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2000. Vol. 26 № 8. P. 728–732.
17. Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis / MV Heppit et al. *The British journal of dermatology*. 2019. Vol. 180 № 4. P. 740–748.
18. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review / M Arisi et al. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022. Vol. 15. P. 357–365.
19. Cryotherapy is preferable to ablative CO₂ laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial / Zane C et al. *The British journal of dermatology*. 2014. Vol. 170 № 5. P. 1114–1121.
20. Dao, D-PD. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 56. № 4. P. 494–500.
21. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial / DM Rubel et al. *The British journal of dermatology*. 2014. Vol. 171 № 5. P. 1164–1171.
22. de Berker D. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *The British journal of dermatology*. 2017. Vol. 176. P. 20–43.
23. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R Current therapies for actinic keratosis. *International Journal of Dermatology*. 2020. Vol. 59. № 6. P. 677–684.

Цікаві дослідження щодо лікування АК пов'язані з використанням неодимового лазера, який забезпечує високий відсоток позитивних ефектів на тлі мінімального інвазивного впливу. А. Palacio, К. Medrano та інші пропонують використання неодимового лазера з довжиною хвилі 1064 нм. Саме така довжина є безпечною та ефективною в лікуванні поверхневих злоякісних процесів товщиною менше 1 мм. Цей метод демонстрував високу задоволеність пацієнтами, переносимість та практичність, а також відмінні косметичні кінцеві результати [24].

Світовий досвід лікування АК свідчить про велику кількість терапевтичних та хірургічних стратегій, разом з тим лише лікар може визначити найбільш ефективний підхід в кожному конкретному випадку.

Висновки

Активний кератоз є досить поширеним передраковим захворюванням шкіри, актуальність проблеми в розробці ефективних методів лікування є високою. На підставі проведенного наукового скринінгу можна зробити висновок про те, що існують різноманітні методи лікування актинічного кератозу (аплікаційні та апаратні), з різним відсотком позитивної динаміки та відсутністю рецидивів. Обираючи той чи інший метод лікування слід зосередити увагу на площі ураження, локалізації та переносимості пацієнтами обраного методу.

References

1. Lindholm V, Salmivuori M, Hahtola S, Kerttu Mäkelä, Pitkänen S, Isoherranen K. Ablative Fractional Laser Enhances Artificial or Natural Daylight Photodynamic Therapy of Actinic Field Cancerization: A Randomized and Investigator-initiated Half-side Comparative Study. *Acta Derm Venereol*. 2023;103: adv6579.
2. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):133–141.
3. Lerche CM, Heerfordt IM, Heydenreich J, Wulf HC. Alternatives to Outdoor Daylight Illumination for Photodynamic Therapy-Use of Greenhouses and Artificial Light Sources. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):309.
4. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, et al. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1108–1113.
5. O'Mahoney P, Haigh N, Wood K, Brown CTA, Ibbotson S, Eadie E. A novel light source with tuneable uniformity of light distribution for artificial daylight photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;23:144–150.
6. Simon JC, Dominicus R, Karl L, Rodríguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):881–889.
7. Sinclair R, Baker C, Spelman L, Supranowicz M, MacMahon B. A review of actinic keratosis, skin field cancerisation and the efficacy of topical therapies. *Australas J Dermatol*. 2021;62(2):119–123.
8. Maire C, Vignion-Dewalle AS, Cartier H, Mordon S. Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):e165–e167.
9. Steeb T, Wessely A, Harla M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions for Actinic Keratosis from Post-Marketing Surveillance Trials. *J Clin Med*. 2020;9(7):2253.
10. Bubna AK. Imiquimod – Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(4):354–359.
11. Clebak KT, Mendez-Miller M, Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):399–406.
12. Piaserico S, Mazzetto R, Sartor E, Bortoletti C. Combination-Based Strategies for the Treatment of Actinic Keratoses with Photodynamic Therapy: An Evidence-Based Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1726.
13. Fleming P, Zhou S, Bobotis R, Lynde C. Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):408–417.
14. Hanke CW, Swanson N, Bruce S, Berman B, Kulp J, Levy S. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(2):165–170.
15. Nistic S, Del Duca E, Torchia V, Gliozzi M, Bottoni U, Muscoli C. Cost-efficacy analysis of 3% diclofenac sodium, ingenol mebutate, and 3.75% imiquimod in the treatment of actinic keratosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418757925.
16. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg*. 2000;26(8):728–732.
17. Heppit MV, Steeb T, Ruzicka T, Berking C. Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):740–748.
18. Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022;15:357–365.
19. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Cryotherapy is preferable to ablative CO₂ laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1114–1121.
20. Dao DD, Sahni VN, Sahni DR, Balogh EA, Grada A, Feldman SR. 1% Tirbanibulin Ointment for the Treatment of Actinic Keratoses. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):494–500.
21. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164–1171.
22. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):20–43.

24. D-OCT-assisted and histology-controlled evaluation of 1064 nm Nd: YAG laser therapy of basal cell carcinomas / Palacio A. *JEADV Clinical Practice*. 2022. P. 1–9.
25. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *Journal of drugs in dermatology*. 2016. Vol. 15. № 10. P. 1218–1224.
26. Emmerich VK., Cull D, Kelly KA., Feldman SR. Patient assessment of 5-fluorouracil and imiquimod for the treatment of actinic keratoses: a retrospective study of real-world effectiveness. *The Journal of dermatological treatment*. 2022. Vol. 33 № 4. P. 2075–2078.
27. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis—a systematic review of randomized controlled trials / DA Askew et al. *International Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 48, № 5. P. 453–463.
28. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks / J. Weiss et al. *Cutis*. 2002. Vol. 70 № 2. P. 22–29.
29. Efficacy and Safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the Field-Directed Treatment of Actinic Keratosis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial / E Stockfleth et al. *Dermatology and therapy*. 2017. Vol. 7 № 1. P. 81–96.
30. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M. Use of complete clearance for assessing treatment efficacy for 5-fluorouracil interventions in actinic keratoses: how baseline lesion count can impact this outcome. *Journal of market access & health policy*. 2020. Vol. 8 № 1. P. 182–188.
31. Guidelines of care for the management of actinic keratosis / DB Eisen et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021. Vol. 85 № 4. P. 209–233.
32. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis / EC Noels et al. *The British journal of dermatology*. 2019. Vol. 181 № 3. P. 544–553.
33. Iglesias-Puzas A, Batalla A, Suh-Oh H.J. 0.5% 5-Fluorouracil/10% Salicylic Acid for the Treatment of Distal Actinic Keratoses Under Daily Practice Conditions. *Journal of drugs in dermatology*. 2019. Vol. 18 № 3. P. 285–288.
34. Imiquimod as Local Immunotherapy in the Management of Premalignant Cutaneous Conditions and Skin Cancer / E Garcia-Mouronte et al. *International journal of molecular sciences*. 2023. Vol. 24 № 13. P. 1–20.
35. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles / N Swanson et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol. 62 № 4. P. 582–590.
36. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles / CW Hanke E et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol. 62 № 4. P. 573–581.
37. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies / N Swanson et al. *Journal of drugs in dermatology*. 2014. Vol. 13 № 2. P. 166–169.
38. Interventions for actinic keratoses / AK Gupta et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Vol. 12 № 12. P. CD004415.
39. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients / K Peris et al. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*: JEADV. 2016. Vol. 30 № 7. P. 1077–1084.
40. Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses / E Moscarella et al. *Dermatologic therapy*. 2020. Vol. 33 № 6. P. 139–142.
41. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):265–8.
42. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results / E Stockfleth et al. *The British journal of dermatology*. 2011. Vol. 165 № 5. P. 1101–1108.
43. Markham A, Duggan S. Tirbanibulin: First Approval. *Drugs*. 2021. Vol. 81 № 4. P. 509–513.
44. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities / R Kaufmann et al. *The British journal of dermatology*. 2008. Vol. 158 № 5. P. 994–999.
45. Phase 3 Trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis / A Blauvelt et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384 № 6. P. 512–520.
46. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze) / C Nelson et al. *Journal of drugs in dermatology*: JDD. 2004. Vol. 3 № 4. P. 401–407.
47. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews / JF Algorri et al. *Cancers*. 2021. Vol. 13. P. 44–47.
48. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial / SR Wiegell et al. *The British journal of dermatology*. 2009. Vol. 160 № 6. P. 1308–1314.
49. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up / EH Tschén et al. *The British journal of dermatology*. 2006. Vol. 155 № 6. P. 1262–1269.
50. Prevalence, discontinuation rate, and risk factors for severe local site reactions with topical field treatment options for actinic keratosis of the face and scalp / A Balceré et al. *Medicina*. 2019. Vol. 55. P. 92.
51. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis / J Jorizzo et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002. Vol. 70 № 6. P. 335–339.
52. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis / MHE Jansen et al. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380 № 10. P. 935–946.
53. Real-World Experience with Topical 5-Fluorouracil 4% (40 mg/g) Cream for the Treatment of Actinic Keratosis / G Briatico et al. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2023. Vol. 13 № 2. P. 151–156.
54. Reinehr CPH., Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2019. Vol. 94 № 6. P. 637–657.
55. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis / Ya Wu et al. *Dermatologic therapy*. 2019. Vol. 32 № 3. P. 12822.
56. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators / MV Heppt et al. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology*. 2020. Vol. 18 № 3. P. 275–294.
57. Stockfleth E. Topical management of actinic keratosis and field cancerisation. *Giornale italiano di dermatologia e venerologia: organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia*. 2009. Vol. 144 № 4. P. 59–62.
58. Tan JHY, Hsu AAL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exacerbated respiratory disease phenotype: Topical NSAID and asthma control – A possible oversight link. *Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 118. P. 1–3.
59. Taub A.F., Garrettson C.B. A randomized, blinded, bilateral intraindividual, vehicle-controlled trial of the use of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light for the treatment of actinic keratoses of the upper extremities. *Journal of drugs in dermatology*: JDD. 2011. Vol. 10 № 9. P. 1049–1056.
60. Tirbanibulin Ointment 1% as a Novel Treatment for Actinic Keratosis: Phase 1 and 2 Results / S Kempers et al. *Journal of drugs in dermatology*: JDD. 2020. Vol. 19 № 11. P. 1093–1100.
61. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. / G Mical et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Vol. 70 № 6. P. 965–978.
62. Treatment of actinic keratosis: a systematic review / B Worley et al. *Archives of dermatological research*. 2023. Vol. 315 № 5. P. 1099–1108.
63. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature / M Lai et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. Vol. 83 № 3. P. 876–887.
64. Variables in Cryosurgery Technique Associated With Clearance of Actinic Keratosis / B Berman et al. *Dermatologic Surgery*. 2017. Vol. 43, № 3. P. 424–430.
65. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations / SR Wiegell et al. *The British journal of dermatology*. 2013. Vol. 168 № 1. P. 186–191.
23. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677–684.
24. Palacio A. D-OCT-assisted and histology-controlled evaluation of 1064 nm Nd: YAG laser therapy of basal cell carcinomas. *JEADV Clinical Practice*. 2022. 1–9.
25. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(10):1218–1224.
26. Emmerich VK, Cull D, Kelly KA, Feldman SR. Patient assessment of 5-fluorouracil and imiquimod for the treatment of actinic keratoses: a retrospective study of real-world effectiveness. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2075–2078.
27. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis – a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):453–463.
28. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis*. 2002;70(2 Suppl):22–29.
29. Stockfleth E, von Kiedrowski R, Dominicus R, et al. Efficacy and Safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the Field-Directed Treatment of Actinic Keratosis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial [published correction appears in *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2017 Jun;7(2):263]. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2017;7(1):81–96.
30. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M. Use of complete clearance for assessing treatment efficacy for 5-fluorouracil interventions in actinic keratoses: how baseline lesion count can impact this outcome. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1):1829884.
31. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209–e233.
32. Noels EC, Hollestein LM, van Egmond S, et al. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):544–553.
33. Iglesias-Puzas A, Batalla A, Suh-Oh HJ, Flórez A. 0.5% 5-Fluorouracil/10% Salicylic Acid for the Treatment of Distal Actinic Keratoses Under Daily Practice Conditions. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(3):285–288.
34. Garcia-Mouronte E, Berna-Rico E, de Nicolas-Ruanes B, Azcarraga-Llobet C, Alonso-Martinez de Salinas L, Bea-Ardebol S. Imiquimod as Local Immunotherapy in the Management of Premalignant Cutaneous Conditions and Skin Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10835.
35. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):582–590.
36. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):573–581.
37. Swanson N, Smith CC, Kaur M, Goldenberg G. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2):166–169.
38. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD004415.
39. Peris K, Calzavara-Pinton PG, Neri L, et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016;30(7):1077–1084.
40. Moscarella E, Di Brizzi EV, Casari A, et al. Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13992.
41. orizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):265–268.
42. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratosis: histological and clinical study results. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1101–1108.
43. Markham A, Duggan S. Tirbanibulin: First Approval. *Drugs*. 2021;81(4):509–513.
44. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):994–999.
45. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384(6):512–520.
46. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):401–407.
47. Algorri JF, Ochoa M, Roldán-Varona P, Rodríguez-Cobo L, López-Higuera JM. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4447.
48. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1308–1314.
49. Tschén EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1262–1269.
50. Balceré A, Rone Kupferer M, ma I, Kr mi a A. Prevalence, Discontinuation Rate, and Risk Factors for Severe Local Site Reactions with Topical Field Treatment Options for Actinic Keratosis of the Face and Scalp. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):92.
51. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, et al. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis*. 2002;70(6):335–339.
52. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935–946.
53. Briatico G, Brancaccio G, Scharf C, et al. Real-World Experience With Topical 5-Fluorouracil 4% (40 mg/g) Cream for the Treatment of Actinic Keratosis [published online ahead of print, 2023 Apr 1]. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(2):e2023151.
54. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637–657.
55. Wu Y, Tang N, Cai L, Li Q. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12822.
56. Heppt MV, Leiter U, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma – short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(3):275–294.
57. Stockfleth E. Topical management of actinic keratosis and field cancerisation. *G Ital Dermatol Venerol*. 2009;144(4):459–462.
58. Tan JHY, Hsu AAL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exacerbated respiratory disease phenotype: Topical NSAID and asthma control – A possible oversight link. *Respir Med*. 2016;118:1–3.
59. Taub AF, Garrettson CB. A randomized, blinded, bilateral intraindividual, vehicle-controlled trial of the use of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light for the treatment of actinic keratoses of the upper extremities. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):1049–1056.
60. Kempers S, DuBois J, Forman S, et al. Tirbanibulin Ointment 1% as a Novel Treatment for Actinic Keratosis: Phase 1 and 2 Results. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(11):1093–1100.
61. Mical G, Lacarubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):965–978.
62. Worley B, Hari Kumar V, Reynolds K, et al. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(5):1099–1108.
63. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):876–887.
64. Berman B, Shabbir AQ, MacNeil T, Knudsen KM. Variables in Cryosurgery Technique Associated With Clearance of Actinic Keratosis. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):424–430.
65. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, et al. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):186–191.

MODERN METHODS OF TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS (LITERATURE REVIEW)

Severhina Yu.V.

Odesa National Medical University

Abstract.

The subject of the work is to study modern methods of treatment of actinic keratosis (AK) and compare their effectiveness.

Materials and methods. 34 international studies on the treatment of AK after 2018 were analyzed. The inclusion criteria for the review were studies with proven efficacy in the treatment of AK. Exclusion criteria were review articles with proven effectiveness of treatment methods.

Results and discussions. Due to the increase in cases of AK and its neoplastic transformation (PCC), this problem remains relevant and requires increased monitoring of modern treatment methods. There are several treatment options for AK, both alone and in combination. The main therapeutic tasks in the management of patients with AK include the elimination of clinical and subclinical manifestations of the disease, prevention of transformation into PCC, and reduction of the number of relapses. Both hardware (surgical, cryosurgical, laser, photodynamic (PDT)) and applied (5-FU, imiquimod, diclofenac, tirbanibulin) treatment methods have been proven effective.

Conclusions. AK is a fairly common precancerous skin disease, which increases the urgency of the problem in the development of effective treatment methods. Based on the conducted scientific screening, it was concluded that there are various methods of treating AK, with different percentages of positive dynamics and absence of relapses. Combined methods of treatment, which included the hardware method of treatment with the subsequent use of application methods, showed the greatest effectiveness.

Key words: actinic keratosis, CO2 laser, imiquimod.

Відомості про автора:

Севергіна Юлія Владиславівна – аспірант кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, E-mail: yuliatepliuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4126-4232>