

# Farmakologiczne możliwości leczenia rogowacenia słonecznego

## Pharmacological treatment of actinic keratosis

Ewa Zwierzyńska, Anna Zawistowska, Bogusława Pietrzak

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeegl Dermatol 2016, 103, 330–336  
DOI: 10.5114/dr.2016.61784

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
rogowacenie słoneczne,  
farmakoterapia, badania  
kliniczne.

**KEY WORDS:**  
actinic keratosis,  
pharmacotherapy, clinical  
studies.

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) to jednostka chorobowa, która charakteryzuje się występowaniem zmian hiperkeratocytycznych na skórze uszkodzonej przez promieniowanie ultrafioletowe. Zmiany te mogą ulec progresji do raka kolczysto- lub podstawnokomórkowego. Obecnie w leczeniu AK wykorzystuje się zarówno farmakoterapię, jak i metody zabiegowe. Do najczęściej stosowanych preparatów należą: 5-fluorouracyl, imikwimod, diklofenak, mebutonian ingenolu oraz retinoidy I i III generacji (retinol, adapalen, tazaroten). Prowadzone są ponadto badania w kierunku wprowadzenia do farmakoterapii nowych preparatów, takich jak nikotynamid, rezikwimod, piroksydam, dobesylan potasu oraz oleożele zawierające triterpeny (kwas betuloinowy, betulina). W ostatnim czasie bada się również wpływ kwasu acetylosalicylowego oraz celekoksylu na zapobieganie AK.

### ABSTRACT

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
mgr farm. Ewa Zwierzyńska  
Zakład Farmakodynamiki  
Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi  
ul. Muszyńskiego 1  
90-151 Łódź  
tel.: +48 42 677 91 80  
e-mail: ewa.zwierzynska@stud.  
umed.lodz.pl

Actinic keratosis (AK) is a disease characterized by hyperkeratotic lesions on skin damaged by ultraviolet radiation. These lesions may progress to squamous cell or basal cell carcinoma. Currently pharmacotherapy and different surgical procedures are used in AK therapy. The most common treatment options are 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, ingenol mebutate, and first and third generation retinoids (retinol, adapalene, tazarotene). Furthermore, research is being carried out in order to test new medications including nicotinamide, resiquimod, piroxicam, potassium dobesilate and oleogel based on a triterpene extract (betulin, betulinic acid). Recently, the preventive effect of acetylsalicylic acid and celecoxib has also been investigated.

### WPROWADZENIE

Wpływ promieniowania ultrafioletowego, zwłaszcza z zakresu UVA i UVB, na organizm człowieka jest zróżnicowany. W umiarkowanych dawkach poprawia ono samopoczucie, wydolność psychiczną i fizyczną organizmu oraz aktywuje w skórze

syntezę witaminy D<sub>3</sub>, niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania gospodarki wapniowo-fosforowej. Obecnie dużą uwagę zwraca się na niekorzystny wpływ nadmiernej ekspozycji skóry na promieniowanie słoneczne, szczególnie na reakcje opóźnione: fotostarzenie skóry i proces kancerogenezy [1]. Wyniki licznych badań potwierdziły związek pomiędzy

długotrwałą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe a zwiększonym ryzykiem rozwoju zarówno melanocytowych, jak i niemelanocytowych nowotworów skóry. Do najczęściej spotykanych nowotworów skóry *in situ* należy rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) [2].

## ETIOPATOGENEZA I OBRAZ KLINICZNY ROGOWACENIA SŁONECZNEGO

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) to jednostka chorobowa, która charakteryzuje się występowaniem zmian hiperkeratocyticznych na skórze uszkodzonej przez promieniowanie ultrafioletowe. Do niedawna schorzenie zaliczano do stanów przedrakowych, obecnie zostało ono uznane za raka *in situ*, czyli nowotwór nieinwazyjny ograniczony do naskórka. Definicja ta jednak może ulec zmianie w najbliższej przyszłości, gdyż niektórzy badacze twierdzą, że nie istnieje granica pomiędzy stanem przedrakowym a rakiem kolczystokomórkowym i że są one raczej jedną chorobą na różnym etapie rozwoju [2]. Główną przyczyną AK jest promieniowanie ultrafioletowe, w którym największe właściwości uszkodzające mają fale UVA i UVB. Promieniowanie UVA oddziałuje na komórki głębokich warstw skóry właściwej, melanocyty i keratynocyty znajdujące się w warstwie podstawnej oraz komórki rozrodcze różnicujące się w kierunku powierzchniowych warstw naskórka. Z kolei promieniowanie UVB, uszkodzając DNA w komórkach naskórka oraz wywołując immunosupresję i mutacje genowe, wpływa głównie na keratynocyty i komórki Langerhansa [3].

Wśród czynników ryzyka rozwoju AK podkreśla się zamieszkanie w strefie okołorównikowej, niski fototyp skóry (I i II) oraz przyjmowanie leków immunosupresyjnych. Częstość zachorowań u osób po zabiegach transplantacyjnych przyjmujących przewlekle te leki jest około 250 razy wyższa w porównaniu z populacją zdrową. Zauważono ponadto, że ryzyko wystąpienia AK wzrasta wraz z wiekiem, a badania epidemiologiczne wykazały, że zmiany częściej spotyka się u mężczyzn oraz u osób rasy białej. Rogowacenie słoneczne łatwiej rozwija się u osób dotkniętych warunkowanymi genetycznie chorobami skóry, takimi jak albinizm czy skóra pergaminowata i barwnikowa, oraz stosujących środki chemiczne zawierające arsen [4]. Ostatnio zwrócono również uwagę na zależność pomiędzy przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz leków nasercowych a zwiększonym ryzykiem wystąpienia AK [5]. Na rozwój AK może także wpływać zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Mimo że mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany, wiąże się go z obniżeniem przez białko E6 HPV ekspresji genu *Bak*, odpowiedzialnego za regulację procesu apoptozy [4].

W obrazie klinicznym AK początkowo występują brązowe lub czerwone plamy, czasem o zrogowaciałej powierzchni, natomiast w późniejszej fazie pojawiają się różowoczerwone ogniska przykryte żółtoszarawą, zgrubiałą warstwą rogową. Ogniska mogą być pojedyncze lub mnogie, zwykle o średnicy 2–3 cm. Zmiany występują na odsłoniętych częściach skóry, takich jak skronie, nos, czoło, szyja i grzbiety rąk. W większości przypadków rozpoznanie AK jest możliwe na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, czasami jednak konieczna jest diagnostyka różnicowa, w tym różnicowanie z toczniem rumieniowatym, plamami soczewicowatymi i brodawkami łojotokowymi [2].

W badaniach dotyczących patogenezy AK jednoznacznie wykazano, że jest ono początkową formą, która inicjuje pewną sekwencję zmian chorobowych powstających w obrębie skóry uszkodzonej przez promieniowanie słoneczne. Tego typu zmiany posłoneczne mogą ulec samoistnej regresji, pozostać w formie niezmienionej przez wiele lat albo ulec progresji do raka kolczysto- lub podstawnokomórkowego. Koncepcja ta spowodowała nowe podejście terapeutyczne i wprowadzenie nowych metod leczenia AK [6].

## MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE

Obecnie lekarze dysponują coraz szerszym zakresem możliwości leczenia AK z wykorzystaniem zarówno farmakoterapii, jak i metod zabiegowych. Podstawową zasadą jest indywidualizacja terapii w zależności od obrazu klinicznego schorzenia, stadium zaawansowania, liczby ognisk AK oraz chorób towarzyszących. Brane są również pod uwagę takie czynniki, jak możliwość transformacji zmian w formę złośliwą, wiek i stan ogólny pacjenta, jego indywidualne preferencje oraz koszty procedury. Ostatnio istotną rolę w leczeniu AK odgrywa terapia zabiegowa, która jest alternatywą w przypadku ograniczonych możliwości zastosowania farmakoterapii wynikających z nadwrażliwości pacjenta na lek lub wystąpienie działań niepożądanych. Do najczęściej stosowanych metod zalicza się krioterapię, miejscową terapię fotodynamiczną, pilingi chemiczne, dermabrazję oraz laseroterapię. Ponadto przy niewielkiej liczbie zmian wybiera się z reguły miejscowe metody zabiegowe bądź też poddaje się je dalszej obserwacji. Niekiedy leczenie obejmuje nie tylko zmiany typu AK, lecz także szersze pole skóry, które stanowi potencjalny obszar narażenia nowotworowego. Z kolei u pacjentów z immunosupresją, dużą liczbą ognisk AK oraz współistniejącymi cechami fotouszkodzenia skóry stosowana jest najczęściej terapia skojarzona [2, 6].

## FARMAKOTERAPIA ROGOWACENIA SŁONECZNEGO

**5-fluorouracyl** (5-FU) jest najstarszym, ale nadal często wykorzystywanym lekiem w miejscowej terapii AK. Jest to preparat cytostatyczny, antymetabolit stosowany w leczeniu chorób nowotworowych, natomiast pod względem struktury chemicznej jest fluorowaną pochodną pirymidyny. Hamuje on syntezę DNA oraz zmienia funkcję RNA, przez co zaburza podziały oraz wzrost komórek. 5-fluorouracyl jest wykorzystywany w terapii różnych chorób nowotworowych, w tym również AK, zwłaszcza przy ograniczonej skuteczności innych metod. Miejscowa terapia 5% 5-FU w kremie jest szczególnie rekomendowana w przypadku zmian płaskich, licznych i rozległych, a także powierzchniowych, nienaciekających oraz w trudno dostępnej lokalizacji. Lek stosuje się na skórę zmienioną chorobowo 2 razy dziennie przez 2–6 tygodni. Jest to dobra alternatywa dla innych metod, zwłaszcza w przypadku ograniczeń lub przeciwwskazań do leczenia zabiegowego. Mogą być nimi skomplikowane techniki chirurgiczne, wysokie ryzyko wystąpienia powikłań, nadmierny stres dla pacjenta, niepewny końcowy rezultat leczenia bądź efekt estetyczny, koszty zabiegu lub też brak zgody chorego na zastosowanie metod zabiegowych [7]. W badaniach klinicznych stwierdzono wyższą skuteczność 5-FU w skojarzeniu z tretynoiną, 10% kwasem salicylowym, terapią fotodynamiczną i krioterapią [7–10], natomiast ograniczeniem stosowania 5-FU może być towarzyszące uczucie pieczenia i świądu, rumień, ból o średnim stopniu nasilenia, obrzęki, owrzodzenia, nadżerki, wtórne infekcje i depigmentacja. Ekspozycja na promieniowanie UV zwiększa ryzyko działań niepożądanych, dlatego podczas terapii konieczna jest fotoprotekcja [7].

**Imikwimod** jest kolejnym lekiem stosowanym w terapii AK. Jest to związek organiczny z grupy aminocholin, który hamuje proliferację zmian nowotworowych i pobudza apoptozę. Jako agonista receptorów toll-podobnych (TLR7) moduluje odpowiedź immunologiczną wynikającą z pobudzania monocytów i makrofagów do produkcji interferonu  $\alpha$  i cytokin. Ponadto może wpływać na cyklazę adenylową i aktywować komórki Langerhansa. W 2004 roku Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) zarejestrowała imikwimod w formie kremu 5% do leczenia miejscowego AK. Schemat terapii polega na aplikacji preparatu 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni na ograniczoną powierzchnię zmian (około 25 cm<sup>2</sup>) umiejscowionych na twarzy lub łysiejących obszarach skóry głowy. Inny schemat terapeutyczny został przyjęty w Europie i zaleca stosowanie leku 3 razy w tygodniu w dwóch 4-tygodniowych cyklach, pomiędzy któ-

rymi następuje 4-tygodniowa przerwa [11, 12]. Choć u około 50% pacjentów stosujących imikwimod obserwuje się całkowite cofnięcie się zmian po 12–16 tygodniach leczenia, często powoduje on u nich miejscowe działania niepożądane, takie jak rumień, strupy, łuszczenie się skóry, nadżerki i obrzęki, które w części przypadków są przyczyną zaniechania terapii [13].

Drugą, nowszą formą leku są kremy zawierające mniejsze stężenia imikwimodu (2,5% i 3,75%), również stosowane w leczeniu zmian umiejscowionych na twarzy lub łysiejących obszarach skóry głowy. Stwierdzono, że zmniejszają one występowanie zmian typu AK odpowiednio o ponad 70% i 80% oraz znacznie poprawiają skuteczność terapii fotouszkodzeń. Schemat leczenia jest krótszy, gdyż stosuje się je jeden raz dziennie w dwóch 2-tygodniowych cyklach przedzielonych 2-tygodniową przerwą, natomiast uzyskane efekty są porównywalne z terapią 5% imikwimodem [12]. Wykazano również, że dobre efekty można uzyskać, stosując terapię imikwimodem w stężeniu 3,75% w połączeniu z krioterapią [14]. Ponadto lek w mniejszym stężeniu wywołuje znacznie mniej miejscowych działań niepożądanych [12].

**Diklofenak** to niesteroidowy lek przeciwzapalny hamujący odpowiedzialną za powstawanie prozapalnych prostaglandyn cyklooksygenazę typu 2 (COX-2), a w mniejszym stopniu również cyklooksygenazę typu 1 (COX-1). Ma szeroki zakres terapeutyczny, a ze względu na dodatkowe działanie przeciwnowotworowe podjęto próbę zastosowania go również w terapii AK [15]. Mechanizm przeciwnowotworowego działania leku polega na hamowaniu przemian kwasu arachidonowego w cykliczne nadtlenki poprzez preferencyjne hamowanie COX-2 – enzymu, którego nadekspresję obserwuje się w przebiegu nowotworów. Metabolity kwasu arachidonowego odgrywają ważną rolę w promowaniu wzrostu nowotworów poprzez stymulację angiogenezy i hamowanie apoptozy. Ponadto wykazano, że nadmierne ilości kwasu arachidonowego pobudzają metabolizm cyklooksygenazy. Diklofenak hamuje również proliferację komórek nowotworowych poprzez aktywację białka bcl-2 i kaspazy 8 oraz indukcję apoptozy [6, 16]. W terapii AK diklofenak stosowany jest miejscowo w postaci 3% żelu w połączeniu z 2,5% kwasem hialuronowym. Dodatek kwasu hialuronowego zwiększa stężenie diklofenaku w naskórku oraz w górnych warstwach skóry właściwej. Lek stosuje się 2 razy dziennie przez 30–90 dni. Wyniki badań klinicznych wskazują, że 2-miesięczna terapia jest bardziej skuteczna niż 1-miesięczna, a jej rezultaty są zbliżone do tych uzyskanych po zastosowaniu imikwimodu. Preparat jest dobrze tolerowany, ale może powodować świąd, wysypkę i suchość skóry. Zaobserwowano również możliwość wystą-

pienia działań niepożądanych o podłożu neurologicznym w postaci parestezji lub hiperestezji w miejscu aplikacji [16–18].

**Retinoidy** stanowią kolejną grupę leków stosowanych w leczeniu ognisk AK. Obecnie znane są przede wszystkim jako preparaty do miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia chorób dermatologicznych, głównie trądziku pospolitego. Retinoidy wpływają na transkrypcję DNA poprzez wiązanie się z receptorami jądrowymi należącymi do dwóch rodzin: RAR (receptory kwasu retinowego) i RXR (receptory retinoidowe X). Obecnie w terapii miejscowej AK stosuje się zarówno retinoidy naturalne (tretynoina, retinaldehyd i izotretynoina), jak i syntetyczne (tazaroten i adapalen) [19].

Jednym z najczęściej stosowanych retinoidów w terapii AK jest naturalny kwas *all-trans*-retinowy, znany jako tretynoina, oraz jego izomer – izotretynoina. Główną ich zaletą jest stymulacja fibroblastów do powstawania włókien kolagenowych, co ma duże znaczenie w leczeniu zmian skórnych, zaburzeń barwnikowych, a także oznak fotostarzenia. Preparaty tretynoiny stosuje się w stężeniu 0,025% lub 0,05%, a czas leczenia wynosi zwykle od jednego do kilku miesięcy [19]. Z kolei w badaniach klinicznych wykazano również dużą skuteczność terapii izotretynoiną podawaną doustnie w dawce 20 mg/dobę, w połączeniu z aplikowanym miejscowo 5-FU [20]. Retinoidy wywołują często działania niepożądane w miejscu aplikacji, takie jak zaczerwienienie, pieczenie i objawy złuszczenia skóry, a także nasilają podrażnienia po naświetlaniu promieniowaniem ultrafioletowym [19].

Innym, równie często stosowanym retinoidem jest retinol. W porównaniu z tretynoiną wykazuje około 20-krotnie niższą aktywność, ale równie skutecznie zwalcza objawy fotouszkodzeń, korzystnie wpływa na pogrubienie naskórka i syntezę włókien kolagenowych. Powoduje on znacznie mniej działań niepożądanych, takich jak rumień i podrażnienie skóry, ale jego wadą jest niska stabilność i przekształcanie się do nieaktywnych metabolitów. Z tego powodu w preparatach stosowany jest często w bardziej stabilnej formie aldehydowej, która pomimo dobrej tolerancji ma jednak znacznie niższą aktywność terapeutyczną niż retinol [19, 21].

Nowsze, syntetyczne pochodne – adapalen i tazaroten – są lepiej tolerowane w porównaniu z tretynoiną i mają zbliżoną lub wyższą skuteczność. Wpływają one na różnicowanie komórek, rogowacenie i procesy zapalne, a ponadto w porównaniu z wcześniej wymienionymi retinoidami cechują się niższą teratogennością. Najnowsze doniesienia wskazują również, że tazaroten w formie 0,1% żelu korzystnie wpływa na grubość i zagęszczenie warstwy rogowej naskórka. Efekty leczenia są porównywalne z uży-

skiwanymi podczas stosowania tretynoiny, jednak korzystna reakcja skóry jest znacznie szybsza. Retinoidy nowej generacji wywołują mniej działań niepożądanych, co wiąże się z ich wysoką selektywnością wobec receptorów RAR, bez istotnego wpływu na receptory RXR. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należy nadmierne złuszczenie naskórka, pojawiające się w początkowych 2–4 dniach leczenia, dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii AK od zastosowania małych dawek retinoidów i stopniowego ich zwiększania [21, 22].

**Mebutynian ingenolu** to lek pochodzenia roślinnego, pozyskiwany z wilczomlecza ogrodowego, który w 2012 roku został zarekomendowany przez FDA do miejscowej terapii AK. Charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania, związanym z bezpośrednią (w obrębie zmian) indukcją śmierci komórek poprzez szybką depolaryzację błon mitochondrialnych, pęcznienie mitochondriów i niszczenie integralności ich błon. Ponadto pobudza produkcję cytokin prozapalnych oraz powstawanie nacieku zapalnego złożonego z limfocytów i neutrofilów, prowadzącego do martwicy zmienionych chorobowo komórek. Mebutynian ingenolu jest również aktywatorem różnych izoform kinazy białkowej C, wpływających na przeżycie limfocytów T CD8+ oraz rekrutację neutrofilów. W badaniach na zwierzętach wykazano również jego hamujące działanie na wywołaną promieniowaniem UV mutację genu kodującego białko p53, zaangażowane w aktywację procesów naprawczych DNA oraz indukcję apoptozy [23]. Lek w formie żelu zalecany jest do miejscowej terapii postaci AK bez hiperkeratozy oraz cech przerostu u osób dorosłych oraz u osób w wieku podeszłym. Powinien być stosowany krótko (przez 2–3 dni) w stężeniu 0,015% lub 0,05%. Preparat o mniejszym stężeniu jest rekomendowany w leczeniu zmian w obrębie twarzy i owłosionej skóry głowy, natomiast o większym – w leczeniu zmian na kończynach i tułowiu. Podczas stosowania leku mogą wystąpić miejscowe odczyny zapalne, nadmierna suchość oraz łuszczenie się skóry. Objawy te mają zwykle łagodny charakter i pojawiają się najpóźniej w 4. dobie leczenia, a ustępują w ciągu 14 dni po zakończeniu kuracji. Obecnie lek ten, pomimo że cechuje się wyższą skutecznością, jest rzadziej stosowany niż imikwimod, głównie ze względu na wysoki koszt [23, 24].

## PERSPEKTYWY FARMAKOTERAPII ROGOWACENIA SŁONECZNEGO

**Nikotynamid**, czyli amid kwasu nikotynowego, powszechnie znany jako witamina B<sub>3</sub>, jest prekursorem syntezy NAD<sup>+</sup> oraz NADP<sup>+</sup> – ważnych koenzymów reakcji oksydoredukcyjnych. Jest nietoksyczny

i dobrze tolerowany, a dodatkowo tani i powszechnie dostępny. Wyniki najnowszych badań sugerują, że nikotynamid może okazać się skuteczny w terapii AK [25]. Zaobserwowano, że chroni skórę przed rozwojem kancerogenezy indukowanej promieniowaniem UV oraz stanem immunosupresji. Wykazano, że podawany doustnie zmniejsza skórne zmiany przednowotworowe, w tym ogniska AK. Mechanizm, dzięki któremu nikotynamid może zapobiegać powstawaniu nowotworów skóry lub zmniejszać progresję zmian subklinicznych, nadal pozostaje niewyjaśniony. Sugeruje się, że może on być związany z dinukleotydem nikotynoamidoadeninowym (NAD<sup>+</sup>), ważnym koenzymem w metabolizmie komórkowym i produkcji energii, którego nikotynamid jest prekursorem. NAD<sup>+</sup> stanowi substrat dla reakcji katalizowanych przez polimerazę poli-ADP-rybozy (PARP), enzymu odgrywającego istotną rolę w naprawie DNA, transformacji nowotworowej i śmierci komórki [26]. W leczeniu ognisk AK nikotynamid podawany jest doustnie w dużych dawkach. Stosowany w dawce 500 mg 2 razy na dobę zmniejszał o 35% liczbę zmian AK po 4 miesiącach terapii, natomiast jednorazowa dawka 500 mg leku redukowała w tym samym czasie liczbę zmian o 29% [25]. W badaniach klinicznych III fazy zaobserwowano, że nikotynamid zmniejsza ryzyko nawrotu AK u pacjentów z podwyższonym ryzykiem. Lek stosowany 2 razy dziennie w dawce dobowej 1000 mg po 3 miesiącach terapii zmniejszał nawrót AK o 11% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Po 6 miesiącach terapii nikotynamidem zaobserwowano zmniejszenie nawrotowości o 14%, po 9 miesiącach o 20%, a po roku o 13% [27]. Lek ma niewiele działań niepożądanych, głównie związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak nudności [25], ale nie powoduje rozszerzenia naczyń krwionośnych oraz zaczerwienienia i podrażnienia skóry [27].

**Rezikwimod** ma korzystne działanie w terapii AK i obecnie znajduje się w fazie badań klinicznych. Jest immunomodulatorem, którego mechanizm działania jest zbliżony do imikwimodu. Pobudza nieselektywnie receptory toll-podobne TLR7 oraz TLR8, co aktywuje mechanizm odpowiedzi immunologicznej poprzez wzmożoną syntezę cytokin prozapalnych i czynników przeciwbakteryjnych. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że w większym stopniu niż imikwimod zwiększa produkcję cytokin i interferonu  $\alpha$  [28]. W randomizowanym badaniu klinicznym oceniano wpływ rezikwimodu w postaci żelu o 4 różnych stężeniach (0,02%, 0,03%, 0,06% i 0,1%) u 132 pacjentów ze zmianami AK umiejscowionymi na twarzy lub łysiejących obszarach głowy [29]. Lek stosowano 3 razy w tygodniu w 1 lub 2 cyklach 4-tygodniowych. Zaobserwowano, że jego skuteczność we wszystkich badanych stężeniach była porówny-

walna, jednak mniejsze stężenia leku (0,01% i 0,03%) były lepiej tolerowane przez pacjentów i powodowały znacznie mniej miejscowych działań niepożądanych, takich jak rumień, obrzęk, ból w miejscu aplikacji, zmęczenie i ból głowy [29].

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne** to kolejna grupa, która może mieć szersze zastosowanie w terapii AK. Dotychczas jedynym przedstawicielem tej grupy zatwierdzonym do leczenia miejscowego AK jest diklofenak (patrz wyżej), natomiast kolejnym badany w tym kierunku lekiem jest piroksykam. Jego mechanizm działania wiąże się z hamowaniem COX-1 i COX-2, enzymów wpływających na rozwój kancerogenezy, na procesy apoptozy, angiogenezy, immunosupresji oraz na czynniki wzrostu i produkcję kancerogenów. W badaniu klinicznym obserwowano, że piroksykam stosowany miejscowo w postaci 1% żelu zmniejszał po 90 dniach terapii występowanie zmian typu AK o 48%. Podczas terapii u pacjentów stosujących piroksykam obserwowano świąd, łagodny rumień, suchość skóry i rzadziej wysypkę [30].

Ostatnio bada się również profilaktyczny wpływ kwasu acetylosalicylowego na ryzyko występowania AK. Działanie to, podobnie jak poprzednich leków z tej grupy, wiąże się głównie z hamowaniem COX-2, którego nadekspresję obserwowano w skórze objętej AK oraz rakiem podstawno- i kolczystokomórkowym [31, 32]. Wykazano, że enzym ten stymuluje proliferację komórek nowotworowych i angiogenezę, a hamuje apoptozę komórek raka okrężnicy, piersi, płuc i gruczołu krokowego. Stwierdzono, że regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce od 80 mg przez ponad 6 miesięcy zmniejsza ryzyko wystąpienia zmian typu AK, szczególnie zlokalizowanych w obrębie twarzy, oraz zmian rumieniowych występujących na kończynach górnych. Ponadto efekt ten nie zależał od innych czynników ryzyka, takich jak wiek i ekspozycja na promieniowanie UV [32]. Z kolei terapia celekoksybem, innym lekiem hamującym aktywność COX-2, nie wpływała na częstość występowania zmian typu AK u osób z grupy zwiększonego ryzyka, przyjmujących lek przez 9 miesięcy, natomiast zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania raka podstawno- i kolczystokomórkowego skóry. Działania niepożądane pojawiały się u 85% pacjentów leczonych celekoksybem i najczęściej były to zakażenia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, mięśniowo-szkieletowego i skóry oraz nadciśnienie [33].

**Dobesylan potas**, kolejny lek o potencjalnym znaczeniu w terapii AK, hamuje aktywność czynnika wzrostu fibroblastów, który jest zaangażowany w proces kancerogenezy poprzez wpływ na przeżywalność komórek i pobudzanie angiogenezy. We wstępnym badaniu klinicznym lek stosowany miej-

scowo w postaci 5% kremu 2 razy dziennie przez 16 tygodni powodował całkowite ustąpienie zmian AK u 70% pacjentów oraz częściową poprawę u 20% (redukcja zmian o minimum 75%). Preparat był dobrze tolerowany, powodował jedynie łagodny rumień oraz świąd skóry, jednak ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu ( $n = 30$ ) należy poszerzyć jego zakres [34].

**Oleozele zawierające triterpeny** są również badane w kierunku wykorzystania w terapii AK. Wykazano, że kwas betulinowy indukuje apoptozę w liniach komórkowych nowotworów skóry oraz wpływa na aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, odgrywającego ważną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Z kolei betulina przeciwdziała cytotoxyczności wywołanej zaburzeniami gospodarki mineralnej. Huyke i wsp. [35] zbadali wpływ miejscowo stosowanego oleożelu z betulina na rozwój zmian typu AK. Po 3 miesiącach terapii całkowite wyleczenie obserwowano u 64% pacjentów stosujących oleożel, u 71% pacjentów leczonych oleożelem w skojarzeniu z krioterapią i u 79% pacjentów stosujących jedynie krioterapię. Podczas badania nie stwierdzono nasilonych działań niepożądanych, a jedyne zgłaszane dotyczyły pojedynczych przypadków wystąpienia świądu lub zapalenia mieszków włosowych [35].

## PODSUMOWANIE

Rogowacenie słoneczne to jednostka chorobowa, której definicja zmieniała się na przestrzeni lat. Obecnie nie jest ono postrzegane jako defekt kosmetyczny, ale zostało uznane za raka *in situ*, który może ulec progresji do niemelanocytowych nowotworów skóry. Ostatnio zaobserwowano dynamiczny wzrost zachorowań, których główną przyczyną jest nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV. Choć nadal kluczową rolę w terapii AK odgrywa leczenie farmakologiczne, coraz częściej wybierane są także metody zabiegowe. Ponadto prowadzone są wciąż badania mające na celu poszerzenie możliwości farmakoterapii.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Stanisz B.: Ochrona skóry przed negatywnymi skutkami promieniowania UV. *Farm Pol* 2009, 65, 363-368.
2. Placek W., Markiewicz A., Zając N., Bzdawski M.: Rogowacenie słoneczne – definicja, etiopatogeneza i możliwości terapeutyczne. *Przegl Dermatol* 2013, 100, 171-177.
3. Ata P., Majewski S.: Fotostarzenie skóry. *Przegl Dermatol* 2013, 100, 178-183.
4. Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A.: Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000, 14, 3065-3073.
5. Traianou A., Ulrich M., Apalla Z., De Vries E., Bakirtzi K., Kalabalikis D. i inni: Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Derm* 2012, 167, 36-42.
6. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Reich A. i inni: Rogowacenie słoneczne – aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 156-167.
7. Urbańska A., Wojnowska D.: Miejscowe zastosowanie 5-fluorouracylu w dermatologii. *Nowa Med* 2005, 12, 775-787.
8. Gilbert D.J.: Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 161-163.
9. Jorizzo J., Weiss J., Vamvakias G.: One-week treatment with 0.5% fluorouracil cream prior to cryosurgery in patients with actinic keratoses: a double-blind, vehicle-controlled, long-term study. *J Drugs Dermatol* 2006, 5, 133-139.
10. 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 keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011, 165, 1101-1108.
11. Goldenberg G., Perl M.: Actinic keratosis – update on field therapy. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014, 7, 28-31.
12. Swanson N., Smith C., 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* 2013, 12, 1278-1282.
13. Hadley G., Derry S., Moore R.: Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 1251-1255.
14. Jorizzo J., Markowitz O., Lebwohl M., Bourcier M., Kulp J., Meng T. i inni.: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 1101-1108.
15. Bahner J., Bordeaux J.: Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013, 31, 792-798.
16. Rivers J.K., Arlette J., Shear N., Guenther L., Carey W., Poulin Y.: Topical treatment of actinic keratoses with 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronian gel. *Br J Dermatol* 2002, 146, 94-100.
17. Malvey J.: Monitoring treatment of field cancerisation with 3% diclofenac sodium 2.5% hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 45-50.
18. Nelson C.G.: Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag* 2011, 7, 207-211.
19. Baumann L., Saghari S.: Retinoidy. [w:] *Dermatologia estetyczna*. L. Baumann (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2013, 256-262.
20. Sander C., Pfeiffer C., Kligman A., Plewig G.: Chemotherapy for disseminated actinic keratosis with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 236-238.
21. Darlenski R., Surber C., Fluhr J.: Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Derm* 2010, 63, 1157-1165.

22. **Žaba R.:** Safety of the treatment with retinoids. *Post Dermatol Alergol* 2006, 23, 161-174.
23. **Berman B.:** New developments in the treatment of actinic keratosis: focus on ingenol mebutate gel. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2012, 5, 111-122.
24. **Jim On S., Shelbi C., Haddican M., Yaroshinsky A.:** Reduced degree of irritation during a second cycle of ingenol mebutate gel 0.015% for the treatment of actinic keratosis. *Cutis* 2015, 95, 47-51.
25. **Surjana D.:** Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II (double-blinded randomized controlled trials). *J Invest Dermatol* 2012, 132, 1497-1500.
26. **Surjana D., Halliday G.M.:** Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis* 2013, 34, 1144-1149.
27. **Chen A., Martin A., Choy B., Fernández-Peñas P., Dalziel R., McKenzie C. i inni:** A phase 3 randomized rial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015, 373, 1618-1626.
28. **Meyer T., Surber C., Lars E., Stockfleth E.:** Resiquimod, a topical drug for viral skin lesions and skin cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2013, 22, 149-159.
29. **Szeimies R., Bichel J., Ortonne J., Stockfleth E., Lee J., Meng T.:** A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 205-210.
30. **Campione E., Diluvio L., Paternò E., Chimentì S.:** Topical treatment of actinic keratoses with piroxicam 1% gel: a preliminary open-label study utilizing a new clinical score. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11, 45-50.
31. **An K.P., Athar M., Tang X., Katiyar S.K., Russo J., Beech J. i inni:** Cyclooxygenase-2 expression in murine and human nonmelanoma skin cancers: implications for therapeutic approaches. *Photochem Photobiol* 2002, 76, 73-80.
32. **Schmitt J., Miot H.:** Oral acetylsalicylic acid and prevalence of actinic keratosis. *Rev Assoc Med Bras* 2014, 60, 131-138.
33. **Elmets C., Viner J., Pentland A., Cantrell W., Lin H., Bailey H. i inni:** Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102, 1835-1844.
34. **Cuevas Sánchez P., Espinoza W., Pérez C., Angulo J., Giménez-Gallego G.:** Topical treatment of actinic keratoses with potassium dobesilate 5% cream. A preliminary open-label study. *Eur J Med Res* 2011, 16, 67-70.
35. **Huyke C., Reuter J., Rödìg M., Kersten A., Laszczyk M., Scheffler A. i inni:** Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7, 128-133.

**Otrzymano:** 11 III 2016 r.

**Zaakceptowano:** 11 VII 2016 r.