

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

На тему: «Менеджмент ризиків застосування Роаккутану при лікуванні вугрового висипу»

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи ФЗБ

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Биховець Анна Сергіївна

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Половинка В.О.

Рецензент: к.мед.н., доцент Шумейко О.В.

**Київ-2023**

## ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
<b>РОЗДІЛ 1 ЕКСКУРС У ТЕОРІЮ ТА ПРАКТИКУ ТРАПІЇ АКНЕ.....</b>	<b>6</b>
1.1 Основні ланки етіології та патогенезу вугрової хвороби.....	6
1.2 Сучасні напрямки лікування вугрової хвороби.....	14
1.2.1 Загальні положення.....	15
1.2.2 Антибіотикотерапія.....	16
1.2.3 Препарати на основі бензоїлпероксиду.....	18
1.2.4 Препарати на основі азелаїнової кислоти.....	19
1.2.5 Препарати на основі саліцилової кислоти.....	21
1.2.6 Гормональна терапія.....	22
1.2.7 Топічні ретиноїди.....	22
1.2.8 Місцева терапія акне.....	24
1.3 Роаккутан – системний ретиноїд при терапії акне.....	25
Висновки розділу 1.....	32
<b>РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>33</b>
2.1 Матеріали дослідження.....	33
2.2 Методи.....	34
Висновки розділу 2.....	35
<b>РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ІСТОРІЙ ХВОРОБИ ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРИЙМАЛИ РОАКУТАН АБО ЗВЕРТАЛИСЬ ДО АПТЕК.....</b>	<b>36</b>
3.1 Вибір пацієнтів у терапії акне.....	36
3.2 Участь фармацевта у терапії вугрової хвороби у пацієнтів...	39
3.3 Системний аналіз призначення ізотретионіну лікарями у терапії акне.....	42
3.4 Аналіз наслідків застосування препаратів ізотретионіну.....	44
Висновок до розділу 3.....	49
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>50</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>51</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>53</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЛЗ – лікарський засіб;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно-активна речовина;

РРК – ретиноєвої кислоти;

РХР – ретиноїдний X рецептор;

АТС – анатомо-терапевтична хмічна класифікація;

FDA – food and drug administration;

СYP – цитохрому P-450;

RXR – рецепторів ретиноєвої кислоти;

КФК – креатинфосфокінази;

МMP – матричних металопроїєназ;

IL-1 – інтерлейкіну

## ВСТУП

Хвороби шкіри та її придатків слід розглядати не лише як патологію окремого органу. Одне з основних завдань шкіри полягає в захисті органів та всіх систем організму. Такі захворювання слід розглядати як загальні порушення всього організму, що виникають внаслідок системних неполадок у функціонуванні внутрішніх органів та імунної системи. Патологічні зміни в шкірі значно впливають на якість життя людини, її соціальну адаптацію, самооцінку та впевненість у собі. Шкірні хвороби можуть проявлятися тривалий час у маніфестній або субклінічній формі, або ж бути тимчасовими проявами інтоксикаційного процесу, які самостійно зникають протягом двох тижнів. [2]

Найпоширенішим типом дерматозів є вугрова хвороба. Приблизно 80-95% осіб різного етнічного походження хоча б раз у житті стикалися з епізодами акнеформних дерматозів. Це захворювання характеризується наявністю папул, пустул, вузлів на обличчі (99%), шиї (66%), області грудей та спини (15%).

Призначення лікарських засобів (ЛЗ) з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) чи біологічно активними речовинами (БАР), повинно виконуватися з урахуванням не лише самого захворювання та його причин, а й з урахуванням ближніх та відкладених по строкам, наслідки. А особливо необхідно звертати увагу на специфічні стани чи положення в яких знаходиться пацієнт опіка якого є завданням не виключно лікаря, а й фармацевта – спеціаліста, що є останнім кордоном між пацієнтом та препаратами. Від уважності останнього спеціаліста, часто може залежати наскільки успішною буде терапія і чи не виявиться призначення лікаря хибним, саме у передмомент застосування препарату. Оскільки життя людини, досить, мінливе і обставини, часто, непередбачувані.

**Метою** було з'ясування наслідків самостійного використання Роаккутану пацієнтами з різними супровідними станами та патологіями, та розробки заходів попередження та усунення побічного впливу препаратів ізотретиноїну.

Досягалася мета шляхом вирішення наступних завдань:

- вивчити статистику побічних явищ при застосуванні Роаккутану;

- дослідити історії хвороби пацієнтів, що застосовували Роаккутан при суміжних патологіях;
- запропонувати заходи по попередженню та усуненню побічних наслідків застосування Роаккутану.

Практичне значення цієї роботи полягає у розробці рекомендацій для спеціалістів із фармацевтичною освітою по наданню кваліфікованого супроводу призначення препарату Роаккутан та його аналогів.

За результатами проведених досліджень опубліковані тези та була прийнята участь у Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» відзначили 25-річчя фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, яка відбулася 19-20 грудня 2023 року.

## **РОЗДІЛ 1 ЕКСКУРС У ТЕОРІЮ ТА ПРАКТИКУ ТРАПІЇ АКНЕ**

Спеціалісти, що беруть участь у боротьби з вугровою хворобою, не є окремою групою лікарів, фармацевтів, біологів, хіміків чи інших. Вирішення питання чистої шкіри – це загальна робота, що не відбувається без участі пацієнта, а погіршення здоров'я, часто, є саме викликаним явищем невірної інтерпретації призначень лікаря чи доступної інформації про терапію, самим, пацієнтом. Саме тому необхідно було з'ясувати, що ж є першопричиною появи акне і як з цією бідою боротися.

### **1.1 Основні ланки етіології та патогенезу вугрової хвороби**

Поява акне може бути обумовлена різноманітними факторами, які взаємодіють між собою, сприяючи утворенню прищів. Сучасні дослідження виокремлюють деякі важливі фактори серед безлічі можливих причин. Виявлено генетичні фактори, які впливають на розвиток забивання та запалення пілосебацейного комплексу. Ймовірно, не один, а кілька генів визначають схильність до появи акне, включаючи гени цитохрому P450-1A1 і стероїд21-гідроксилази. Екологічні аспекти також грають важливу роль у поширенні акне. Так, особи, які дотримуються природного способу життя, можуть бути менше схильні до розвитку акне. Останнім часом велику увагу приділяють вивченню впливу харчування на стан шкіри: наукові та епідеміологічні дослідження підтверджують, що раціон західних жителів може впливати на прояви акне [7]. Виникнення або поглиблення акне може також бути спричинено зовнішніми чинниками, такими як механічні перешкоди (наприклад, шолом або комір сорочки), професійні умови або ліки. Ліки, які можуть викликати або впливати на стан акне, представлені на рисунку 1.1. Крім того, косметичні та засоби для догляду за шкірою можуть закупорювати пори та спричиняти виникненню висипу.

Проблемою є низька якість косметичної продукції, такої як пудри, тональні креми, олії, засоби для очищення шкіри, миючі засоби (мила) з рівнем рН 8,0 і вище, а також засоби для догляду за волоссям. Механічні впливи, такі як розтирання, мікронідлінг та використання дермаролерів, можуть провокувати розвиток

патології шкіри та її придатків. До продуктів харчування, які можуть погіршити перебіг та результати терапії акне, відносяться молоко та сироватковий протеїн (включаючи спортивне харчування), продукти з високим глікемічним індексом та молочний шоколад, який спричиняє експресію IGF-1 і, внаслідок цього, збільшення рівня 5 $\alpha$ -дигідротестостерону у сироватці крові.



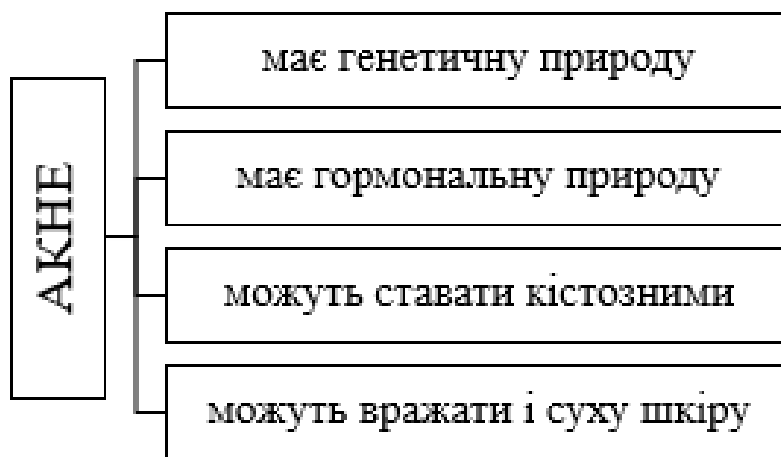
**Рисунок 1.1 – Фактори ризику виникнення акне**

В різних країнах лікарі зафіксували субклінічні прояви акне у близько третини дітей у віці 9 років. Жіноча стать є найбільш вразливою у віці від 12 до 24 років, при цьому 85% випадків акне виникає у цьому віковому діапазоні. У чоловіків важкість захворювання, зазвичай, зростає з віком. Дослідження у пацієнтів європейської раси показали, що запалення сальних залоз та закупорка волосяних фолікулів мають більш тяжкий перебіг у порівнянні з представниками негроїдної раси.

Архітектура та розміри сальної залози формуються під впливом різноманітних факторів, в той час як генетична схильність до акне пов'язана із змінами у Toll-подібних рецепторах. Мутація гена CYP17-34C, який кодує цитохром P450c17 $\alpha$ , ключовий фермент синтезу андрогенів, може призводити до розвитку акне з важким перебігом захворювання. Також, мутація гена CYP21A2, що виникає на тлі вродженої гіперплазії кори наднирників, може призводити до

дисбалансу у синтезі андрогенів та виявляється в мінливості клінічних симптомів. [1,4,16]

Шкіра, що становить приблизно 7% від загальної маси тіла, є орієнтованим в просторі структурно-функціональним тканинним комплексом. Патологічні висипання на шкірі, зокрема після акне, такі як локальні набряки з почервонінням, можуть стати психологічною проблемою для людини. Дослідження підтверджують, що акне у більшості випадків характеризується тривалим перебігом і частими загостреннями, при цьому важкі і глибокі форми цього дерматозу можуть призводити до стійких змін у вигляді постакне (рис. 1.2).



**Рисунок 1.2 – Узагальнені причини появи акне**

Звіт експертів від Глобального Альянсу з покращення наслідків акне наголосив на необхідності розгляду вугрової хвороби як хронічного запального захворювання. Хоча у більшості випадків запалення сальних залоз може пройти самостійно без медикаментозного втручання, наявність навіть одного локального вугрового висипу може викликати негативний емоційний стрес, тривогу, зниження самовпевненості та обмеження контактів з соціумом.

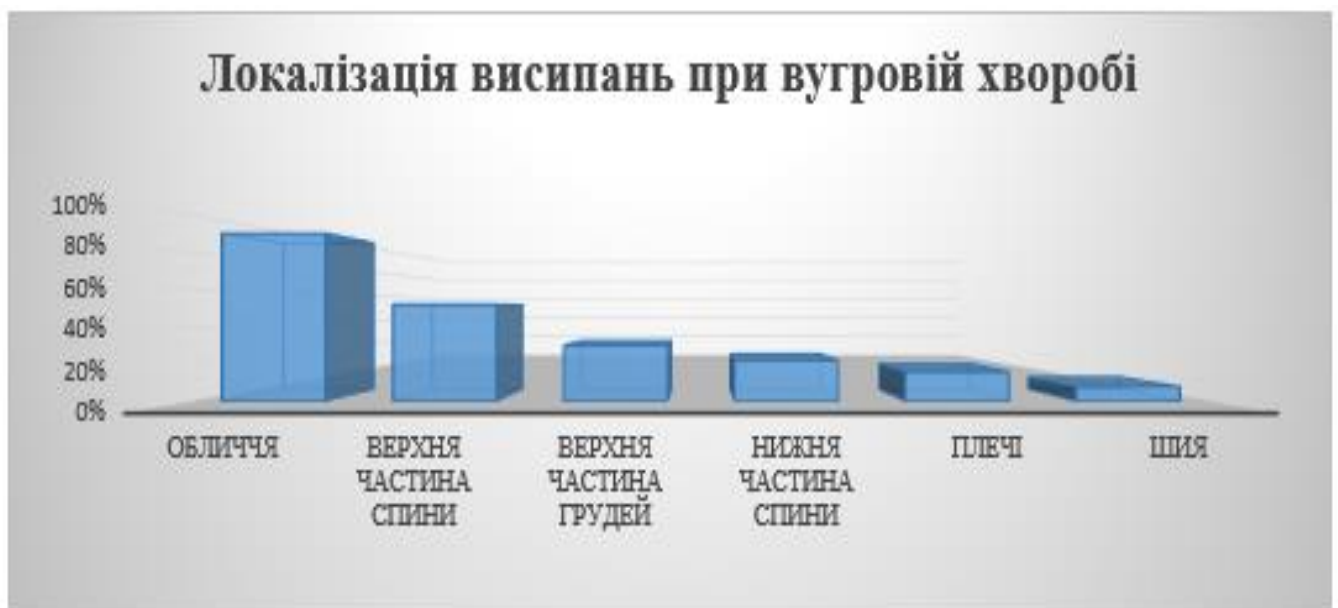
Тяжке перебіг захворювання часто спричиняє утворення косметичних дефектів, таких як атрофічні рубці, розширені пори, еритема та гіперпігментація на обличчі, шиї та спині. Це може призвести до розвитку неврозів, депресивних станів, погіршення навчання, працездатності та соціальної активності.

Статистичний аналіз свідчить, що приблизно 80% пацієнтів із дерматозами стикаються з психосоціальними та психосоматичними проблемами, а у 20%



випадках може знадобитися професійна психологічна допомога. Дослідження, проведене Birgül Özkesici-Kurt, підтверджує негативний вплив вугрів на задоволення від власного тіла, самооцінку та якість життя як у підлітків, так і у дорослих. [15]

Згідно з мета-аналізом Shuangyan Xu та ін., акне може збільшувати ризик суїцидальних думок. Наявність поліморфізму висипань (див. рис. 1.3), таких як відкриті (чорні) та закриті (білі) комедони, міліуми, папули, пустули, визначає важкість клінічного перебігу хвороби. [16]



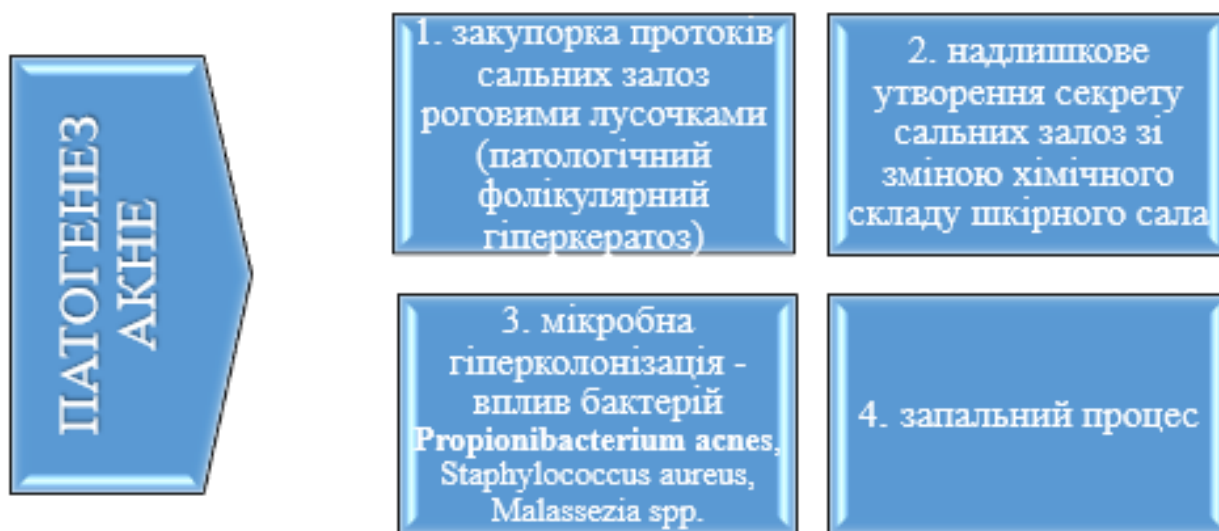
**Рисунок 1.3 – Локалізація висипань.**

Висипання переважно з'являються на областях шкіри з найбільшою концентрацією сальних залоз, таких як обличчя, верхня частина спини, верхня частина грудей, нижня частина спини, плечі та шия. Дослідження L. Lidaka et al. та V. Caputo et al. вказують на те, що пацієнти з мутаціями в гені 21-гідроксилази можуть виявляти синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та вугрову хворобу, яка не реагує на стандартну терапію.

Глобальна пандемія COVID-19 переглянула уявлення про вугрову хворобу. Широке використання засобів індивідуального захисту та тривале носіння масок призвело до ушкодження шкіри, особливо серед медичних працівників (97% випадків), і викликало новий термін - "маскне" або "прищі, пов'язані з медичною маскою". Порушення шкірного мікробіому, зумовлене недостатньою

провітрюваністю захисних засобів, гіпергідроз (перевищене виділення поту), підвищена вологість, нехтування гігієни, місцеве підвищення температури та всмоктування біологічних рідин носа та ротової порожнини - всі ці фактори сприяють патогенезу захворювання. Механічне тертя маски призводить до утворення мікротравм, а стресові ситуації та підвищена тривожність, особливо серед медичного персоналу, сприяють розвитку "маскне". Ретроспективне дослідження показало, що майже 80% учасників повідомляли про важкий перебіг акне, частіші рецидиви або появу акне вперше. Таким чином, засоби індивідуального захисту стали спричинювачем важкості вугрової хвороби, що робить "маскне" серйозною проблемою під час сучасних пандемій.

На рисунку 1.4 вказано чотири ключові фактори, які вважаються найбільш значущими у патогенезі вугрової хвороби.



**Рисунок 1.4 – Патогенез вугрової хвороби.**

Поза вказаними чотирма патогенетичними аспектами (рисунок 1.4), слід враховувати також додаткові тригерні фактори, такі як харчові звички, стресостійкість, тютюнопаління та екзогенні агенти зовнішнього впливу. Важливо враховувати, що взаємодія різних етіологічних чинників на шкірі формує комедони, папули, пустули та кісти, залежно від локалізації та розповсюдженості процесу (див. таблицю 1.1).

Таблиця 1.1.

## Клінічна класифікація акне згідно з Європейськими стандартами.

Варіанти акне					
Звичайне акне, чи вугрі	Комедональні	Папуло-пустульозні	Тяжкі вузлуваті	Фульмінантні (вузлуваті та гнійні)	Конглобатні (вузлуваті-кістозні)

Об'єктом впливу при вугровій хворобі є сальна залоза (рисунок 1.5) - альвеолярна залоза голокринового типу. Процес секреції відбувається шляхом руйнування сецеруючих (секреторних) клітин, що тісно пов'язані з волосяними фолікулами, які відсутні в шкірі долонь і стоп.

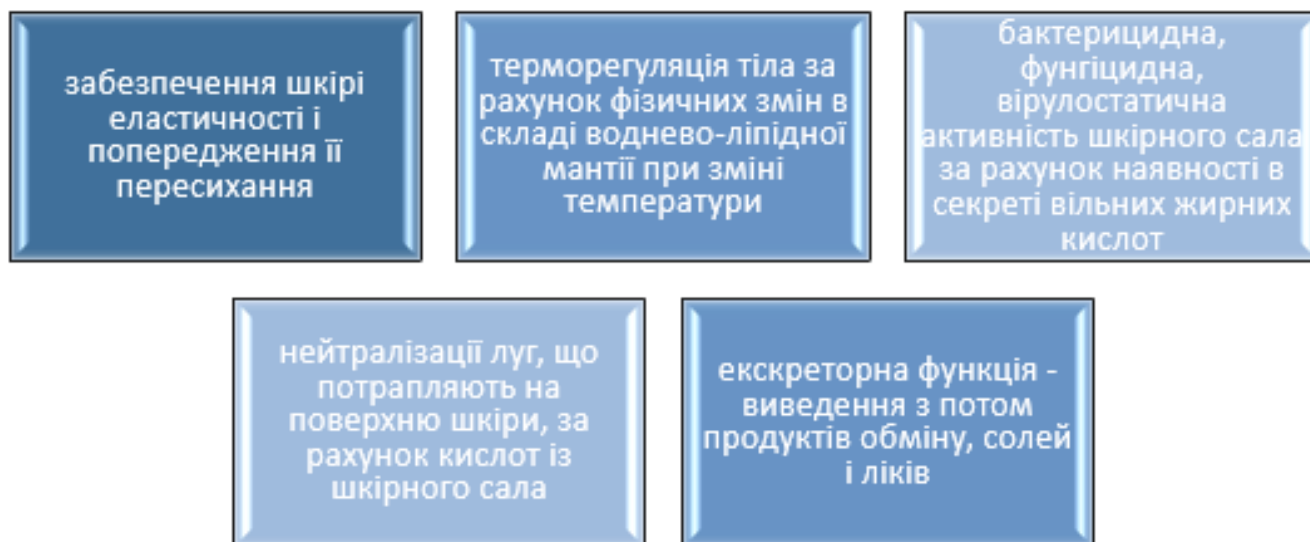


Рисунок 1.5 – Біологічна роль сальних залоз і шкірного сала.

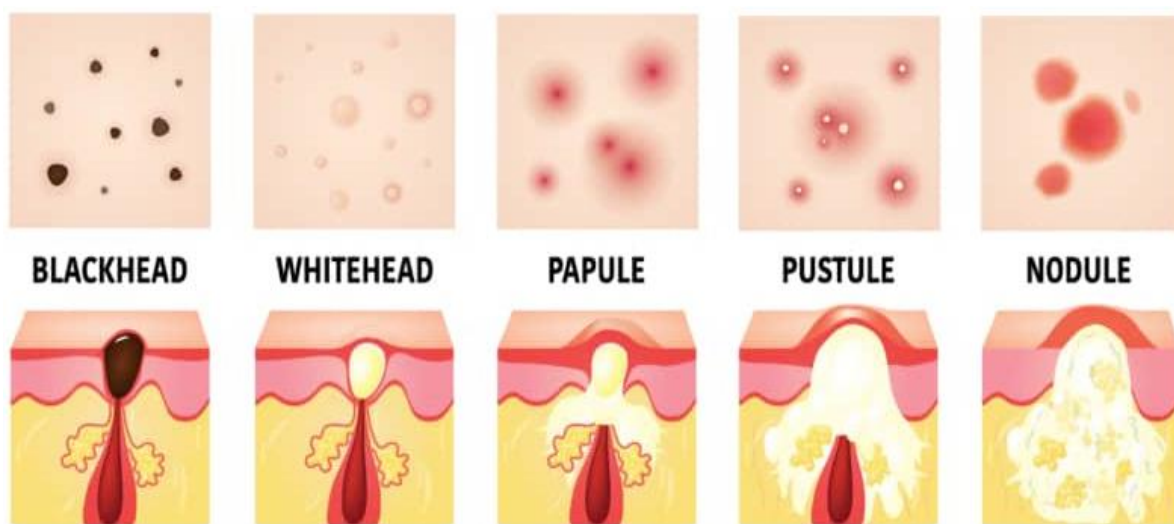
Секреція шкірного сала піддається регуляції на гормональному рівні через вплив гіпоталамуса, гіпофізу, кори наднирників і статевих залоз на рецептори клітин сальної залози. Анаболічні стероїди сприяють активізації роботи сальних залоз, тоді як естрогени і антиандрогени супресують цей процес.

Шкіра, яка є рецепторною зоною організму, взаємодіє з навколишнім середовищем завдяки численним нервовим закінченням та приймає участь у поверхневій чутливості. Зі зростанням віку спостерігається збільшення розміру

сальних залоз, їх секреторної функції і процесу кератинізації сально-волосяних фолікулів.

Гіперкератинізація призводить до утворення фолікулярної пробки, мікрокамедонів і злипання корнеоцитів. Створений мікрокамедон заповнюється імуногенним кератином і секретом, що визначає початок патологічного процесу. Збільшується кількість  $CD^{4+}$  клітин і активність інтерлейкіну-1 в областях формування акне, при цьому в ділянці запального процесу переважають нейтрофіли, що призводить до утворення пустул (див. рис. 1.6).

У випадку переваги Т-хелперів, нейтрофілів і гігантських клітин спостерігається утворення запальних папул, вузлів та кіст. Характер запального процесу визначає подальше утворення рубцевої тканини і, внаслідок цього, косметичного дефекту шкіри.



**Рисунок 1.6. – Формування різних типів акне**

Відкриті комедони чорного кольору («чорні цятки») набувають своє забарвлення через корку, що складається із нагромадженого підшкірного жиру, відмерлих клітин епідермісу і бруду (рисунок 1.6). Шкірний секрет окислюється, забруднюється пилом і змінюється на чорний колір.

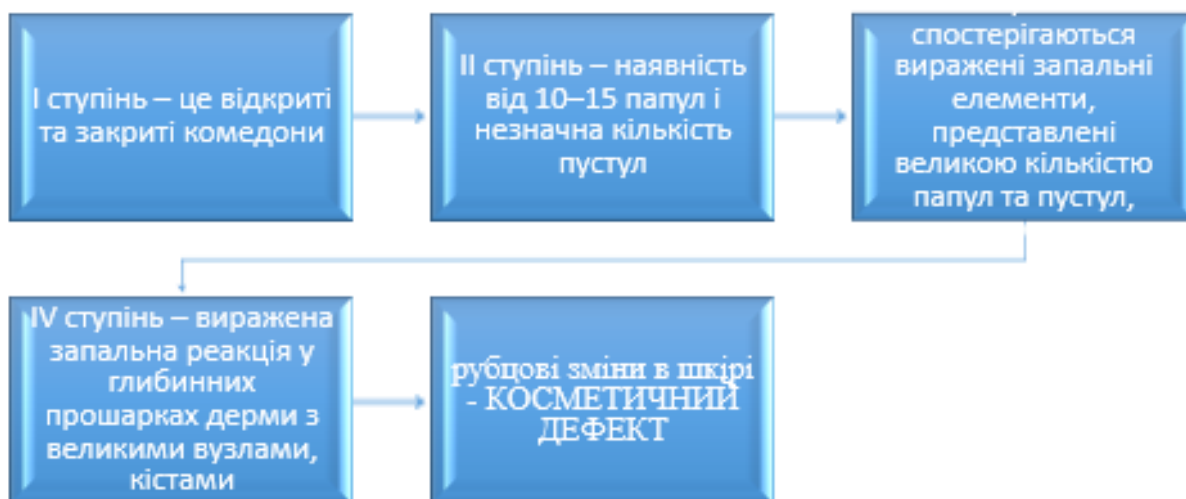
Як відомо, бар'єрна функція шкіри з різноманітними системами захисту забезпечує фізіологічний гомеокінез завдяки численним клітинам, продуктам їх метаболізму і обміну, включаючи антимікробні пептиди. Ці елементи зберігають

"толерантність" мікробіоти, що допомагає зберігати повноцінний фізіологічний біотоп і регулювати їх кількісно-видовий склад.

Колонізація полісебаційного комплексу *Propionibacterium acnes* є нормальним явищем у всіх людей, і ці бактерії є представниками мутуалістичних мікроорганізмів, симбіотично зв'язаних з волосяними фолікулами. *P.acnes* посідають 4-те місце за частотою серед ліпофільних мікроорганізмів. *P.acnes* витримують концентрації кисню не більше 3%, тому вони присутні в глибоких структурах шкіри. Їхня присутність сприяє утворенню пропіонової кислоти, яка регулює рН сально-волосяних фолікулів.

Таким чином, *Propionibacterium acnes* перешкоджає проникненню патогенних мікроорганізмів в глибокі структури шкіри. При стрімкому зниженні концентрації кисню в прошарках шкіри може відбутися трансформація мікробіому з умовно патогенного на патогенний з подальшим збільшенням чисельності і підвищенням вірулентності.

Цей процес включає утворення більш агресивної біоплівки з високою адгезивністю, мобілізацію імунного захисту, особливо через Toll-like-рецептори (TLR). Це стимулює експресію та секрецію прозапальних речовин, таких як цитокіни, хемокіни, фактори росту, біоаміни та адгезини. Анаеробні грампозитивні *Propionbacterium acnes* в збагаченому ліпідами фолікулі з періоду статевого дозрівання продукують ліпази, які гідролізують тригліцериди шкірного секрету до вільних жирних кислот. Вільні жирні кислоти у фолікулі разом з бактеріальними білками та частками кератину, транспортуючись через вивідні протоки в дерму, спричиняють нейтрофільне запалення. При комедональному типі в період статевого дозрівання акне стартує з початком андрогенної стимуляції. Відсутність "агресії" андрогенів не спричиняє гіпертрофії сальних залоз, а саме периферичне перетворення тестостерону в дигідротестостерон і пояснює, чому в пубертаті сальні залози обличчя, спини і грудей можуть або збільшуватись у розмірі, або ні. На рисунку 1.7 представлені, розроблені американською академією дерматології класифікації, акне за ступенем важкості поділяється.



**Рисунок 1.7. – Ступені вугрової хвороби.**

Діагноз встановлюється на основі комплексу характерних клінічних проявів захворювання, включаючи відкриті та закриті комедони, папули, пустули та вузли на характерних ділянках, таких як обличчя, шия, спина, груди і плечі (рисунок 1.7). З огляду на мультидисциплінарний підхід, консультація (особливо для жінок) та візит до ендокринолога вважається обов'язковою. Навіть після вилікування залишаються наслідки хвороби у вигляді шрамів і пігментних плям, і сама хвороба може відновитися.

Враховуючи складність та протиріччя у механізмах розвитку порушень, як в організмі в цілому, так і локально в шкірі при вугровій хворобі, а також з урахуванням наявних змін у психоемоційній сфері у цієї категорії пацієнтів, виникає необхідність проведення додаткових досліджень. Відзначається відсутність стандартних протоколів, досвіду і клінічних випробувань для ефективного лікування акне.

## **1.2 Сучасні напрямки лікування вугрової хвороби**

Не можливо лікувати всіх хворих у один спосіб, з використанням усередненої схеми. Повсякчас існують акценти, що змінюють підхід до призначень ЛЗ, що покликані вилікувати саме цього конкретного пацієнта, з саме таким набором проблем чи патологій здоров'я. Однак деякі підходи мають узагальнення, що буде актуальним для переважної більшості хворих. І ці узагальнення покладені у схеми,

застосування, яких при детальному обстеженні будуть створювати позитивну динаміку для значної групи хворих із подібною етіологією та патогенезом захворювання.

### **1.2.1. Загальні положення.**

Дерматози широко поширені, а приблизно до 30% пацієнтів із акне вимагають інтенсивного медичного втручання. Ефективне управління цією хворобою передбачає консультації лікарів різних спеціальностей, таких як дерматовенеролог, гінеколог, ендокринолог, гастроентеролог та невропатолог.

Лікування акне включає комплексний підхід, який враховує клінічні прояви та нейроімунні механізми гомеокінезу. Проблема контролю акне пов'язана з їх поширенням серед молодого населення, зростанням тяжких форм, розвитком соціофобічних станів і відсутністю повного розуміння патогенезу хвороби та зростанням резистентності до звичайних методів лікування.

Недавні дослідження підтверджують, що акне є запальним, а не інфекційним захворюванням, що призводить до переосмислення значення антибактеріальних препаратів та акценту на корекцію гормонального дисбалансу.

Пацієнти різних вікових груп шукають раціональні методи лікування, включаючи фармакотерапію та апаратні методики для подолання запальних проявів та реабілітації шкіри після акне. Проте, навіть за сучасного розвитку медицини, жоден метод не може гарантувати стовідсоткової ефективності у зупиненні патологічного процесу.

Лікарі загальної практики часто використовують механістичний підхід до лікування, порівнюючи результати досліджень з нормативними значеннями. У той час як лікарі клінічної практики розглядають патологію як системний процес, лікарі загальної практики звертають увагу лише на окремі ознаки.

З погляду норми, запальний процес спрямований на відновлення гомеостазу, але при певних умовах може призвести до важких шкірних патологій. Контроль розвитку запальної реакції вважається важливим інструментом впливу на дерматози.

Фармакотерапевтичні підходи включають системні та топічні методи. Топічна терапія є обов'язковою, незалежно від форми та стадії хвороби. Враховуючи різноманіття топічних препаратів, лікар повинен вибрати оптимальний підхід, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта та забезпечуючи йому максимальну комплаєнтність. Лікарські препарати топічної/місцевої дії поділяють на монокомпонентні препарати і фіксовані комбінації.

**Таблиця 1.2**

**Препарати топічної дії для лікування вугрової хвороби**

<b>Монокомпонентні препарати</b>	<b>Фіксовані комбінації</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• топічні ретиноїди</li> <li>• топічні антибіотики</li> <li>• топічні антисептики (бензоїлпероксид, азалеїнова кислота)</li> <li>• саліцилова кислота</li> <li>• інші топічні препарати</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ФК топічних антибіотиків з бензоїлпероксидом</li> <li>• ФК ретиноїдів (наприклад, адапален) з антибіотиками і бензоїлпероксидом</li> <li>• ФК антибіотиків з іншими топічними засобами</li> </ul>

**1.2.2. Антибіотикотерапія.**

Надмірна колонізація сальних залоз штамами бактерій, достовірні зміни показників кількісно-видового складу мікробіоти шкіри у вигляді асоціацій штамів роду *Staphylococcus* на фоні колонізації *Propionibacterium acnes*, зниження рівня нормобіоти товстого кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*), зростання – умовно-патогенної кишкової мікробіоти (бактерії роду *Enterobacteriaceae* і грибів роду *Candida*) спонукає лікарів до призначення антимікробних препаратів. [15]

В сучасній дерматології серед топічних антибіотиків найбільш ефективними і найчастіше застосованими є препарати з групи тетрациклінів і макролідів. Протимікробна дія препаратів призводить до зменшення числа бактерій (*Staphylococcus*, *P. Acnes* та інших) на поверхні шкіри і у фолікулах. Доведено, що



антибактеріальні препарати зменшують запалення, пригнічують лейкоцитарний хемотаксис, регулюють надмірний вплив на вміст вільних жирних кислот на поверхні ліпідного прошарку шкіри

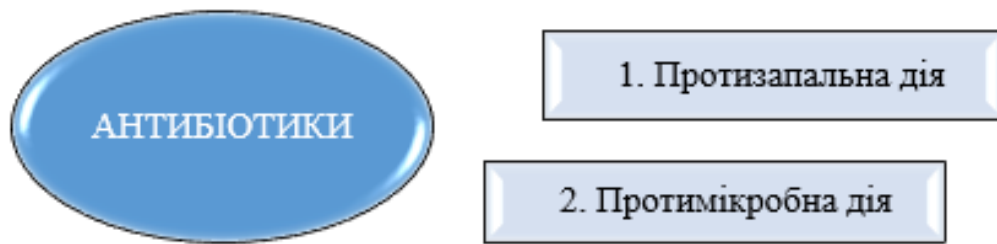
Проаналізувавши літературні джерела можна побачити, що дерматовенерологи розглядають антибіотикотерапію при акне лише як протимікробний хіміотерапевтичний вплив на патологічний процес. Розвиток вугрової хвороби не відноситься до інфекційного захворювання, але застосування антибактеріальних препаратів за певної схеми іноді має визначальний вплив на перебіг захворювання. Механізм доказової бази пояснюється пригніченням бактеріального росту, а як наслідок це спричиняє в свою чергу зменшення концентрації ліпаз - ферменту, який розщеплює жир в сальних залозах. Саме цей механізм і пояснює очікуваний терапевтичний ефект.

Препарати групи тетрациклінів (міноциклін, доксициклін та інші) набагато легше ніж інші групи антибіотики проникають в багаті на ліпіди себоцейні фолікули і мікрокамедони. Доксициклін має перевагу в призначенні, так як на відміну від мономіцину має кращий профіль безпеки, не проявляючи небажаного нейротоксичного впливу.

Згідно останніх досліджень системні антибіотики для перорального застосування — стають визначальними при лікуванні пацієнтів виключно з тяжкими формами акне. При важких формах вугрової хвороби лікування передбачає застосування антибіотиків групи тетрациклінів з високим ступенем ліофільності, а саме доксициклін 50–100 мг/добу, міноциклін у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу.

Антибіотик (рис. 1.8) групи тетрациклінів – сарециклін рекомендовано призначати дорослим і дітям, починаючи з 9 років при лікуванні невузлових акне (*non-nodular acne*) із середньотяжким і тяжким перебігом. Сарециклін у порівнянні з іншими тетрацикліновими антибіотиками виявляє вузький спектр антибактеріальної дії, в тому числі щодо грамнегативних бактерій кишечнику. Препарат має доведену протизапальну дію, а в клінічних випробовуваннях сарециклін продемонстрував ефективність уже протягом перших 3 тижнів

застосування. У лікування пацієнтів з акне також можуть бути ефективними такі препарати, як триметоприм (в монотерапії чи в поєднанні із сульфаметоксазолом) та азитроміцин.



### Рисунок 1.8 – Дія антибіотиків при акне

Використання тетрациклінів для антибактеріальної терапії при акне супроводжується ризиками, такими як розвиток кандидозу, фотосенсибілізація, гіперпігментація та формування антибіотикорезистентності у пацієнтів. З цього приводу, важливо обмежувати чи припиняти використання місцевих антибактеріальних препаратів негайно після досягнення поліпшення стану шкіри. Якщо протягом 6–8 тижнів не відзначається клінічне поліпшення, подальше використання місцевих антибіотиків може бути неефективним.

#### 1.2.3. Препарати на основі бензоїлпероксиду.

Бензоїлпероксид вважається потужним антисептиком, що походить від перекису водню, і виявляє швидкий протимікробний ефект. Його механізм дії полягає у гідролізі, що призводить до утворення вільних радикалів, які індукують розпад мішеней, зокрема бактерій, в осередку. В клітині меланін руйнується, що може викликати ефект "білої плями". Бензоїлпероксид відзначається швидкістю та ефективністю, проте його застосування може вплинути на здорові клітини, маючи небажані наслідки. Протимікробна дія препарату пропорційна його концентрації, і при концентрації від 2,5% відзначається здатністю зменшувати кількість вугрів, спричинених *Propionibacterium asne* на різних ділянках шкіри. При концентрації понад 10%, бензоїлпероксид виявляє протизапальну дію, але при цьому може стати агресивним і пошкоджувати тканини. Технологія капсулювання використовується

для поступового вивільнення речовини на поверхні шкіри, але її застосування поки не є широкорозповсюдженим на фармацевтичному ринку України..

На основі аналізу літературних джерел та клінічних досліджень виявлене підтвердження, що бензоїлпероксид виявляє антимікробну та кератолітичну дію (рис. 1.9), що призводить до зменшення кількості вугрів, спричинених *Propionibacterium* аспе, як на незапалених, так і на запалених ділянках шкіри. Кератолітичний ефект сприяє відлущуванню верхніх шарів епідермісу і видаленню рогового шару навколо комедонів.



**Рисунок 1.9. – Дія бензоїлпероксиду при акне.**

До ризиків застосування відносять подразнюючу місцеву дію: лущення і набряк шкіри, печіння та свербіж; шкірні висипання, алергічний контактний дерматит (печіння, утворення пухирів і кірок, свербіж, почервоніння або набряк).

[12]

#### **1.2.4. Препарати на основі азелаїнової кислоти.**

В основі уповільнення процесів десквамації рогового шару, патологічного фолікулярного гіперкератозу та обструкції проток сально-волосяного фолікула при акне у дорослому віці лежить надмірна утворення філагрину, головного білка, що виконує бар'єрну функцію шкіри та бере участь у диференціації клітин. Філагрин надає шкірі максимально щільний контакт. Продукти розпаду цього білка є складовими натурального зволожуючого фактору, а лікувальний ефект азелаїнової кислоти полягає у нормалізації вмісту у корнеоцитах філагрину за рахунок

гальмування його надлишкової продукції. Азелаїнова кислота має здатність впливати на основні ланки в патогенезі акне у високій терапевтичній концентрації, проявляючи і антимікробну, і кератолітичну дію. Терапевтичну ефективність препарату при лікуванні акне пояснюють його антимікробною дією та безпосереднім впливом на розвиток фолікулярного гіперкератозу. При застосуванні препарату спостерігається значне зниження щільності колонізації *Propionibacterium acnes* і суттєве зменшення фракції вільних жирних кислот у ліпідах поверхні шкіри.

Азелаїнова кислота інгібує проліферацію кератиноцитів та нормалізує порушення процесів термінального диференціювання епідермісу при утворенні акне, а при місцевому застосуванні проникає в усі шари шкіри.

Можна зробити наступний висновок: азелаїнова кислота (рис. 1.10) — це багатофункційний інгредієнт для догляду за проблемною шкірою, яка проявляє антибактеріальну дію, очищуючи пори, кислота відлущує/вирівнює і попереджає гіперпігментацію шкіри. Препарат покращує текстуру шкіри, попереджаючи рогове потовщення, протидіє розвитку хронічного дерматозу, володіє антиоксидантним ефектом, підтримує фізіологію шкіри в довгостроковій перспективі, допомагаючи запобігти пошкодженню вільними радикалами.



**Рисунок 1.10 – Дія азелаїнової кислоти при акне.**

Топічно препарат застосовують у вигляді 15% геля і 20% крема. До небажаних ефектів відносять подразнення шкіри: свербіж, печіння, почервоніння,

лущення шкіри. Все це робить кислоту азалеїнову, як АФІ умовно «цікавою» при застосуванні у пацієнтів, що й без ймовірних побічних явищ мають суттєві проблеми із шкірою та її чутливістю.

### 1.2.5. Препарати на основі саліцилової кислоти.

У концентраціях від 10% до 20% саліцилова кислота використовується як засіб для зовнішнього застосування з метою розпушування та відокремлення епідермісу, діючи як кератопластичний препарат. Спиртовий розчин саліцилової кислоти проявляє виражену антисептичну дію та стимулює регенерацію епідермісу.

Цей антифунгінальний інгредієнт є одним із найширше використовуваних у косметичній та дерматологічній практиці і може бути виготовлений в умовах екстемпоральної практики. Більшість кератолітичних засобів, які ефективно впливають на шкіру, містять саліцилову кислоту у своєму складі.

Наявність рецептів від лікарів, які лікують акне, свідчить про актуальність використання цього засобу. Однак частота призначень не завжди гарантує тривалу чи абсолютну ефективність. Крім того, треба враховувати не тільки переваги цього засобу, але й можливі наслідки, що виникають при тривалому використанні або при гіперчутливості шкіри..

Препарати топічної дії на основі саліцилової кислоти мають ефекти, що знайшли свій відбиток на рисунку 1.11.

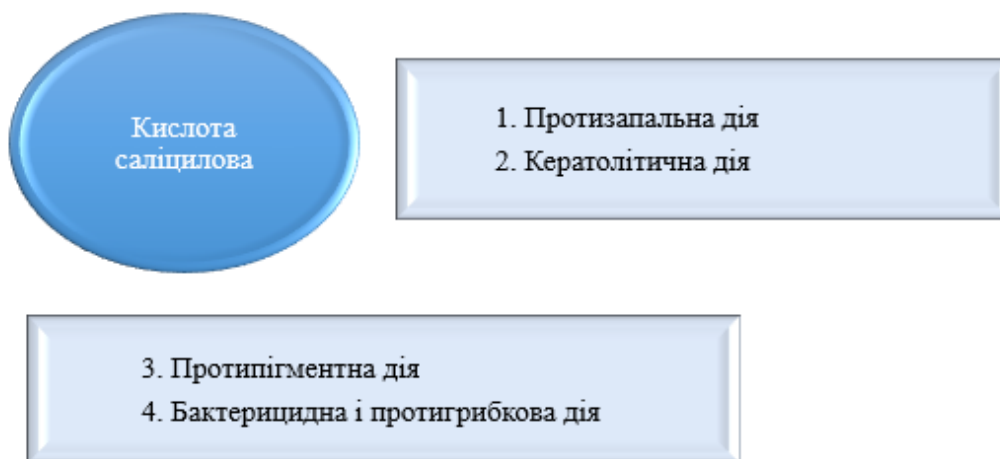


Рисунок 1.11 – Дія кислоти саліцилової при акне

Небажані реакції з боку шкіри: сухість, лущення, подразнення, контактний дерматит, прояви алергічних реакцій (кропив'янка, свербіж), що потребують відміни препарату.

### **1.2.6. Гормональна терапія.**

Відомо, що застосування естрогенвмісних лікарських препаратів зменшує секреторну функцію сальних залоз, а пригнічуючи продукцію гонадотропіну, естроген зменшує вироблення андрогенів у яєчниках. Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) стимулюють збільшення синтезу в печінці SHBG (Sex hormone-binding globulin), що знижує рівень циркулюючого вільного тестостерону.

У лікуванні при акне застосовують і антиандрогенну дію препарату спіронолактон (25–200 мг/добу - 6 міс). Спіронолактон не рекомендується застосовувати чоловікам у зв'язку з ризиком розвитку гінекомастії. Перспективним є проведення великих рандомізованих досліджень, спрямованих на визначення ефективності монотерапії спіронолактоном у лікуванні при акне.

### **1.2.7. Топічні ретиноїди.**

Той факт, що багато пацієнтів страждають від акне протягом кількох років, виникає необхідність безпечного та ефективного режиму підтримуючої терапії, що підтверджується багатьма дослідженнями, які демонструють ефективність місцевого ретиноїду для цієї стратегії.

Застосування топічних ретиноїдів рекомендовано розпочинати як терапію першої лінії і на тривалий час (підтримувальна терапія) з метою пригнічення подальшого комедоноутворення.

На клітинному рівні ретиноїди активують гени, залучені до фізіології кератиноцитів шляхом зв'язування зі специфічними ядерними рецепторами, а саме рецептором ретиноєвої кислоти (РРК) і ретиноїдний X рецептор (РХР). Тим самим, топічні препарати є комедонолітичними засобами із протизапальним ефектом, які нормалізують фолікулярну гіперпроліферацію та гіперкератинізацію.

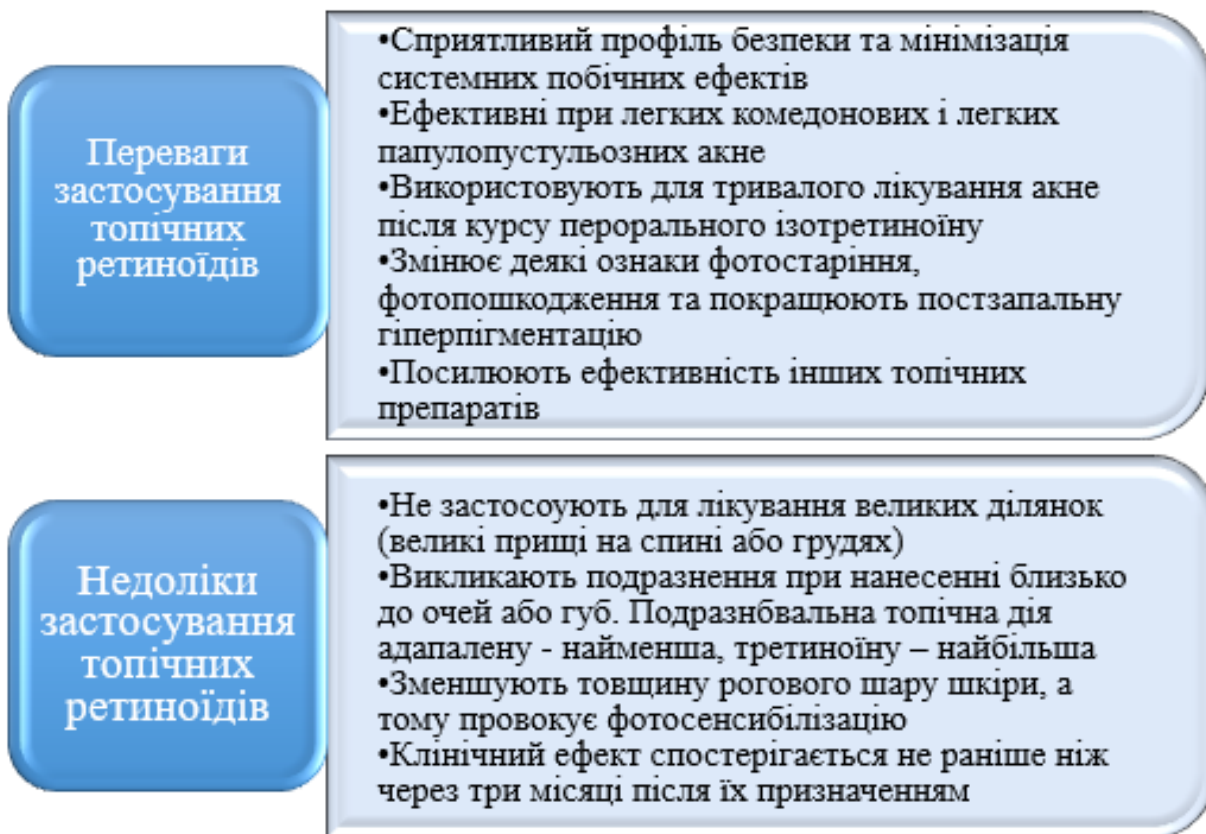
У лікуванні акне найчастіше застосовують такі місцеві ретиноїди, як адапален, тазаротен та третиноїн. Топічні ретиноїди, модифіковані з ретинолу ацетату і застосовуються у вигляді крему, лосьйонів, піни, емульсій або гелю, бажано перед сном (табл. 1.3).

**Таблиця 1.3**

**Топічні ретиноїди, представлені на фармацевтичному ринку**

<b>АФІ</b>	<b>ЛФ</b>	<b>Концентрація</b>
<b>Адапален</b>	гель,	0,1 % та 0,3 %
	крем	0,1 %
	розчин	0,1 %
<b>Тазаротен</b>	гель	0,05 % та 0,1 %
	крем	0,1 %
<b>Третиноїн</b>	гель	0,01 % і 0,025 %
	крем	0,025 %, 0,05 %, 0,1 % і 0,4 %
	мазь	0,05 %
	лосьйон	0,1 %
	гелеві мікросфери	0,04 %
	рідина	0,025 %, 0,5 % і 0,1 %
	компреси	0,05 %
	полімерний крем	0,025 %
<b>Роаккутан</b> (ізотретиноїн)	гель	0,05 %
	крем	0,05% та 0,1 %
<b>Комбінований косметичний препарат</b>		
Ретинальдегід та Гліколева кислота	крем	0,1 % та 6 %

У топічних ретиноїдів існують плюси та мінуси (рис.1.12). Розгляду і деталізації останніх і була присвячена подальша дослідницька робота.



**Рисунок 1.12 – Користь/ризик топічних ретиноїдів при акне.**

### **1.2.8. Місцева терапія акне.**

В багатьох схемах лікування показана висока ефективність комбінованих препаратів, до складу яких входять як ретиноїди, так і топічні антибіотики, різноманітні кислоти (альфа- та бета-гідроксикислоти, дикарбонові кислоти), призначення яких обумовлене їх здатністю зменшувати явища фолікулярного гіперкератозу та пригнічувати розмноження мікроорганізмів, які посилено колонізують полісебаційний комплекс в шкірі при вугровій хворобі

В комплексних програмах догляду за шкірою та надання допомоги при акне все частіше впроваджуються ін'єкційні методики, а саме біоревіталізація інтрадермальним введенням нативного гіалуронату натрію. Застосування такої методики обумовлено біоефектами, імуномодулюючими властивостями солі гіалуронової кислоти, регуляторним впливом на гідробаланс шкіри, виступаючи при цьому регулятором міжклітинних комунікацій, здійснюючи протизапальний,



антиоксидантний та ін. ефекти. Мезотерапія з ін'єкційним введенням в акне-елементи мікродоз кислого пептидоглікану активує лімфоцитарний імунітет та прискорює регрес висипки. Ботулінотерапія, яка першочергово викликає зниження секреторної активності сальних залоз за рахунок антихолінергічної дії (при введенні в себорейні ділянки) і приводить до пригнічення секреції себума. Нейротоксин також здійснює гальмівний вплив на біоефекти нейропептиданоцицептора - регулятора себогенезу – субстанції.

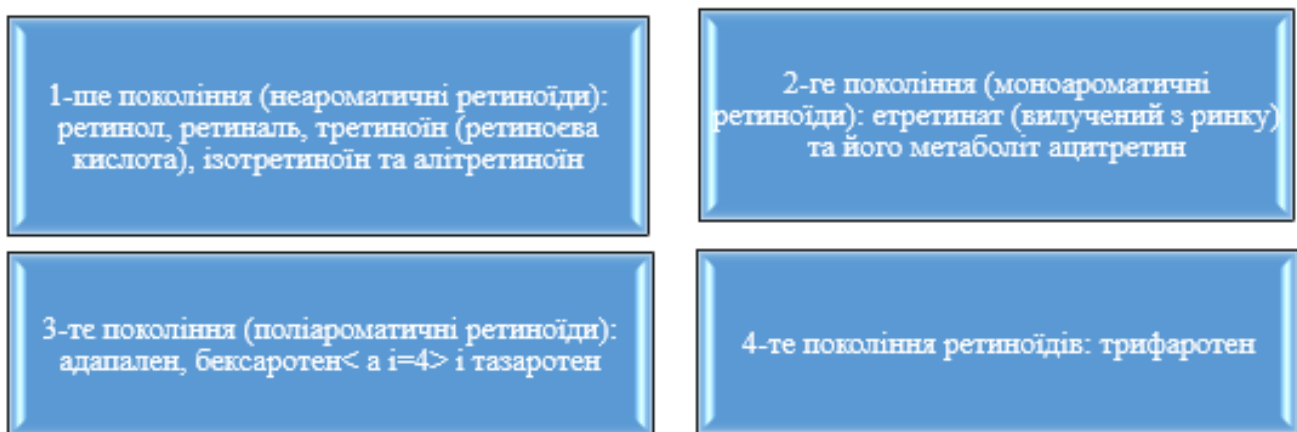
### **1.3 Роаккутан – системний ретиноїд при терапії акне**

Вугрова хвороба, акне – одне з найпоширеніших захворювань шкіри, а не лише косметичний дефект. Сьогодні вже існує чимало схем лікування дерматозів, що пояснюється розвитком медицини, але, нажаль і розвитком резистентності до стандартних схем лікування, особливо у жінок. Хвороба має рецидивуючий характер, да і прихильність пацієнтів до тривалих курсів терапії замала у зв'язку з розвитком небажаних ефектів з боку шкіри (сухість, почервоніння, рубцювання, фото сенсibiliзація). За цих обставин надзвичайно важливим є саме мультидисциплінарний підхід у веденні та лікуванні пацієнтів із вугровою хворобою з метою одночасного впливу на всі ланки патогенезу акне і профілактики формування стійких змін шкіри у вигляді рубців та дисхромій, які важко піддаються фармакокорекції.

Проблема лікування акне обумовлена ще і недостатньою обізнаністю пацієнтів щодо причин та механізмів розвитку вугрової хвороби з необґрунтованою переоцінкою засобів для топічної терапії, які можуть забезпечити позитивний клінічний ефект лише за наявності легких проявів дерматозу. При такому підході пацієнти тривалий час займаються самолікуванням, застосовуючи лише засоби по догляду за шкірою, при цьому звертаються до лікаря із запізненням, коли розвиваються глибокі елементи вугрової висипки, наслідком яких є стійкі рубцеві зміни шкіри – постакне.

Системні ретиноїди – це група препаратів вітаміну А синтетичного походження, що створені для перорального застосування для лікування запальних

захворювань шкіри (псоріаз, гіперкератинізація, гіперпигментація, себорея, акне), раку шкіри, а також з метою попередження старіння (anti ageing) шкіри. Призначення та дозування ретиноїдів залежить від віку, статі, гормонального дисбалансу, супутніх захворювань і навіть, при тривалому їх застосуванні це не гарантує повного одужання. Системні ретиноїди здатні викликати стійку ремісію з усуненням візуальних проявів та відновленням гладкості шкіри. Їх курсове дозоване використання залежить від схвалення регуляторних органів окремої країни та результатів випробувань не за призначенням (рис. 1.13).



**Рисунок 1.13 – Покоління системних ретиноїдів.**

Ретиноїди, вітамін А та його похідні виявляють генно-регуляторну активність за рахунок транс- і 9-цис-ізомерами ретиноєвої кислоти. Хоча 13-цис-ретиноєва кислота (Роаккутан (ізотретиноїн)) не має такої потужної генно-регуляторної активності, як інші ізомери, вона є потужним фармакологічним засобом для лікування дерматозів. Ефективність пояснюється здатністю 13-цис-ретиноєвої кислоти піддаватися ізомеризації до більш активних повністю-транс- і 9-цис-ізомерів; однак це не пояснює усіх фармакологічних ефектів. Згідно досліджень 13-цис-ретиноєва кислота діє як шляхом пригнічення активності ферментів, необхідних для метаболізму стероїдів, так і через мембранні рецептори, присутні на поверхні клітин.

Препарат Роаккутан згідно з АТС-класифікацією належить до препаратів для системного лікування акне, ретиноїдів. Міжнародна непатентована назва (діюча речовина) — Роаккутан (ізотретиноїн). Відпускається за рецептом лікаря.

Роаккутан (ізотретиноїн) (ISO, (2Z,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогексен-1-іл)нона-2,4,6,8-тетраєнова кислота), також відома як 13-цис-ретиноева кислота, це пероральний рецептурний ретиноїд і похідне вітаміну А у формі капсули, що є рекомендованим препаратом для лікування серйозних, резистентних, вузликкових і нереагуючих на звичайну терапію акне. Деякі показання до призначення, не схвалені в багатьох країнах світу в тому числі і Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA), включають помірні акне, шкірні Т-клітинні лімфоми, нейробластому, профілактику плоскоклітинного раку у пацієнтів із високим ризиком, розацеа, фолікуліт і піодермію обличчя.

З моменту появи Роаккутан (ізотретиноїну) у минул 41 рік. Препарат продовжує залишатися високоефективним. Крім того, його використання ніколи не припинялося, і він є високоефективним, незважаючи на те, що викликає багато побічних ефектів. Лише кілька країн ще не схвалили його.

Метаболізується Роаккутан (ізотретиноїн) в печінці мікросомальною ферментною системою цитохрому Р-450 (СУР), ізоферментами СУР2С8, СУР2С9, СУР3А4 і СУР2В6, до трьох головних метаболітів: 4-оксо-Роаккутан (ізотретиноїн)у, ретиноевої кислоти (третиноїну) і 4-оксо-Роаккутан (ізотретиноїн)у-оксо-ретиноева кислота (4-оксо-третиноїн). Роаккутан головним чином (99,9 %) зв'язується з білками плазми, переважно з альбуміном. Після перорального прийому дози 80 мг рідкої період напіврозпаду становить 90 годин. Коефіцієнт накопичення Роаккутан у при застосуванні одноразово або тривалим курсом коливаються від 0,90 до 5,43 у пацієнтів з кістозними вуграми. Роаккутан (ізотретиноїн) має низьку спорідненість до рецепторів ретиноевої кислоти (RXR), але може внутрішньоклітинно перетворюватися на метаболіти, які діють як агоністи ядерних рецепторів RAR і RXR .

Ізотретиноїн та його метаболіти, проявляючи вплив на клітини організму спричиняють як регуляторні, біологічні, так і небажані ефекти. Вплив на кератиноцити спричиняє побічні, небажані реакції для шкіри, слизових оболонок та клітини волосяного фолікула, а саме, телогенове випадання, дія на міоцити — це вивільнення креатинфосфокінази (КФК), а на гепатоцити — підвищення рівня

гомоцистеїну. Токсична дія на клітини нервового гребеня провокує прояв тератогенності, а для клітини гіпокампу – це зниження нейрогенезу та провокація розвитку важких депресій. Застосування Роаккутану у жінок потребує застосування засобів контрацепції на весь період лікування. Серед інших побічних ефектів повідомляється про можливий розвиток запальних захворювань кишечника (токсичний вплив на епітелій), сухість в очах (вплив на мейбомієві клітини).

Мішенню дії ізотретиноїну (Роаккутану) є гамма-рецептори ядер клітин (RAR- $\gamma$ ), інгібування продукції цитокератинів 1, 10 і 14, філагрину та матричних металопротеїназ (ММР), а також збільшення цитокератинів 7, 13 і 19, ламініну В1 та інтерлейкіну 1 (IL-1). Препарат регулює експресію генів, діючи на ядерні транскрипційні фактори, впливаючи на проліферацію, диференціацію, апоптоз і регенерацію клітин. Роаккутан (ізотретиноїн) гальмує інфундибулярну гіперкератинізацію та утворення комедонів, індукує апоптоз у себоцитах, пригнічує утворення шкірного секрету. Доведено, що системна дія перорального ретиноїду активує утворення асоційованого з нейтрофілами желатинази ліпокаліну (NGAL) шкіри, зменшуючи секрецію шляхом індукції апоптозу в клітинах сальних залоз, *Cutibacterium acnes*. Препарат зменшує розмір і виділення шкірного сала сальними залозами.

Ізотретиноїн (Роаккутан) є єдиним доступним препаратом від акне, який впливає на всі чотири основні патогенні процеси вугрової хвороби, що відрізняє його від альтернативних методів лікування (антибіотикотерапії) і пояснює його ефективність у важких, вузликово-кістозних випадках. Вплив Роаккутану на вироблення шкірного секрету може бути тимчасовим або ремісія захворювання може бути «повною та тривалою».

Таким чином, 13-цис-ретиноева кислота зменшує розміри протоків шкірних секреторних залоз, утворюючи несприятливе для мікроорганізмів середовище, моделює місцевий імунний захист, створює позитивний хемотаксис.

Ізотретиноїн та його метаболіти впливають на значну кількість типів клітин людини, викликаючи різні ефекти, як бажані, так і небажані. Дія на кератиноцити

викликає наступні побічні ефекти: на клітини волосяного фолікула — поява телогенового випадання волосся, на міоцити — вивільнення КФК, на гепатоцити — підвищення рівня гомоцистеїну. Вплив на клітини нервового гребеня може спричинити тератогенність, дія на клітини гіпокампу може призвести до зниження нейрогенезу в гіпокампі та депресії. Найсерйознішим побічним ефектом пероральних ретиноїдів є тератогенність (категорія X), якщо ретиноїди приймаються під час вагітності. Найчастішими вродженими вадами розвитку, спричиненими пероральними ретиноїдами, є черепно-лицьові вади, вади центральної нервової системи, серцево-судинної системи та тимуса. Інші стани, які може спричинити ISO, це запальні захворювання кишечника через його взаємодію з епітелієм кишечника та сухість очей через вплив на мейбомієві клітини.

Роакутан рекомендований для лікування важких кістозних вугрів і вугрів, які не піддаються іншим методам лікування. Призначають для лікування легких ступенів акне, стійких до інших методів лікування, вугрової хвороби з утворенням рубцової тканини та пацієнтам з порушенням психоемоційної сфери.

Ефективний при важкій розацеа, іхтіозі, пігментній ксеродермі, прогресуючій фібродисплазії та для лікування нейробластом. В експериментах показана ефективність проти генітальних бородавок, але обмежено використовується в деяких країнах.

Роакутан може представляти собою ефективну та безпечну альтернативну системну форму терапії стійких гострих кондилом шийки матки. У більшості країн ця терапія в даний час не схвалена і використовується лише в тому випадку, якщо інші методи лікування не дали результатів.

Системні ретиноїди не показані вагітним, жінкам на грудному вигодовуванні, дітям до 12 років та не призначають при лікуванні препубертатних вугрів. Згідно з останніми рекомендаціями Європейського агентства лікарських засобів (EMA, 2018) комбінований оральний контрацептив потрібно призначати за 5 тижнів до початку терапії системним ретиноїдом і продовжувати ще 5 тижнів після припинення лікування вугрів. В Україні представлено декілька препаратів-аналогів ізотретиноїну (табл. 1.4).

## Лікарські препарати-аналоги ізотретиноїну

Пероральні (системні) ретиноїди представлені на фармацевтичному ринку України						
Акнетин	Ацитретин	Алітретиноїн	Бексаротен (рексиноїд)	Ізотретиноїн	Ретинолу ацетат	Роакутан

Пероральні ретиноїди, які використовуються в Сполучених Штатах, включають ацитретин для лікування псоріазу та ізотретиноїн для важких вузликкових акне. Третиноїн використовується місцево, і кілька інших ретиноїдів були розроблені для терапії рідкісних форм раку (алітретиноїн, бексаротен).

Оптимальний вік для додавання ретиноїдів до косметологічних засобів (доглядова косметика) – 30-35 років. Для лікування захворювань шкіри (а не для догляду) незалежно від віку пацієнта пероральний ретиноїд обирається індивідуально з ретельним контролем всього терміну лікування.

Починати терапію ретиноїдами рекомендовано з низьких доз, поступово, при необхідності, збільшуючи. Частота застосування залежить від призначення спеціаліста виходячи від потреб та індивідуальної переносимості. Відомо, що у випадку сухої чутливої шкіри, з вираженими віковими змінами, застосування ретинолу у високій концентрації щоденно може призвести до надмірної сухості, лущення, куперозу, в той час, як для пацієнтів з жирною шкірою, схильною до висипів, щоденне застосування дасть суттєвий терапевтичний ефект.

Експертами Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence), Велика Британія, опубліковано настанову щодо лікування пацієнтів з вугровою хворобою (acne vulgaris) в межах первинної та спеціалізованої медичної допомоги. У рекомендаціях висвітлено питання місцевої та системної фармакотерапії, включаючи застосування антибактеріальних засобів і ретиноїдів, лікування із

залученням фізичних методів впливу, а також окремі аспекти впливу захворювання на стан психічного здоров'я та якість життя (табл. 1.5).

**Таблиця 1.5**

**Вибір методів лікування акне**

Ступінь тяжкості	Лікування	Переваги	Недоліки
Будь-який	Фіксована комбінація: топічно -адапален з бензоїлпероксидом. Наносити на шкіру надвечір	Топічне лікування. Без застосування антибактеріального ЛЗ	– Протипоказання - вагітність – Не рекомендовано при лактації – Можливі: подразнення шкіри, фотосенсибілізація, знебарвлення волосся та тканин
Будь-який	Фіксована комбінація: топічно третиноїн з кліндаміцином. Наносити на шкіру надвечір	– Топічне застосування	– Протипоказання - вагітність та грудне вигодовування
Легкий та середній ступінь	Фіксована комбінація: топічно бензоїлу пероксиду з кліндаміцином Наносити на шкіру надвечір	– Топічне лікування	Протипоказання - вагітність та грудне вигодовування, до 12 років. Можливі: свербіж, еритема, дерматит, фоточутливість, сухість шкіри та лущення
Середній та тяжкий ступінь	Фіксована комбінація: топічно адапален та бензоїлу пероксиду надвечір та пероральне лімециклін або доксициклін 1 р\добу.	– Пероральні (системні) ЛЗ ефективні при лікуванні окремих уражених ділянок (наприклад спини).	Протипоказання - вагітність та грудне вигодовування, до 12 років. Можливі: свербіж, еритема, дерматит, фоточутливість, сухість шкіри та лущення. Важкий коліт, суперінфекція гіпер-/гіпопигментація
Середній та тяжкий ступінь	Місцеве призначення азелаїнової кислоти 2 рази на добу, а також перорально лімециклін або доксициклін 1 р\добу.	– Застосування перорального компоненту може бути ефективним при лікуванні окремих уражених ділянок (наприклад спини).	Протипоказання - вагітність та грудне вигодовування, до 12 років Можливі: свербіж, еритема, дерматит, фоточутливість, сухість шкіри та лущення Діарея, глосит, дисфагія, ентероколіт, гепатотоксичність, езофагіт або виразки стравоходу Шкіра: токсичний епідермальний некроліз, підвищення рівня азоту сечовини крові ангіоневротичний набряк, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія або еозинофілія

Більшість пацієнтів (90%) відчуває покращення стану шкіри після застосування роакутану протягом 16-24 тижнів, хоча на початковому етапі лікування (перші 1-2 тижні) може спостерігатися погіршення. У деяких випадках можливі нові, не важкі висипання, що контролюються антибіотиками. Рецидиви також можливі, і вони вимагають перегляду лікувальної стратегії.

Системне використання роакутану (ізотретиноїну) визнано ключовим досягненням у лікуванні акне, забезпечуючи майже повне або повневилікування від вугрів з тривалою ремісією для більшості пацієнтів.

Лікування рекомендується розпочинати якнайшвидше для мінімізації ризику утворення рубців та негативних психологічних ефектів. Мета лікування - зменшення незапальних уражень, які можуть стати передвісниками запальних уражень, поліпшення наявного запалення та зменшення популяції *P. acnes*. Лікування повинно бути індивідуалізоване, враховуючи тип акне, його тяжкість, здатність пацієнта до використання лікування та його психологічний стан.

З урахуванням високої поширеності вугрової хвороби, складнощів етіопатогенетичних механізмів, мультифакторності патології та резистентності до звичайних методів лікування, це визначає актуальність проблеми. Наголошується на необхідності подальших досліджень для розкриття нових патофізіологічних аспектів, які відбуваються в цій категорії пацієнтів на рівні шкіри та системного організму. Науковцям доручається розробити нові напрямки топічної та системної фармакотерапії для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на акне.

### **Висновки до розділу 1.**

Проаналізовані дані продемонструвала наявність моделей ефективного лікування акне. Однак кожна зі схем призводить, то певного об'єму негативних наслідків, що потребує належного управління.



## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вирішення дослідницьких завдань вимагало аналізу матеріалів та обробки одержаних результатів.

### 2.1 Матеріали досліджень

Матеріалами досліджень слугували історії хвороб пацієнтів в Україні (рис. А.1) та анонімізовані історії хвороб пацієнтів із різних держав (рис. А.2 -А.3), що були доступні у електронному форматі на момент здійснення дослідження питання нами.

Також досліджувалися ретроспективні історії хвороб пацієнтів що використовували препарати для лікування акне.

Матеріалами досліджень слугували дані з відкритих форумів по обговоренню результатів терапії акне пацієнтами та форуми дерматологів та клінічних фармацевтів, що стикалися із проблемою призначення препаратів Роаккутану та аналогів у практиці, при наявності інших станів чи патологій.

Відкриті джерела які використовувалися для аналізу використання препарату Роаккутану та його аналогів на поточний момент та у ретроспективі:

- <https://www.medic-dermf.com/2022/07/blog-post.html>;
- <https://www.apteka24.ua/uk/roakkutan-20-mg-n30/review/>;
- <https://irecommend.su/content/dermatotropnye-sredstva-hoffmann-la-roche-roakkutan-izotretinoin>;
- <https://apteka911.ua/ua/drugs/roakkutan-d2508/reviews>;
- <https://www.woman.su/beauty/face/thread/4791480/>;
- <https://www.add.ua/reviews/roakkutan-kapsuly-20mg-30.html>;
- <https://hse.microsoftcrmpartals.com/forums/general-discussion/3b168475-ada4-ee11-a81c-0022489df6e6>;
- <https://forum.parkinsons.org.uk/t/parkinson-and-roacutane/21872>;
- [https://www.cybermed.hr/forum/bolesti\\_i\\_stanja/akne/roacutane3](https://www.cybermed.hr/forum/bolesti_i_stanja/akne/roacutane3);
- <https://forums.overclockers.co.uk/threads/roacutane-accutane.18260472/>;

- <https://geoexpat.com/forum/53/thread71687.html>;
- <https://www.modrykonik.sk/forum/moje-zdravie/roaccutane-na-akne-skusenosti-po-liebe/>;
- тощо.

Крім названих електронних джерел використовувався досвід лікарів інформацію від яких було одержано при умові не використання особистих даних пацієнтів.

Спеціалізовану інформацію про попит на препарати було одержано шляхом електронного анкетування у googleforms, що стало одним із головних джерел базового пошуку та засобом вибору векторів досліджуваних аспектів наслідків застосування Роаккутану пацієнтами різних вікових груп, у різних станах та при різних патологіях.

## 2.2 Методи дослідження

Дослідження матеріалів вимагало їх статистичної обробки та інтерпретації для чого ми застосовували базові правила статистики та спиралися на загальноновживані методи інтерпретації результатів.

Так під час аналізу історій хвороб, даних опитувань та форумів і прогнозувань динаміки були виконані обчислення, результати яких представлені у таблицях цього дослідження. Зазвичай дані, отримані під час досліджень, піддавалися обробці за допомогою методів математичної статистики. Під час аналізу виконувалися обчислення, результати яких включали середнє математичне значення ( $\bar{a}$ ). Для його розрахунку використовувалася стандартна формула 2.1:

$$\bar{a} = \frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n}{n} \quad 2.1$$

де:

$\bar{a}$  - середнє математичне значення;

$a_1, a_2, \dots, a_n$  - оброблювані значення;

$n$  - кількість значень у вибірці.

У разі потреби, на основі отриманих обчислених даних створювалися графіки та діаграми, що підтверджували чи демонстрували динаміку чи статистику наявних випадків патологій у пацієнтів, що ймовірно виникли у наслідок використання препарату.

### **Висновок до розділу 2**

Джерела інформації, що використовувалися у дослідженні та методи, що застосовувалися дозволили отримати достовірні дані та запропонувати схеми менеджменту ризиків при застосуванні Роаккутану.

## **РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ ІСТОРІЙ ХВОРОБИ ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПРИЙМАЛИ РОАКУТАН АБО ЗВЕРТАЛИСЬ ДО АПТЕК**

Дерматологічні захворювання не виникають спонтанно і не можуть бути вирішені у короткі терміни. Застосування різних груп препаратів можуть пришвидшити процес одужання, однак, можуть викликати тимчасову симптоматичну ремісію, що у подальшому перетвориться на значно серйозніше захворювання із збудником, що буде чутливий лише до препаратів, які попередньо не застосовувалися. За таких обставин необхідно дуже обережно підходити до призначення препаратів лікарям дерматологам, які здійснюють нагляд та терапію за пацієнтами що страждають на вугрові захворювання такі як акне. Не менша відповідальність покладається і на фармацевтів, чия задача не виключно відпуск лікарських засобів та засобів медичного призначення і гігієнічних препаратів, а й аналіз призначення лікарів особливо у клінічних умовах.

### **3.1 Вибір пацієнтів у терапії акне**

Звернення пацієнтів до лікарів є результатом безуспішної боротьби із захворюванням у самостійний спосіб. Такий висновок ми зробили при аналізі анкет заповнених пацієнтами, що зголосилися анонімно взяти участь у опитуванні. Також важлива приналежність до певного гендеру, вік та ступінь соціалізації пацієнтів. Не секрет, що люди, що не мають достатньо часу та коштів на догляд за своїм здоров'ям можуть відкладати «несерйозні» захворювання на тривалий час, що у подальшому, звісно, рідко призводить до гарних результатів у терапії.

Так у опитуванні проведеному нами було виявлено - самостійно юні та молоді пацієнти чоловічої статі звертаються до лікарів лише у 10% випадків. Переважна більшість таких пацієнтів, або переймаються проблемою хвороби незначно, або мають низьку поінформованість про можливість лікування подібного захворювання і спираються лише на дані одержані у непрофільних інформаційних джерелах, або від інших пацієнтів, які мали негативний досвід самолікування. У таблиці 3.1 наведену інформацію про особливості вибору пацієнтів шляху вирішення проблеми із акне.

Таблиця 3.1

## Вибір чоловіків у підході до лікування вугрової хвороби

Вибір:	Вікова група		
	До 20 років	Від 20 до 35 років	Старші за 35 років
Звернення до лікаря	10%	22%	4%
Звернення до фармацевта	8%	30%	8%
Консультація із не професіоналами	20%	5%	8%
Онлайн-консультування	25%	40%	5%
Ігнорування з різних причин	37%	3%	75%

У відповідності до таблиці 3.1 при належності до певної вікової групи мала вирішальне рішення у чоловіків при виборі заходів у лікуванні вугрової хвороби. Чоловіки старшого віку, були більш схильні до ігнорування вугрової хвороби. Серед причин які вказували чоловіки старшого віку, що обґрунтовували їх вибір найпопулярніша була: «не на часі». Більшу схильність до пошуку заходів терапії у мережі інтернет виявляли чоловіки від 20 до 35 років, що пов'язано, На нашу думку, із великими надіями, які покладають чоловіки на електронні джерела та форуми, участі в яких беруть безпосередньо. Необхідно зазначити що електронні джерела обиралися за різними характеристиками, серед яких переважала відкриті лапки найбільша відвідуваність». Чоловіки молодших групи до 20 років розпорозували свою увагу на різні джерела і не мали одностайної думки про заходи які необхідно вживати для лікування вугрової хвороби. Показник у 10% по зверненню до лікарів був спричинений значним впливом батьківського контролю.

Таким чином можна зробити висновки що чоловіки у середньому лише у 12% випадків звертаються по допомогу до лікарів для вирішення питання вугрової

хвороби, у 15% випадків Вони звертаються до фармацевтів, але у майже 40% вони ігнорують проблему вугрової хвороби. Що свідчить про малу поінформованість про необхідність догляду за шкірою, а також низьку відповідальність за своє здоров'я. Хоча такі відсотки в наш час можуть бути пов'язані із тим, що в державі існує значно більша проблема що охоплює всю країну.

Статистика жіночих звернень до лікарів та фармацевтів значно відрізняється. Однак, відсоток ігнорування жінками проблеми в угрової хвороби теж знаходиться на високому відсотковому значенні (табл. 3.2), що на нашу думку є доволі значним показником.

**Таблиця 3.2**

**Вибір жінок у підході до лікування вугрової хвороби**

<b>Вибір:</b>	<b>Вікова група</b>		
	<b>До 20 років</b>	<b>Від 20 до 35 років</b>	<b>Старші за 35 років</b>
<b>Звернення до лікаря</b>	38%	30%	50%
<b>Звернення до фармацевта</b>	30%	30%	30%
<b>Консультація із не професіоналами</b>	15%	9%	1%
<b>Онлайн-консультування</b>	12%	30%	4%
<b>Ігнорування з різних причин</b>	5%	1%	15%

Відповідності до таблиці 3.2 можна побачити цікаву тенденцію, щодо звернення до фармацевтів. Жінки у третині випадків надають перевагу саме цьому шляху вирішення своїх проблем і захворюваннями шкіри, такими як в угрова хвороба. Така статистика виводить консультативну діяльність, яка може бути здійснена фармацевтами на високий рівень відповідальності. А розуміння нами

особливостей призначення та використання тих чи інших препаратів для боротьби із вугровим захворюванням повинна бути на високому щаблі.

### **3.2 Участь фармацевта у терапії вугрової хвороби у пацієнтів**

Наведені вище на нами наді, одержані при опитуваннях, свідчать про те, що фармацевт, у чверті випадків як для чоловіків так і для жінок є основним джерелом інформації при виборі засобу, що буде застосовуватися для лікування при акне. Відсутність даних про походження вугровою хворобою у пацієнта та обмеженість у зборі анамнезу не може надати фармацевту повної картини для здійснення призначення. Що до речі і не є обов'язком і правом фармацевта.

Однак надання консультативної допомоги при поясненні наслідків застосування того чи іншого препарату входить в обов'язки спеціаліста що здійснює відпуск лікарських препаратів, гігієнічних засобів та засобів медичного призначення що будуть використовуватися для лікування. Тому цікавим фактом є вивчення попиту на асортимент засобів що застосовуються при лікуванні акне у вітчизняних аптеках. Відкритих джерелах також міститься інформація про застосування тих чи інших засобів за кордоном, однак перенести досвід інших держав на практику реалізації медикаментів з аптеки буде недоречним. Така недоречність пов'язана з тим, що призначення препаратів для лікування акне, у багатьох державах, лежить виключно у площині дозвільної медичної практики і може здійснюватися лише лікарями або косметологами (залежно від держави).

У розрізі теми нашої роботи, а саме дослідження застосування препарату Роаккутан у пацієнтів різних вікових категорій нами вивчалися кількість звернень до фармацевтів, які здійснюють відпуск лікарських препаратів із аптек. Вивчалось питання самостійного звернення за препаратами та статистика призначень лікарів. Незважаючи на специфічність препарату та нешироку рекламу кількість звернень без рецепта за препаратами ізотретинаїну була доволі високою, що продемонстрована на рисунку 3.1.



**Рисунок 3.1 – Звернення за препаратами ізотретионіну**

Як видно з рисунку 3.1 58% пацієнтів зверталися до фармацевта з проханням надання препаратів ізотретионіну за електронним рецептом. Тобто безпосередньо звернення лікаря у електронній формі до фармацевта становили переважну більшість. Участь в такому випадку фармацевта у наданні консультації значно зменшувалися і зводилася виключно до обов'язкових параметрів відпуску лікарських препаратів.

Необхідно зазначити що препарати ізотретионіну, які прописувалися у рецептах чи за якими зверталися пацієнти самостійно мали приналежність до різних типів лікарських форм та різне походження за виробниками у таблиці 3.3 наведені препарати що найчастіше виписувалися чи за якими зверталися пацієнти самостійно.

Вирішальною ознакою для даних препаратів можна вважати наявність активного фармацевтичного інгредієнта, походження якого Комарно, було однаковим мало допоміжні речовини що застосовувалися могли бути різними. Така характеристика препаратів дає можливість передбачити наявність біодоступності з різними показниками при рівних умовах застосування. Вивчення взаємодії допоміжних речовин та активних фармацевтичних інгредієнтів нами в даному дослідженні не проводилися. Вивчалася виключно наслідки застосування



препаратів без прив'язки до лікарської форми та її складу. Привабливість того чи іншого препарату для лікарів описана у наступному розділі і одержана з аналізу історії хвороби пацієнтів з різними патологіями, що як супровідний фактор чи як основне захворювання мали акне.

**Таблиця 3.3**

**Попит на препарати Роаккутану та його аналоги**

<b>Назва</b>	<b>Лікарська форма</b>	<b>Відсоток звернень</b>
Акнетін	Капсули 16 мг	15%
	Капсули 8 мг	12%
Роаккутан	Капсули 20 мг	25%
	Капсули 10 мг	16%
Белоретин	Капсули 10 мг	7%
Зоретанин	Таблетки 20 мг	3%
Isotretinoin	Крем 0,05%	12%
Акнетрент	Таблетки 20 мг	6%
Accufine	Капсули 20 мг	3%

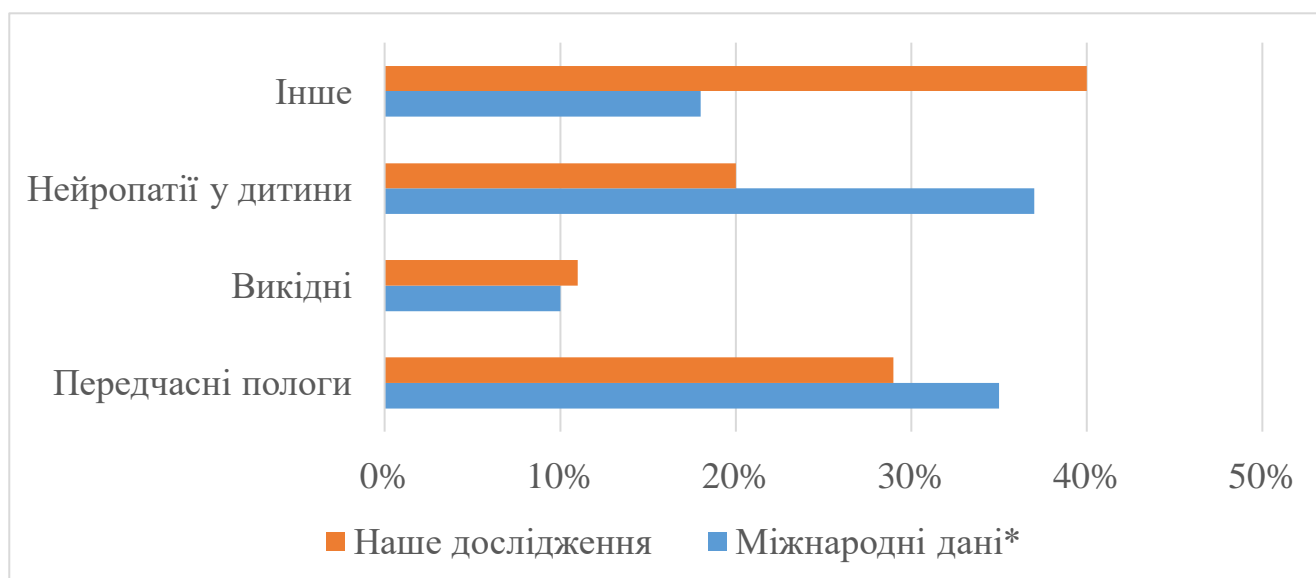
Статистика звернень за препараами наведена у таблиці 3.3 вказувала на більшу популярність препарату Роаккутан у порівнянні з іншими, хоча таке явище можливо пов'язане із вартістю засобів та приналежністю до груп лікарських препаратів та до «харчових добавок» чи інших.

**3.3 Системний аналіз призначення ізотретионіну лікарями у терапії акне**

Нами було проведено аналіз 100 випадків вугрової хвороби серед пацієнтів різних вікових груп. Понад 60% пацієнтів мали акне середнього ступеня тяжкості. Легку форму акне було діагностовано у 25% випадків, тоді як тяжку форму у 15%. Розглядаючи історії хвороб було визначено, що 75% пацієнтів мали хронічний рецидивуючим перебігом акне. 25% випадків хворих зверталися вперше. Крім того, більше 70% пацієнтів мали супутні дерматологічні проблеми та страждали від

супутніх захворювань, мали піодермії, контактно-алергічний дерматит тощо. Серед пацієнтів окремо виділялися жінки, що перебували на різних етапах вагітності.

Лікування пацієнтів у 99% випадків здійснювалося консервативно при призначенні препаратів для орального застосування. При аналізі доступних нам історій хвороби вагітних жінок було частково підтверджено світової практики виявлення патологій розвитку плода у жінок, що застосовували препарати Роаккутану та ого аналогів. До того ж не було диференціації за виробником препарату та походженням АФІ і допоміжних речовин. На рисунку 3.2 наведено порівняння даних відкритих джерел та одержаних нами. Необхідно зазначити, що відкриті дані мали (ймовірно) більшу вибірку випадків, оскільки розглядали саме цю категорію пацієнтів. У нашому випадку вивчалося лише 35 історій хвороби пацієнток, що були вагітні на момент застосування препаратів з ізотретионіну.



**Рисунок 3.2 – Порівняння даних по виявленню патологій у вагітних жінок та народжених дітей**

Примітка: \* - узагальнені дані [9]

Необхідно зазначити, що категорія «Інше» включала великий об'єм патологій, які виникали у більшості пацієнтів, що застосовували препарати ізотретионіну та не мали вагітності. Власне патології, які належать до цієї категорії не були пов'язані із вагітністю.

Крім вагітних жінок, досліджувалися історії хвороб і інших пацієнтів. При дослідженні було з'ясовано, що існували загальні тенденції по симптомах, що

виявлялися у пацієнтів. Звертаючись до лікаря вони висловлювали скарги на висипання на обличчі, шиї, грудях та животі. Для точного встановлення діагнозу та вибору ефективного лікування проводились лабораторні дослідження відповідно до рекомендацій Клінічної настанови, заснованої на доказах "Акне" [3].

У відповідності до настанови (та поза нею) пацієнтам було здійснено загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (60%). Серед мікробіологічних досліджень здійснювався культуральний забір з рани (35%), скарифікацію для визначення демодексу (20%), культуральне дослідження на паразитарні гриби (12%). Аналізи виявили значне перевищення норми, зокрема, загальний аналіз крові (15%), загальний аналіз сечі (22%), рівень креатиніну (31%), рівень сечовини в крові (18%), загальний білок (11%), лужна фосфатаза (10%), та печінкові проби (33%).

У групі пацієнтів, у яких виявлені аномалії в результаті загального аналізу крові, спостерігався відзеркалений запальний процес, який корелював із ступенем тяжкості захворювання. У випадку пацієнтів із важкою формою акне запальний процес був виражений надзвичайно інтенсивно в порівнянні з іншими випадками. Під час проведення мікробіологічних та культуральних досліджень у пацієнтів були виявлені такі патогени: золотистий стафілокок, дріжджоподібні гриби, а також кліщ демодекс.

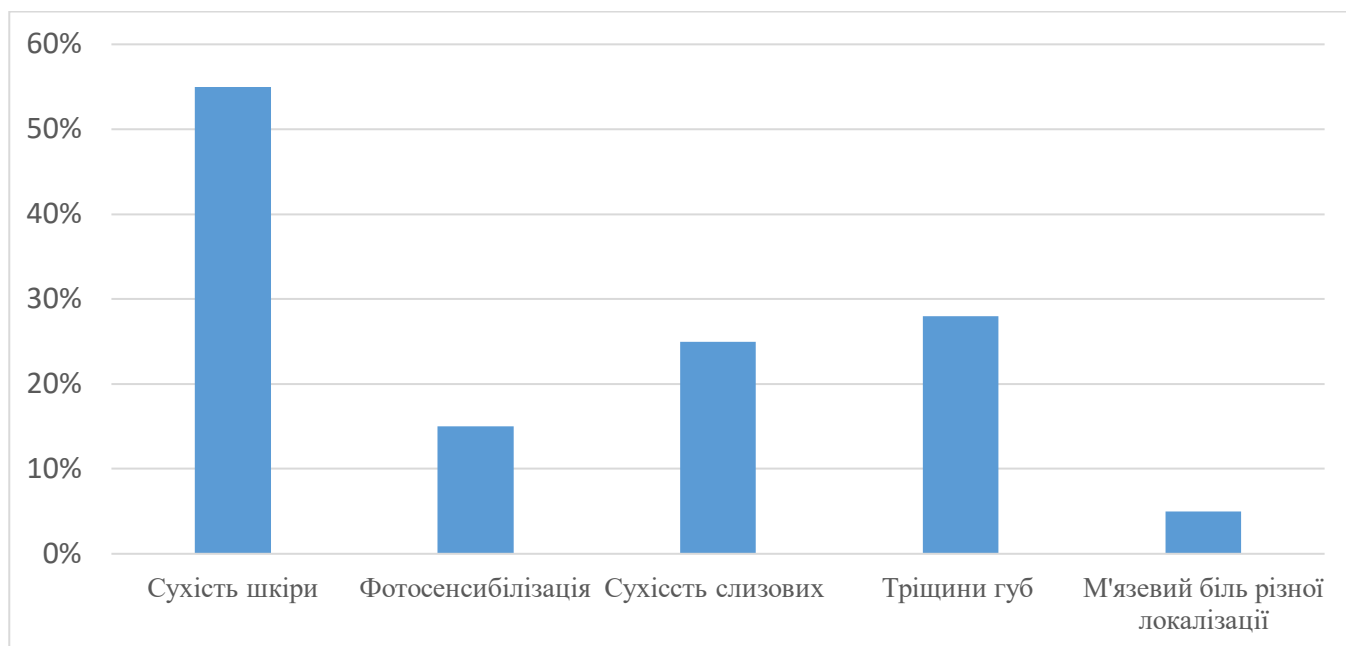
Наша вибірка історій хвороби визначалася призначенням каротиноїдів, тому у всіх розглянутих випадках було призначено Роаккутан та його аналоги. Крім того у рамках системної терапії використовували антибіотики.

Антибіотикотерапія для пацієнтів з акне включала застосування еритроміцину по 100 мг 3-4 рази на добу протягом 11 тижнів. Цей препарат належить до IV доказовості. Однак препарати групи макролідів мають значний перелік побічних ефектів, що вимагає контролю.

При застосуванні Роактану у пацієнтів різних вікових груп спостерігалися спільні побічні ефекти. Вони не вирізнялися віковою чи гендерною прив'язкою. В окремих випадках їх виявлення потребувало детального опитування пацієнта, оскільки такий не часто визначав його, як щось нове на фоні перебігу

захворювання, або пов'язував із зміною харчових звичок, виду діяльності у якій був задіяний, кліматичними явищами тощо.

Узагальнено можна навести одержані дані у формі наведених на рисунку 3.3



**Рисунок 3.3 - Дані історій хвороб пацієнтів, що мали вугровий сип**

Історії хвороб мали дані про призначення препаратів покликаних невілювати побічні ефекти від застосування препаратів ретиноїдів та антибіотиків (при їх призначенні). Однак особливості терапії в досліджених історіях хвороб давали не повну картину при опитуванні, оскільки, у нашому випадку містилися дані пацієнтів, що системно застосовували препарат в умовах стаціонару. Тому для розширення статистичної бази нами було проведено анонімне online опитування на популярних відкритих платформах, та за допомогою Google форм (рис Б.1).

### **3.4 Аналіз наслідків застосування препаратів ізотретионіну**

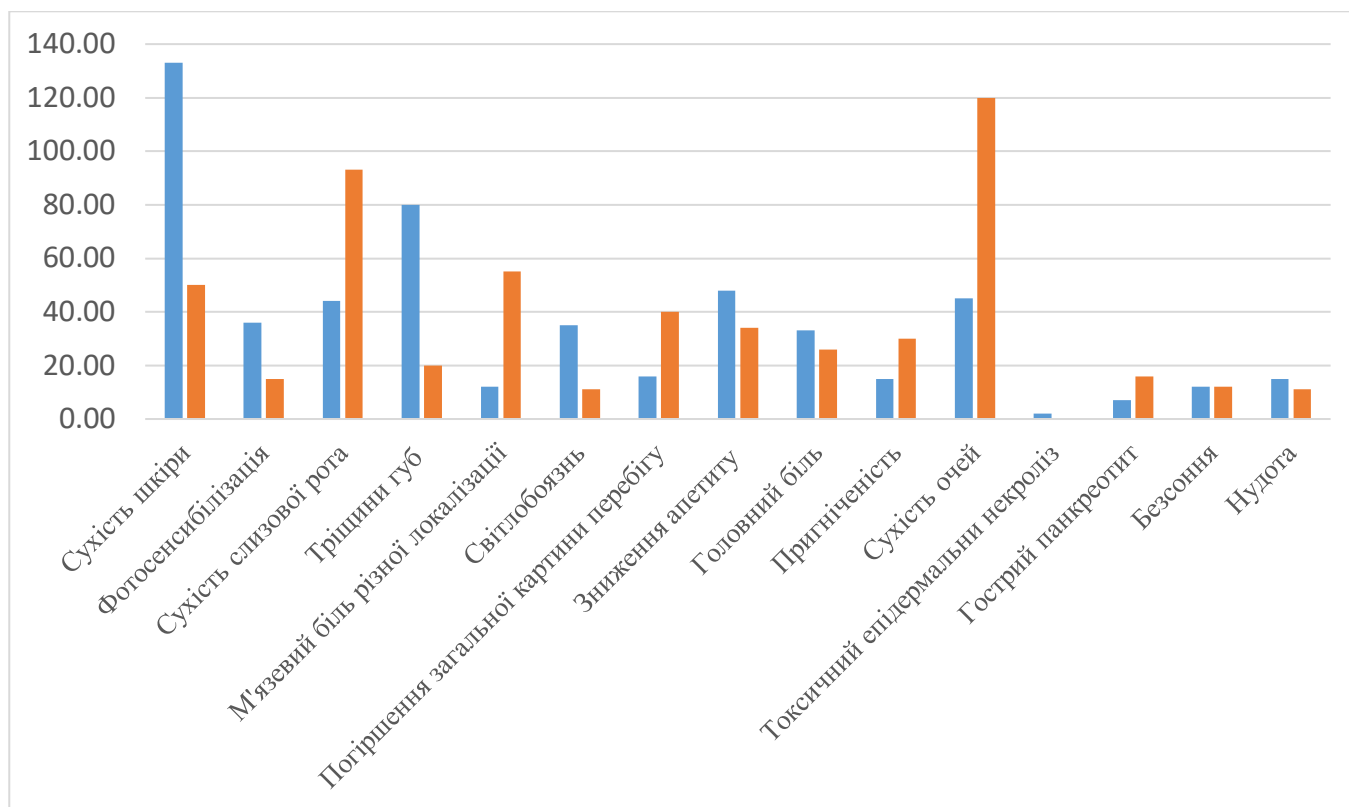
Електронне опитування надавало певної анонімності учасникам. Цей фактор мав як негативний бік, оскільки був приводом для спаму так і позитивний бік – респондент не мав обмежень у коментуванні результатів, хоча і мало місце обмеженість варіантів відповідей.

За результатами дослідження на момент аналізу було одержано 533 відповіді (рис.Б.2) на поставлені запитання. Були одержані дані як подібні до тих, що ми змогли обробити у історіях хвороб, так і такі що у значній мірі відрізнялися.

Необхідно зазначити, що не всі анкети було прийнято як інформативні, що пов'язано з неповнотою – вибірковістю відповідей чи іншими факторами. Однак одержані результати давали можливість оцінити різноманітність наслідкового ефекту від застосування ретиноїді, навіть за вказаних умов.

В результаті анкетування було виявлено, що спектр побічних явищ, від застосування, хоч і з різною частотою (з різними відсотками), був значно більший, ніж у даних рисунка 3.3.

Так анкетування дало можливість виявити такі побічні ефекти та у кількості, як наведено на рисунку 3.4.



**Рисунк 3.4 - Виявлені побічні явища при застосуванні ізотретионіну**

У результаті анкетування було з'ясовано, що пацієнти стикаються не з одним побічним ефектом, а з декількома. Часто ці побічні ефекти є доповненням один іншого або мають подібні характеристики при різних локаціях. Наприклад, у багатьох пацієнтів одночасно спостерігалися сухість шкіри та сухість слизової

рота. Ці дані не знайшли свого повного відображення на рисунку 3-4 оскільки вивести їх в одну систему та зазначити як паралельні графічно складно. Пацієнти виділяли декілька факторів які їх виснажували Більше за інші. Серед факторів які висувалися на перший план більшістю опитаних привилювала сухість шкіри, а другим « за популярністю» можна було вважати тріщини губ. Фактором який був другим за частотою явищ і виділявся як другорядний подразливий пацієнти визначили сухість очей. Як видно обидва фактори і сухість шкіри і сухість очей мають приналежність до одного типу побічного ефекту. Але були пацієнти для яких сухість шкіри чи очей не були першорядними, оскільки вони мали більш серйозні проблеми а саме токсичний епідермальний некроз що спостерігався у двох випадках при анкетуванні. На жаль не було можливості з'ясувати, яким чином було вирішено питання із цим побічним ефектом.

Попередньому розділу ми згадували про наявність літературних даних про особливості перебігу застосування препаратів ретиноїдів у вагітних жінок. Відповідності до літератури було визначено, що існує негативна статистика пов'язана із застосуванням ізотретиноїну вагітними жінками що призводить до втрати плода передчасних пологів, а за умовою виношування плоду діти можуть мати різні патології серед яких нейропатії.

Статистика побічних явищ у вагітних від застосування препаратів ізотретиноїну при монотерапії могла б давати достовірні результати, оскільки не дозволяла б стороннім шкідливим фактором впливати на результативність. Однак при анкетуванні було з'ясовано що пацієнтки які застосовували названий активний фармацевтичний інгредієнт у якості компонента терапевтичного засобу застосовували паралельно і інші препарати, чи є призначення було пов'язане із супутніми патологіями перебігу вагітності. Тим не менше специфіка самого препарату роаккутану дозволяла виділити побічні ефекти які він може спричинити на фоні застосування препаратів інших фармакологічних груп. Спираючись на наявні дані та проаналізувавши дані анкет жінок які були вагітними під час застосування препаратів або спеціалістів які їх спостерігали було одержано результати наведені на рисунку 3.5



**Рисунок 3.5 – Побічні ефекти при застосування ізотретионіну**

Результати наведені на рисунку 3-5 свідчать про те що найбільша кількість побічних явищ що виникали у вагітних - це викидні, однак необхідно розуміти що статистика таких побічних явищ напряду залежить і від строків виношування. Пізні стадії виношування давали ймовірність передчасних пологів без втрати плоду. Серед опитаних було небагато явищ розвитку нейропатії у дітей, що частково збігається із статистикою яку ми отримували при аналізі історії хвороб. Більш низький показник зазначення нейропатії може бути пов'язаний із небажанням самих пацієнтів у анкетуванні вказувати такі результати внаслідок психологічної травми сформованої відповідальністю. на каналі з причин малої кількості чи великої кількості випадків при анкетуванні не входило в завдання нашого дослідження.

Цікаво на нашу думку було з'ясування співвідношення кількості патологій які розвивалися у вагітних з кількістю призначень які були здійснені пацієнтками самостійно без консультації з лікарем. Дані анкетування продемонстрували доволі високу статистику самопризначень таких препаратів у пацієнтах що в результаті мали проблеми із виношуванням плоду. Кількість пацієнтів що назвали призначення препарату самостійним рішенням при подальшій появі патологій наведено у таблиці 3.4

Таблиця 3.4

**Порівняння кількості патологій у вагітних жінок при самостійному та контрольованому застосуванні препаратів ізотретионіну**

<b>Призначення:</b>	<b>Самостійно</b>	<b>Лікарем</b>
<b>Передчасні пологи</b>	40%	29%
<b>Викідні</b>	30%	11%
<b>Нейропатії дітей</b>	2%	20%
<b>Інші</b>	28%	40%

Як видно із таблиці 3.4 кількість перчасних пологів При контрольованому призначенні препаратів як і кількість викидів значно менша. Однак необхідно зазначити що доволі висока статистика існує при розгляді такої патології як нейропатії дітей народжених матерями що приймали препарат роаккутан або подібні йому. Така статистика нібито свідчить на користь самопризначення, однак необхідно зважати на те що у опитуванні брали участь виключно пацієнти що зголосилися самостійно проходити таке дослідження А у випадку з історіями хвороби які ми досліджували було розглянуто результати постфактум. Що свідчить про високу достовірність результатів одержаних При дослідженні історії хвороб та частково нівелює інформативність від опитування проведеного онлайн.

Виявлення суттєвих відхилень у стані здоров'я своєму та новонароджених дітей у матерів, які приймали даний препарат демонструє необхідність у розробці альтернативних методів для менеджменту ризиків. В нашому випадку альтернативою, може бути комплексний підхід із застосуванням препаратів як зовнішнього так і внутрішнього використання. Наприклад бензоїл пероксиду у формі лосьйоні, кремів чи гелів для місцевого застосування. Його концентраціях у межах 2,5–10% спричиняє протизапальний, ранозагоювальний та актерицидний ефекти.

Відомо, що третиноїн, адапален – ретиноїди, що загалом переносився краще, ніж усі інші ретиноїди. Третиноїн доступний у формах із новими системами доставки, що покращує переносимість. Наприклад, Retin-A Micro - 0,1% гель, містить третиноїн, у зв'язаній формі, що дозволяє повільно вивільнятися у фолікулі та на поверхні шкіри, що, у свою чергу, ефективно зменшує подразнення.



Місцеві антибіотики, такі як еритроміцин і кліндаміцин, є ефективними у лікуванні акне і доступні в різних лікарських формах і упаковках. Кліндаміцин і еритроміцин показують ефективність при запальних акне в місцевій формі в комбінації 1–4% з додаванням цинку або без нього. Але варто пам'ятати, для цієї групи також існує чимало побічних ефектів.

### **Висновок до розділу 3**

Таким чином було у результаті проведених досліджень було з'ясовано що вугровий сип є розповсюдженою проблемою, яка може охоплювати різні вікові групи, а застосування за таких обставин Роаккутану може спричиняти чимало побічних ефектів.

Дослідження історій хвороб та проведення анонімних опитувань виявили, що застосування препаратів ізотретиноїн, може призводити до викиднів, мертво народження у вагітних та аутизм і нейропатії різного типу у немовлят, що були на грудному вигодовуванні при застосуванні препарату, що розглядається.

Для належного запобігання ризикам розвитку названих патологій доречно використовувати засоби місцевого застосування з модифікованим або пролангованим вивільненням, до складу яких можуть входити, бензоїл пероксид, ретиноїди – третиноїн і адапален та препарати антибіотиків – кліндаміцину та еритроміцину.

## ВИСНОВКИ

- Було з'ясовано, що вугровий сип є розповсюдженою проблемою, яка може охоплювати різні вікові групи, а застосування за таких обставин Роаккутану може спричиняти чимало побічних ефектів.
- Дослідження історій хвороб та проведення анонімних опитувань виявили, що застосування препаратів ізотретиноїн, може призводити значної кількості побічних ефектів при недотриманні рекомендацій лікарів, а у випадку застосування вагітними до викиднів, передчасних пологів і нейропатій різного типу у народжених дітей.
- Для належного запобігання ризикам розвитку названих патологій доречно використовувати засоби місцевого застосування з модифікованим або пролонгованим вивільненням, до складу яких можуть входити альтернативні препарати ретиноїдів – третиноїн і адапален та препарати антибіотиків – еритроміцин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Лінда К. Оге. Діагностика та лікування акне вульгарного [Електронний ресурс] / Лінда К. Оге, Алан Бруссард, Мерілін Д. Маршал – Доступно за посиланням: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613566/>
2. Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – с. 75-76.
3. «АКНЕ» Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний Експертний Центр МОЗ УКРАЇНИ.- 2017, - 100 с.
4. Якість життя та депресія серед молодих пацієнтів, які стикаються із вугровою хворобою [Електронний ресурс] / Мухаммад Зішан Харун, Афтаб Алам, Іхсан Улла та ін. – Доступно за посиланням: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535523/>
5. Akpınar Kara, Y., & Ozdemir, D. (2019). Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(8), 2109– 2113. <https://doi.org/10.1111/jocd.13255>
6. Baldwin, H., & Tan, J. (2020). Effects of diet on acne and its response to treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00542-y>
7. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016 Mar-Apr;29(2):254-62. doi: 10.3122/jabfm.2016.02.150165. PMID: 26957383.
8. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2123-30. PMID: 15152959.
9. Hakan Erenel, Aysegul Ozel, Funda Oztunc, Osman Kizilkilic, Nil Comunoglu, Seyfettin Uludag & Riza Madazli (2018) Antenatal Diagnosis of Fetal Retinoid Syndrome at 20 Weeks of Gestation: A Case Report, *Fetal and Pediatric Pathology*, 37:4, 282-286, DOI: [10.1080/15513815.2018.1472354](https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1472354)

10. Ly S, Kamal K, Manjaly P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Treatment of Acne Vulgaris During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Jan;13(1):115-130. doi: 10.1007/s13555-022-00854-3. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36447117; PMCID: PMC9823189.
11. Marron, S. E., Chernyshov, P. V., & Tomas-Aragones, L. (2019). Quality-of-Life research in acne vulgaris: Current status and future directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(4), 527– 538. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00438-6>
12. Rohan Jahagirdar. Акне звичайне: Психосоціальний вплив на підлітків [Електронний ресурс] / Рохан Жагірдар – Доступно за посиланням: <https://msujournal.com/index.php/journal/article/view/3333>
13. Samuels, D. V., Rosenthal, R., Lin, R., Chaudhari, S., & Natsuaki, M. N. (2021). Акне звичайне та ризик розвитку депресії та тривоги: метааналітичний огляд. *Журнал Американської Академії Дерматології*, 83(2), 532–541. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.041>
14. The influence of exposome on acne [Електронний ресурс] / В. Dréno, V. Bettoli, E. Araviiskaia та ін.] – Режим доступу до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377341/>
15. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne / Brigitte D. *American journal of clinical dermatology*. 2020. №21. P.18-24 5. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis [Електронний ресурс] / R. W. Clayton, K. Göbel, C. M. Niessen та ін.] – Режим доступу до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056753/>
16. Xu, S., Zhu, Y., Hu, H., Liu, X., Li, L., Yang, B., Wu, W., Liang, Z., & Deng, D. (2021). The analysis of acne increasing suicide risk. *Medicine*, 100(24), Стаття e26035. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026035>

## ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. О.О.Богомольця

Кафедра дерматології та венерології  
(завідуючий кафедрою професор Степаненко В.І.)

Викладач групи Іванов Сергій Володимирович

### І С Т О Р І Я Х В О Р О Б И

хворі

27 років

Діагноз: Основний: Піодермія. Вугрова хвороба.

Ускладнення: відсутні.

Супровідні захворювання: відсутні

Куратор:

<https://www.docsity.com/>

Рисунок А.1 – Відкрита історія хвороби пацієнтки з України



## Medical History Form

12/9/2018

Full Name	Phone Number	What is your Gender?
John J. Martinez	123-456-7890	Male

Check the conditions that apply to you or to any members of your immediate relatives:

Asthma Cancer Cardiac disease

Check the symptoms that you're currently experiencing:

Cardiovascular Hematological Lymphatic Neurological Psychiatric

Are you currently taking any medication?

No

Do you have any medication allergies?

Not Sure

Do you use or do you have history of using tobacco?

Yes

Do you use or do you have history of using illegal drugs?

No

How often do you consume alcohol?

Occasionally

Рисунок А.2 – Зразок історії хвороби пацієнта зі Сполучених Штатів Америки

### المحاضرة الأولى (1)

## قدمة

- عادة ما يحتاج الطلاب الدارسين في مجالات عمل تتعلق بالمجال الطبي التعرف على المصطلحات الطبية الموحدة بين جميع الدول والتي قد يتم تداولها بشكل مستمر في قطاع الرعاية الصحية.
- كما يحتاج التعرف على لمحة عامة عن الرعاية الصحية والتشريح وعلم وظائف الأعضاء من نظام الجسم.
- تعلم المصطلحات الطبية الأساسية والمفردات الأساسية لكل نظام الجسم يعني أن الشخص أصبح قادر على تحليل النصوص الطبية أي أنه قد تم التعرف على تقنية تحليل النصوص الطبية.
- وفقاً للسجلات الطبية وما يتم عرضه من المصطلحات المختلفة سوف يتم فرض التمارين المحفزة والشاملة والتي تتطلب تحليل هياكل المصطلحات المختلفة حتى يتم التعرف عليها بسهولة.

## تعريف المصطلح

### المصطلح:

هو اللفظ أو العبارة أو الرمز الذي يعني مفهوماً، مجرداً أو محسوساً، داخل مجال من مجالات المعرفة.

## تعريف المصطلح في العلوم الصحية

### المصطلح في العلوم الصحية:

هو اللفظ أو العبارة أو الرمز الذي يعني مفهوماً، مجرداً أو محسوساً، داخل مجال العلوم الصحية.

Рисунок А.3 – Зразок історії хвороби

## Акне та Роаккутан Ваш досвід

Дана форма покликана з'ясувати споживацький відгук на застосування препарату Роаккутан чи його аналогів. Дані, що будуть отримані використовуватимуться для виявлення особливостей менеджменту ризиків застосування Роаккутану при лікуванні вугрового висипу

...

Ваша стать \*

- Чоловік
- Жінка
- Трансгендерна особистість
- Інше...

Ваш вік \*

- до 20 років
- 20 - 35 років
- понад 35 років
- не хочу відповідати

Чи мали ви вугревий висип \*

- Так
- Маю зараз

**Рисунок Б.1 – Зразок питань анкети**

533 відговіді

 Зв'язати з Таблицями


Приймати відговіді 

Рисунок **Б.2** – **Кількість** відговідей **29.12.2023**

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

# СЕРТИФІКАТ № 2023-1101- 5508998-100138

ЦИМ ПОСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

## БИХОВЕЦЬ А.С.

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ, ПРИСВЯЧЕНІЙ 25-РІЧЧЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА:  
СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

Формаучасті: слухач

ТРИВАЛІСТЮ 15 ГОДИН (0.5 КРЕДИТА ЄКТС)

ГОЛОВА ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМІТЕТУ,  
РЕКТОР НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ,  
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР



ЮРІЙ КУЧИН

ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ: АНАЛІТИЧНО-КОНТРОЛЬНА ФАРМАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

19-20 грудня 2023 року

### ТА РИЗИКИ ДЛЯ ВАГІТНИХ

<sup>1</sup>Биховець А.С., <sup>1</sup>Половинка В.О., <sup>2</sup>Шумейко М.В., <sup>3</sup>Малигін О.П.

<sup>1</sup>Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

<sup>2</sup>Кафедра аптечної та промислової технології ліків

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Кафедра політичної психології та міжнародних відносин факультету психології

Український державний університет імені М.П. Драгоманова

**Вступ.** Вагітність - це період, коли жіночий організм дуже вразливий до впливу різноманітних факторів. Як результат можливий розвиток захворювань або загострення вже існуючих патологій. До одного з таких проблемних явищ можна віднести акне. Гормональні та фізіологічні зміни під час вагітності сприяють патогенезу акне на всіх фазах вагітності. Бажання жінки повернути свою природну красу спричиняє необхідність застосування різноманітних лікарських засобів, деякі з яких можуть нести загрозу самій жінці та її плоду.

**Метою дослідження** було виявлення шкоди, що може бути завдана здоров'ю жінки та плода чи немовляти при застосуванні ретіноїдів.

**Методи дослідження** містили загально-наукове узагальнення, аналіз та порівняння інформації з джерел, які були присвячені означеній проблемі.

**Результати** проведеного дослідження переконливо свідчать про виняткову небезпеку самопризначення та застосування будь-яких препаратів без консультації лікарем, що веде вагітність, сімейним лікарем та педіатром.

Літературні джерела свідчать, що існують різні моделі лікування акне, які частково можуть бути застосовані у терапії для вагітних жінок. Однак варто враховувати, що не всі засоби, які підходять для лікування дорослої жінки, що не виношує дитину або не вигодує її можуть підійти для вагітних



## SUMMARY

**Bykhovets Anna**

**RISK MANAGEMENT OF ROACCUTANE IN THE TREATMENT OF ACNE**

**Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy**

**Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav**

**Keywords:** acne, skin, Roaccutane

**Introduction.** Diseases of the skin and its appendages should be considered not only as a pathology of a separate organ. One of the main tasks of the skin is to protect organs and all body systems. Such diseases should be considered as general disorders of the whole body, arising as a result of systemic problems in the functioning of internal organs and the immune system. Pathological changes in the skin significantly affect a person's quality of life, social adaptation, self-esteem and self-confidence. Skin diseases can manifest for a long time in a manifest or subclinical form, or be temporary manifestations of the intoxication process, which disappear on their own within two weeks.

**Materials and methods.** The research materials were medical histories of patients in Ukraine and anonymized medical histories of patients from different countries, which were available in electronic format at the time of our research. Retrospective medical histories of patients who used drugs for the treatment of acne were also studied.

**Results.** The prescription of drugs with active pharmaceutical ingredients (APIs) or biologically active substances (BAS) should be carried out taking into account not only the disease itself and its causes, but also taking into account immediate and delayed consequences.

It has been found that acne is a common problem that can affect different age groups and the use of Roaccutane in such circumstances can cause many side effects.

Research of disease histories and conducting anonymous surveys revealed that the use of isotretinoin drugs can lead to a significant number of side effects in case of non-compliance with the recommendations of doctors, and in the case of use by pregnant women, it can lead to miscarriages, premature births and various types of neuropathies in newborns.

**Conclusions.** To properly prevent the risks of development of the mentioned pathologies, it is appropriate to use topical agents with modified or prolonged release, which may include alternative retinoid drugs - tretinoin and adapalene and antibiotic drugs - erythromycin.