



ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ ІЗ АКНЕ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СИСТЕМНИХ РЕТИНОЇДІВ

Настюха Ю.С. ORCID: 0000-0001-5281-7168

Зіменковський А.Б. ORCID: 0000-0002-4709-226X

Клапко Д.О. ORCID: 0009-0003-1868-9504

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації

Ключові слова: системні ретиноїди, акне, фармацевтична опіка

Для цитування: Настюха Ю.С., Зіменковський А.Б., Клапко Д.О. Фармацевтична опіка пацієнтів із акне при застосуванні системних ретиноїдів. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 79-96.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.079>

Для кореспонденції: Настюха Юлія Сергіївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, e-mail: y.nastyukha@gmail.com

Стаття надійшла: 1.10.2023 **Прийнята до друку:** 2.12.2023

PHARMACEUTICAL CARE OF ACNE PATIENTS USING SYSTEMIC RETINOIDS

Yuliya Nastyukha ORCID: 0000-0001-5281-7168

Andriy Zimenkovsky ORCID: 0000-0002-9649-293X

Diana Klapko ORCID: 0009-0003-1868-9504

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Healthcare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy

Keywords: systemic retinoids, acne, pharmaceutical care

For citation: Nastyukha Y., Zimenkovsky A., Klapko D. Pharmaceutical care of acne patients using systemic retinoids. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(3-4):79-96. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.079>

For correspondence: Yuliya Nastyukha, PhD, Associate Professor of the Department of Healthcare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: y.nastyukha@gmail.com

Received: October 1, 2023 **Accepted:** December 2, 2023

Реферат

Мета. Вивчення питання фармацевтичної опіки пацієнтів із акне при застосуванні системних ретиноїдів.

Матеріал і методи. Використано методи: системного підходу, бібліографічний, анкетного опитування, статистичний, фармакоекономічної оцінки. Об'єкти дослідження: релевантні інформаційні потоки; чинні стандарти фармакотерапії, інструкції для медичного застосування ізотретиноїну Державного реєстру лікарських засобів України (n=4), 14-й випуск Державного формуляру лікарських засобів; анкети пацієнтів із акне, які застосовують системні ретиноїди (n=53); цінові пропозиції аптек для лікарських засобів ізотретиноїну та лабораторій для дослідження печінкових проб і визначення рівня ліпідів. Предмет дослідження: належна фармацевтична опіка пацієнтів із акне при застосуванні системних ретиноїдів.

Результати й обговорення. Результати анкетного опитування засвідчили, що, незважаючи на високу обізнаність, практика дотримання пацієнтами рекомендацій, пов'язаних із застосуванням ізотрети-

Abstract

Aim. The research aims to study of the issue of pharmaceutical care of acne patients when using systemic retinoids.

Materials and Methods. The following methods were used: systematic approach, bibliographic, questionnaire survey, statistical, pharmacoeconomic assessment. The objects of the study: relevant information sources; current standards of pharmacotherapy, instructions for medical use of isotretinoin of the State Register of Medicines of Ukraine (n=4), 14th edition of the State Drug Formulary; questionnaires of acne patients who use systemic retinoids (n=53); pharmacy quotes for isotretinoin drugs and laboratory quotes for liver biopsy and lipid testing. The subject of the study: appropriate pharmaceutical care of acne patients when using systemic retinoids.

Results and Discussion. The results of the questionnaire showed that, despite high awareness, the practice of patients' compliance with the recommendations regarding the use of isotretinoin needs to be optimized, in particular by means of pharmaceutical care, which was provided in only 30.2% (95CI: 18.3-44.3%) cases according to the

ноїну, потребує оптимізації, зокрема шляхом фармацевтичної опіки, яку, за оцінками пацієнтів, було надано лише у 30,2% (95ДІ: 18,3-44,3%) випадків. У результаті аналізу чинних нормативно-правових документів визначено 6 основних керунків, що включають 10 ключових меседжів фармацевтичної опіки. Із огляду на вкрай низький рівень належного виконання Програми запобігання вагітності при застосуванні системних ретиноїдів (3,7%; 95ДІ: 0,1-19,0%) та серйозність наслідків нехтування рекомендаціями (тератогенна дія), фармацевтична опіка, на нашу думку, повинна включати питання ефективної контрацепції та проведення тестів на вагітність шляхом не лише інформування, а й пошуку та задіяння інших стратегій підвищення дотримання рекомендацій пацієнтками. Вважаємо, що обговорення із пацієнтом витрат на фармакотерапію системними ретиноїдами (за результатами нашого дослідження - від \$ 17919,20 до \$ 25307,50), окрім вартості ізотретиноїну (від \$ 15417,20 до \$ 21550,00), повинно включати витрати на проведення лабораторного контролю печінкових проб (від \$ 1530,00 до \$ 2340,00), ліпідограми (від \$ 972,00 до \$ 1417,50) та задоволення низки інших індивідуальних потреб пацієнта.

Висновки. Вивчення питання фармацевтичної опіки при застосуванні системних ретиноїдів дозволило визначити основні керунки (n=6) та ключові меседжі (n=10), на які можуть орієнтуватися фармацевти під час професійної комунікації з пацієнтами із акне, що дає змогу підвищити ефективність та безпеку фармакотерапії.

Вступ

Акне - запальне захворювання шкіри, що виникає приблизно у 9% населення світу (у 85% осіб віком 12-24 роки та 50% людей у віці 20-29 років) [10, 12]. Захворювання може спричинити постійні фізичні рубці, негативно впливати на самооцінку пацієнтів, підвищувати рівень тривоги, провокувати депресію та суїцидальні думки [10, 12, 16]. Якість життя (ЯЖ) пацієнтів із акне може бути значно зниженою [5, 8, 10, 12, 19]. Вплив акне, в цьому аспекті, особливо при важкому перебігу, можна порівнювати із такими захворюваннями як бронхіальна астма, епілепсія, цукровий діабет, біль у спині та артрит [5, 8, 18].

Надання адекватної медичної допомоги дозволяє зменшити клінічні ознаки акне та підвищити ЯЖ пацієнтів [8], проте потребує значних фінансових витрат [12]. Зокрема, в Німеччині вартість лікування акне щорічно

перевищує 400 мільйонів євро [12, 21]. До ефективних методів лікування належить застосування системних ретиноїдів [1, 10, 16, 24, 25, 29], яке, однак, пов'язане із ймовірністю прояву низки побічних реакцій (ПР) та потребує дотримання Програм управління ризиками [1, 4, 15, 24, 25, 29]. Зокрема, попередження тератогенної дії системних ретиноїдів, при застосуванні пацієнтками фертильного віку, вимагає забезпечення ефективної контрацепції та проведення тестів на вагітність [4, 24, 25]. Реалізація зазначених програм у США (iPLEDGE Risk Evaluation & Mitigation Strategy, iPLEDGE REMS) та країнах Європи (Pregnancy Prevention Program, PPP) продемонструвала позитивні результати [11, 13, 22]. У США після впровадження Програми iPLEDGE суттєво зросла кількість пацієнток, які, одночасно із пероральним ізотретиноїном, застосовують контрацептивні

Conclusions. Studying the issue of pharmaceutical care when using systemic retinoids allowed to determine the main guidelines (n=6) and key messages (n=10) that pharmacists can focus on during professional communication with acne patients, which makes it possible to increase the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

перевищує 400 мільйонів євро [12, 21]. До ефективних методів лікування належить застосування системних ретиноїдів [1, 10, 16, 24, 25, 29], яке, однак, пов'язане із ймовірністю прояву низки побічних реакцій (ПР) та потребує дотримання Програм управління ризиками [1, 4, 15, 24, 25, 29]. Зокрема, попередження тератогенної дії системних ретиноїдів, при застосуванні пацієнтками фертильного віку, вимагає забезпечення ефективної контрацепції та проведення тестів на вагітність [4, 24, 25]. Реалізація зазначених програм у США (iPLEDGE Risk Evaluation & Mitigation Strategy, iPLEDGE REMS) та країнах Європи (Pregnancy Prevention Program, PPP) продемонструвала позитивні результати [11, 13, 22]. У США після впровадження Програми iPLEDGE суттєво зросла кількість пацієнток, які, одночасно із пероральним ізотретиноїном, застосовують контрацептивні

засоби. Згодом результати досліджень засвідчили зниження кількості вагітностей, абортів і вроджених вад, оскільки Програма покращила доступність до ефективних довготермінових та екстрених засобів контрацепції [22]. Проте, незважаючи на участь у Програмі, щороку близько 150 жінок, які приймають ізотретиноїн, вагітніють [16, 22]. Все ще не вирішена ця проблема в країнах Європи. Попри впровадження РРР, деякі пацієнтки вагітніють у період перших 30 днів після припинення приймання ізотретиноїну. Однак, відомо, що при впровадженні більш суворих вимог страх перед тератогенними ризиками у пацієнток зростає більше, ніж фактичне уникнення впливу ізотретиноїну на вагітність. Водночас, за даними FDA, через недотримання вимог Програми, 40% рецептів на ізотретиноїн відхиляються фармацевтами, що призводить до переривання або припинення фармакотерапії (ФТ). Визначення дієвих заходів для покращення ситуації потребує дослідження [22].

Загалом, серйозні ПР на ізотретиноїн, що вимагають припинення його застосування, згідно з даними систематичного огляду, виникають у 3,2% випадків, проте інші маніфестують доволі часто [29]. Доведено ймовірність статистично значимих, асоційованих із застосуванням ізотретиноїну, змін середніх значень низки лабораторних тестів [17], серед яких рівень ліпідів (15-25%) та печінкові проби (15%) [15], що потребують лабораторного контролю [17]. Найбільш часто повідомлюваною ПР ізотретиноїну є сухість губ, що спостерігається майже у всіх пацієнтів (90-100%) [15, 16, 22], дуже часто виникає сухість шкіри (72-95%) [22]. Можливим проявом ПР на лікарські засоби (ЛЗ) є сухість очей та блефарокон'юнктивіт (14-40%) [15, 16]. Описані ПР добре переносяться та з ними легко впоратися [22]. Проте, підготувати пацієнта до їх появи потрібно ще до початку лікування, запропонувавши відповідний догляд за шкірою чи слизовими оболонками [30].

Слід зазначити, що діяльність описаних програм управління ризиками та мене-

джмент ПР на ізотретиноїн передбачають залучення фармацевтів [11, 13, 22]. Окрім цього, у США, Канаді та Великій Британії щонайменше протягом 10 років успішно застосовується модель менеджменту лікування акне фармацевтами за стандартизованим протоколом із застосуванням, зокрема, й рецептурних ліків [2]. Втім, результати проведеного систематичного огляду загалом демонструють низький рівень оцінки відповідності застосування ЛЗ визначеним вимогам та консультування пацієнтів при відпуску ліків внаслідок недостатньої обізнаності фармацевтів із потенційними ризиками перорального застосування ізотретиноїну [22].

В Україні затверджено Протокол фармацевта для "Профілактики і симптоматичного лікування вугрів", проте до нього включено лише ретиноїди для місцевого застосування [20]. Проведені в нашій країні дослідження фармацевтичної опіки (ФО) пацієнтів із акне теж переважно стосуються симптоматичного лікування та засвідчують невисокий рівень її надання [27, 28]. Відповідно до результатів опитування, проведеного серед фармацевтів, про ризики ПР на противугрові ЛЗ повідомляють пацієнтів 40% фахівців [28]. Згідно з даними проведеного опитування серед дівчат-підлітків та жінок рекомендації із застосування противугрових засобів від працівників аптек отримували лише 50% - кожна друга [27].

Тож, метою нашого дослідження стало вивчення питання ФО пацієнтів із акне при застосуванні системних ретиноїдів.

Матеріал і методи

Використано методи: системного підходу, бібліографічний, анкетного опитування, статистичний, фармакоекономічної оцінки.

Об'єкти дослідження: релевантні інформаційні потоки; чинні стандарти ФТ - клінічна настанова, заснована на доказах, щодо лікування акне [1], інструкції для медичного застосування (ІМЗ) ізотретиноїну Державного реєстру ЛЗ України (n=4) (станом на квітень 2023 року) [25], 14-й випуск Державного

формуляру ЛЗ [24]; анкети пацієнтів із акне, які застосовують системні ретиноїди (n=53); цінові пропозиції аптек для ЛЗ ізотретиноїну [26] та лабораторій для дослідження печінкових проб і визначення рівня ліпідів (Рис. 1). Предмет дослідження: належна ФО пацієнтів із акне при застосуванні системних ретиноїдів.

Анонімне анкетне онлайн опитування проведено у період із 22 березня до 23 червня 2023 року серед пацієнтів із акне за єдиним протоколом із застосуванням Google форми. Критерієм включення анкет у дослідження було застосування дорослими пацієнтами (≥ 18 років) ЛЗ ізотретиноїну групи системних ретиноїдів. Результати опитування наведені у вигляді відсотків та 95% довірчого інтервалу (ДІ), розрахованого згідно з методом Клоппера-Пірсона (exact) у програмі SPSS Trial.

Розрахунки вартості ФТ ізотретиноїном здійснювалися з огляду на рекомендації чинної клінічної настанови, заснованої на доказах, щодо лікування акне - у дозуванні 0,5-2,0 мг/кг/добу протягом 5 місяців/20-тижневого курсу [1] та доступність пероральних форм ЛЗ для відпуску з аптек - Акнетін 8 та 16 мг № 30 (станом на квітень 2023 року) [26]. Зважаючи на представлене на фармацевтичному ринку дозування ЛЗ, розрахунки здійснювалися для пацієнта вагою 70 кг, якому призначено ізотретиноїн у мінімальному дозуванні 0,57 мг/кг/добу, тобто 2 капс. 16 мг + 1 капс. 8 мг. Пропозиції цін ЛЗ ізотретиноїну

у гривнях (₴) для м. Львова отримано із сайту Tabletki.ua (станом на 17 квітня 2023 року) [26]. Відібрано найменш та найбільш витратні пропозиції Акнетіну 8 мг № 30 та Акнетіну 16 мг № 30 з усіх запропонованих. Вартість проведення лабораторного моніторингу розраховувалася відповідно до цінових пропозицій офіційних сайтів 4 мереж лабораторій (Ескулаб, Медіс, Сінево, Унілаб), що надають послуги у м. Львові. З усіх запропонованих було відібрано найменш та найбільш витратні пропозиції дослідження печінкових проб та ліпідограми (станом на 17 квітня 2023 року).

Результати

Здійснення аналізу рекомендацій чинної клінічної настанови, заснованої на доказах, щодо лікування акне [1], ІМЗ ізотретиноїну (n=4), як єдиного представника системних ретиноїдів Державного реєстру ЛЗ України [25], Державного формуляру ЛЗ [24] та низки інших ресурсів, дозволило визначити 6 основних керунків та ключові меседжі ФО пацієнтів (Табл. 1).

Із метою вивчення обізнаності пацієнтів із цими меседжами та визначення ступеню дотримання ними рекомендацій проведено анкетне опитування. Відповідно до отриманих результатів застосування ізотретиноїну тривало від 1 тижня до 26 місяців. У 84,9% випадків призначення системних ретиноїдів було здійснено у приватних закладах охорони

I етап	Визначення основних керунків та формулювання ключових меседжів ФО пацієнтів при застосуванні системних ретиноїдів				
	Клінічна настанова, заснована на доказах, щодо лікування акне [1]	ІМЗ ізотретиноїну (n=4), як єдиного представника системних ретиноїдів Державного реєстру ЛЗ України [25]	Державний формуляр ЛЗ [24]	Інші ресурси [9, 10, 12, 29]	Керунки (n=6) та ключові меседжі ФО пацієнтів (n=10)
II етап	Вивчення актуальності визначених керунків ФО шляхом анкетного опитування пацієнтів із акне				
	Анонімне анкетне онлайн опитування із застосуванням Google форми (паспортна частина + 16 запитань) Термін проведення: 22 березня – 23 червня 2023		Респонденти - дорослі пацієнти (≥ 18 років), які застосовують(вали) ЛЗ ізотретиноїну (n=53)		
III етап	Проведення фармакоекономічної оцінки ФТ системними ретиноїдами				
	Пропозиції аптек м. Львова [26]: Акнетін 8 мг № 30; Акнетін 16 мг № 30		Пацієнт вагою 70 кг, який застосовує ізотретиноїн у мінімальному дозуванні 0,57 мг/кг/добу, тобто 2 капс. 16 мг + 1 капс. 8 мг		
	Пропозиції лабораторій м. Львова (Ескулаб, Медіс, Сінево, Унілаб): печінкові проби, рівень ліпідів				
IV етап	Здійснення аналізу отриманих результатів, формулювання висновків				

Рис. 1

Структура реалізованого нами дослідження

Таблиця 1

Основні керунки та ключові меседжі ФО пацієнтів при застосуванні системних ретиноїдів

№ з/п	Меседжі ФО
I Доцільність застосування	
1.	Пероральне застосування системного ретиноїду ізотретиноїну, з огляду на високу ефективність, рекомендоване для лікування вузлових акне важкого ступеня (наполегливість рекомендацій - А, рівень доказовості - І) [1, 10, 24, 25, 29] Як консенсусне рішення застосування системних ретиноїдів вважається також доцільним при меншому ступені важкості акне, що резистентне до лікування, або при акне, що створює фізичні або «психологічні» рубці [1, 24, 25]
II Лабораторний моніторинг	
2.	Лабораторний контроль рівня ферментів печінки та ліпідів повинен здійснюватися до початку ФТ, через 1 місяць після початку ФТ та надалі кожні 3 місяці [1, 24, 25]
III Програма запобігання вагітності	
3.	Забезпечення ефективної контрацепції безперервно протягом 1 місяця до початку ФТ, під час усього періоду ФТ та протягом 1 місяця після закінчення ФТ [24, 25] Застосування щонайменше одного високоефективного методу контрацепції, що не залежить від користувача, або одночасно 2-х взаємодоповнюючих методів контрацепції, що залежать від користувача [25]
4.	Проведення тесту на вагітність до ФТ, під час ФТ (найкраще щомісяця) та через 1 місяць після завершення ФТ [24, 25]
IV Застереження	
5.	Уникати донорства крові протягом ФТ та 1 місяця після її припинення [24, 25]
6.	Утриматися від вживання алкоголю [9]
7.	Уникати надмірного впливу сонячних або УФ-променів [24, 25]
V Усунення / полегшення проявів ПР	
8.	Для попередження проявів фотосенсибілізації рекомендовано використовувати захисні засоби зі світлофільтром щонайменше І5 [25]
9.	Для зменшення сухості шкіри та губ рекомендовано використовувати зволожуючі мазі, креми для тіла, бальзам для губ [25]
10.	При сухості слизової оболонки ока рекомендовано використовувати аплікації зволожуючої очної мазі або штучні слюзи [25] При непереносимості контактних лінз під час ФТ рекомендовано користуватися окулярами [25]
VI Варгість ФТ	

здоров'я (ОЗ), у 11,3% - у державно-комунальних, ще 3,8% пацієнтів почали приймати ЛЗ після он-лайн консультації. Вік респондентів становив 18-36 років. Кількість опитаних жінок (94,3%) значно переважала чоловіків (5,7%). Мешканці Західного регіону України (Волинська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька області) склали 56,6%, серед них значна частка із Львівської області - 43,4%. Решта респондентів у період ФТ перебували у Північному (Житомирська, Київська, Сумська області) - 13,2%, Східному (Донецька, Харківська області) - 9,4%, Центральному (Дніпропетровська область) - 5,7%, Південному регіоні (Миколаївська, Одеська області) - 5,7% або за межами України - 9,4%.

Згідно з отриманими в опитуванні відповідями інформування 30,2% (95ДІ: 18,3-44,3%) пацієнтів про ризики застосування системних ретиноїдів та вимоги до моніторингу ФТ здійснювалося лікарями та фарма-

цевтами. У 58,5% випадків пацієнти стверджували, що їх інформував лікар, однак фармацевт цього не робив. Ще 11,3% пацієнтів повідомили, що від лікаря та фармацевта не отримували такої інформації.

Обізнаність пацієнтів із ймовірністю прояву статистично значимих, асоційованих із застосуванням ізотретиноїну, змін середніх значень печінкових проб та рівня ліпідів виявилася достатньо високою (94,3%; 95ДІ: 84,3-98,8%). Проте, результати опитування засвідчили нижчий, у порівнянні з обізнаністю, рівень дотримання рекомендацій з проведення лабораторного моніторингу функцій печінки та ліпідів. За оцінками респондентів він становив 90,5%. Втім, результати порівняння частоти проведення лабораторного контролю та тривалості ФТ системними ретиноїдами засвідчили відповідність стандартам, представленим у клінічній настанові та ІМЗ ізотретиноїну (до початку ФТ, через 1 місяць після початку ФТ та надалі кожні 3 мі-

Таблиця 2

Проведення лабораторного моніторингу при застосуванні системних ретиноїдів

№ з/п	Лабораторний моніторинг	Кількість пацієнтів (%)		
		Обізнаних	Необізнаних	Всього
1.	Проведений належно	36 (67,9)	-	36 (67,9)
2.	Проведений недостатньо часто	12 (22,6)	-	12 (22,6)
3.	Не проведений	2 (3,8)	3 (5,7)	5 (9,5)
Всього		50 (94,3)	3 (5,7)	53 (100,0)

сяці), лише на рівні 67,9% (95ДІ: 53,7-80,1%). Відповідно, 22,6% пацієнтів проводили лабораторний контроль недостатньо часто (Табл. 2).

Як засвідчили результати нашого дослідження 98,1% (95ДІ: 89,9-100,0%) пацієнтів обізнані із ризиками тератогенної дії системних ретиноїдів. Виявлено 1 випадок (1,9%) застосування ізотретиноїну протягом 14 місяців пацієнткою, яка не знала про ризик виникнення вад розвитку плоду при вживанні цього ЛЗ під час вагітності.

Про використання засобів контрацепції під час приймання ізотретиноїну, для попередження його тератогенної дії, повідомили трохи більше половини опитаних жінок (n=27). Серед них нами вивчено дотримання вимог Програми запобігання вагітності. При 100,0% обізнаності з тератогенною дією ізотретиноїну, рівень надійності контрацепції, що відповідає належному, виявлено у 18,5% (95ДІ: 6,3-38,1%) пацієнток. У 63,0% випадків застосовуваних методів контрацепції було недостатньо. Ще у 18,5% випадків ми не могли оцінити надійність контрацепції, оскільки жінки не зазначили конкретних застосовуваних засобів. Водночас, проведення >1 тесту для виключення вагітності до та під час ФТ підтвердили 22,2% (95ДІ: 8,6-42,3%) пацієнток, ще 51,9%, виконували тест 1 раз, відповідно, 25,9% жінок не дотримувалися цієї рекомендації зовсім. Таким чином, жодних зауважень до дотримання вимог Програми за-

побігання вагітності не було лише у 3,7% (95ДІ: 0,1-19,0%) випадків (Табл. 3).

Проведене опитування дозволило з'ясувати рівень обізнаності пацієнтів із застереженнями, пов'язаними з ФТ системними ретиноїдами. Поінформованими про необхідність утриматися від донорства крові були 83,0% (95ДІ: 70,2-91,9%) респондентів. Відповідно, 17,0% пацієнтів не знали, що під час застосування ЛЗ та протягом 1 місяця після завершення ФТ не можуть бути донорами крові. Про застереження щодо вживання алкоголю під час застосування ліків знали 96,2% (95ДІ: 87,0-99,5%) пацієнтів, не знали - 3,8%. Обізнаність із необхідністю уникати впливу сонячних або УФ-променів засвідчили усі опитані пацієнти.

За результатами вивчення питання попередження ПР на системні ретиноїди встановлено, що з метою уникнення проявів фотосенсибілізації, із 100,0% обізнаних пацієнтів, захисними засобами із світлофільтром користувалися все ж не всі, а лише 92,5% (95ДІ: 81,8-97,9%). Про такі ПР на призначені ліки як сухість шкіри та слизових оболонок носа, очей, губ також знали всі опитані пацієнти. Серед респондентів 98,1% (95ДІ: 89,9-100,0%) спостерігали у себе сухість губ та застосовували засоби для усунення / полегшення проявів ПР. Сухість очей у себе зазначали 60,4% пацієнтів, серед них 5,7% носили контактні лінзи. Засоби для усунення / полегшення су-

Таблиця 3

Дотримання вимог Програми запобігання вагітності при застосуванні системних ретиноїдів

№ з/п	Проведення тестів на вагітність	Кількість пацієнток (%)			
		Надійність контрацепції			Всього
		Належна	Не визначена	Неналежна	
1.	>1 разу	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (11,1)	6 (22,2)
2.	1 раз	3 (11,1)	2 (7,4)	9 (33,3)	14 (51,9)
3.	Жодного разу	1 (3,7)	1 (3,7)	5 (18,5)	7 (25,9)
Всього		5 (18,5)	5 (18,5)	17 (63,0)	27 (100,0)

Таблиця 4

Прояви сухості шкіри та слизових оболонок як ПР на системні ретиноїди

№ з/п	ПР на ізотретиноїн	Кількість пацієнтів (%)		
		Обізнаність із ПР	Маніфестація ПР	Застосування засобів для усунення / полегшення ПР
1.	Сухість губ	53 (100,0)	52 (98,1)	52 (98,1)
2.	Сухість очей	53 (100,0)	32 (60,4)	14 (26,4)

хості очей застосовували 26,4% опитаних (95ДІ: 15,3-40,3%) (Табл. 4).

Для встановлення витрат на ФТ системними ретиноїдами нами розраховано вартість застосування ізотретиноїну у мінімальному 0,57 мг/кг/добу дозуванні протягом 5 місяців, що є мінімальною тривалістю приймання ЛЗ, рекомендованою клінічною настановою. Вартість ФТ ізотретиноїном склала від ₪ 15417,20 до ₪ 21550,00. Належне проведення ФТ системними ретиноїдами передбачає лабораторний моніторинг функцій печінки та ліпідограми усіх пацієнтів, частота якого в I та II місяці є вищою у порівнянні з III-V та наступними місяцями лікування. Вартість лабораторного контролю печінкових проб протягом 5 місяців ФТ ізотретиноїном склала від ₪ 1530,00 до ₪ 2340,00 та ліпідограми - від ₪ 972,00 до ₪ 1417,50. Отож, розраховані на 5 місяців ФТ витрати, дорівнюють вартості мінімального курсу застосування ізотретиноїну при його мінімальному дозуванні та вартості мінімальної частоти лабораторного контролю - від ₪ 17919,20 до ₪ 25307,50 (Табл. 5).

Обговорення

Як засвідчили результати проведеного нами опитування, лише 30,2% пацієнтів були інформованими фармацевтами про ризики застосування системних ретиноїдів та вимоги до моніторингу ФТ. Отож, реальна практика надання

ФО пацієнтам при застосуванні ретиноїдів, на нашу думку, не є поширеною, що підтверджує актуальність вивчення цього питання.

За відсутності в Україні затверджених стандартів ФО пацієнтів при застосуванні системних ретиноїдів перший етап нашого дослідження полягав у аналізі чинних нормативно-правових документів та інших ресурсів з метою визначення основних керунків ФО. У результаті укладено 6 керунків, що включають 10 ключових меседжів ФО, перший з яких стосується доцільності застосування ретиноїдів.

При призначенні системних ретиноїдів лікарі доволі часто зустрічаються із відмовою пацієнтів приймати ізотретиноїн (нон-комплаєнс), що пояснюється проблемою так званої ретиноїдофобії [30]. Доступні пацієнтам інформаційні джерела представляють пероральний ізотретиноїн як небезпечний ЛЗ, не уточнюючи, що єдиною реальною ПР, що викликає занепокоєння, є тератогенна дія при застосуванні пацієнтками фертильного віку, для якої існує Програма управління ризиками [4]. Проявам інших ПР зазвичай можна легко запобігти та / або усунути їх [4, 16]. Зважаючи на високу ефективність перорального ізотретиноїну при акне [1, 10, 24, 25, 29], першочерговим завданням фармацевта при наданні ФО вважаємо підтримання пацієнта у рекомендованому лікарем погодженому рішенні приймати системні ретиноїди. Слід врахову-

Таблиця 5

Вартість ФТ ізотретиноїном* при проведенні належного лабораторного контролю

№ з/п	Лікування	Вартість, (гривні)					
		1 місяць (I та II)		1 місяць (III-V)		5 місяців (I-V)	
		min	max	min	max	min	max
1.	Ізотретиноїн	3083,44	4310,00	3083,44	4310,00	15417,20	21550,00
2.	Печінкові проби	510,00	780,00	170,00	260,00	1530,00	2340,00
3.	Ліпідограма	324,00	472,50	108,00	157,50	972,00	1417,50
Всього		3917,44	5562,50	3361,44	4727,50	17919,20	25307,50

* ФТ пацієнта вагою 70 кг у дозуванні ізотретиноїну 0,57 мг/кг/добу, застосовуючи 2 капс. по 16 мг + 1 капс. 8 мг

вати, що стійкість клінічного ефекту та низький ризик рецидиву може гарантувати лише довготривале застосування ЛЗ у повному курсовому дозуванні, яке розрахував лікар [1, 30].

Значний вплив на результати лікування має ступінь дотримання пацієнтом призначень лікаря [7], однак результати низки досліджень засвідчують низький рівень адгеренсу до ЛЗ, що застосовуються при акне [7, 23]. Сприятливим для підвищення адгеренсу є використання стратегії нагадування пацієнтам про приймання ліків, збільшення частоти візитів до фахівців ОЗ, уникнення складних схем ФТ, врахування задоволеності пацієнта, успішний менеджмент ПР на ЛЗ та коригування інших факторів, що можуть негативно позначитися на рівні адгеренсу [23].

Як керунок ФО нами розглянуто участь фармацевта у забезпеченні належного лабораторного моніторингу рівня ферментів печінки та ліпідів. Оскільки зазвичай лабораторні дослідження стосуються діагностичного процесу, ці питання рідко виникають у сфері професійних компетентностей фармацевта. Однак, при застосуванні ізотретиноїну лабораторний моніторинг здійснюється для попередження та вчасного виявлення ПР на ЛЗ, що обґрунтовує доцільність включення цього питання як складової ФО.

Результати опитування пацієнтів щодо проведення лабораторного моніторингу функцій печінки та ліпідограми при застосуванні системних ретиноїдів на другому етапі дослідження продемонстрували доволі високий рівень обізнаності (94,3%), однак рівень дотримання рекомендацій виявився нижчим (67,9%). На нашу думку, вивчення причин недотримання пацієнтами рекомендацій має значення для належного надання ФО. З'ясувалося, що 5,7% пацієнтів не знали, що застосування ретиноїдів може спричинити зміну лабораторних показників та не проводили моніторинг. Отож, такі пацієнти потребують інформування про прогнозовані ПР на ізотретиноїн та моніторинг ФТ. Однак, серед хворих, які знали про цю ПР на ліки, 22,6% проводили моніторинг недостатньо часто, а 3,8% -

не проводили взагалі. Припускаємо, що причиною може бути, пов'язане із моніторингом, збільшення витрат пацієнта [3]. Вважаємо, що вирішенню проблеми сприятиме консультування пацієнта з приводу майбутніх витрат, відповідно до рекомендованого лікарем режиму моніторингу, до початку ФТ. Крім того, проведення лабораторного моніторингу може спричиняти у пацієнта психологічний дискомфорт через необхідність забору крові, незручності внаслідок пропусків роботи чи навчання [3], що теж варто враховувати при наданні ФО.

Складним завданням ФО пацієнток фертильного віку є сприяння дотриманню вимог Програми запобігання вагітності. За результатами проведеного нами опитування, незважаючи на високу обізнаність пацієнтів із тератогенною дією ізотретиноїну (98,1%), жодних зауважень до дотримання вимог Програми запобігання вагітності не було лише у 3,7% випадків контрацепції. При проведенні ФТ системними ретиноїдами у 63,0% випадків застосовуваних методів контрацепції було недостатньо. Жінки використовували лише комбіновані оральні контрацептиви або лише презервативи. З них, групою найбільшого ризику вважаємо 18,5% пацієнток, які водночас жодного разу не проводили тестів на вагітність. Тож, ФО при застосуванні системних ретиноїдів неодмінно повинна включати питання ефективної контрацепції та проведення тестів на вагітність шляхом не лише інформування, а й пошуку та задіяння інших стратегій підвищення дотримання рекомендацій пацієнтками.

Наступний керунок ФО стосується застережень при ФТ системними ретиноїдами. За результатами проведеного нами анкетування необізнаних пацієнтів виявлено щодо 2 із 3 застережень, включених нами до ключових меседжів ФО. Про необхідність уникати донорства крові не знали 17,0% хворих, про необхідність утримуватися від вживання алкоголю - 3,8%. Вважаємо, що ці питання необхідно розглядати з пацієнтами у межах ФО.

Надання ФО з метою попередження,

усунення чи полегшення проявів ПР на ЛЗ є ще одним із розглянутих нами керунків. Згідно з результатами проведеного опитування, 7,5% пацієнтів не користувалися захисними засобами від впливу УФ-променів. Поява таких ПР на ретиноїди як сонячні опіки безпосередньо залежить від дій пацієнта [30]. Тож, у межах ФО хворих необхідно навчати користуватися сонцезахисними засобами під час перебування на сонці, а також наносити їх повторно кожні 2 години та після плавання чи інтенсивного пітіння [4]. Сухість губ у себе спостерігали 98,1% пацієнтів та застосовували засоби для усунення / полегшення її проявів. Сухість очей виникала у 60,4% опитаних, проте засоби для усунення / полегшення ПР використовували лише 26,4%. Застосування лікувальної косметики відповідно до потреб пацієнта допомагає зменшити прояви ПР на ЛЗ, таким чином підвищуючи адгеренс до лікування, що сприяє досягненню кращої терапевтичної ефективності та вищої ЯЖ [4, 7]. Прикметно, що результати досліджень впливу ПР на ЛЗ на рівень адгеренсу дещо суперечливі. Мінімізація ПР на ЛЗ розглядається як спосіб підвищення медикаментозного адгеренсу, разом із тим прояви ПР на ізотретиноїн можуть нагадувати пацієнтам про необхідність приймання ліків [23].

Важливим критерієм вибору ЛЗ є вартість. Залежно від можливостей покриття витрат на ліки державним, приватним страхуванням чи особистими коштами, доступність ліків для окремого пацієнта буде відрізнятися. При нехтуванні питанням вартості, пацієнти в аптеках можуть просити про зміну призначень ліків або ж відмовитися від їх придбання [6]. При проведенні бібліографічного пошуку ми не знайшли нормативних документів чи публікацій з питань вартості ФТ системними ретиноїдами в Україні, що спонукало нас до проведення фармакоекономічної оцінки їх застосування як окремого етапу дослідження.

Окрім вартості ізотретиноїну, вартість ФТ системними ретиноїдами має ще інші складові. Оскільки лабораторний моніторинг функцій печінки та ліпідограми показаний

усім пацієнтам, які застосовують системні ретиноїди, ми включили ці витрати у розрахунок вартості схеми лікування. Однак, з огляду на потреби конкретного пацієнта, вартість лікування також буде включати витрати на засоби контрацепції, тести на вагітність, засоби захисту від УФ-випромінювання, зволоження та захисту шкіри і слизових оболонок тощо. У разі незадовільної відповіді період ФТ може бути продовжений. У такому випадку кожен наступний місяць за вартістю буде дорівнювати розрахованим на 1 місяць витратам для III-V місяців лікування. Вартість ФТ також зросте за необхідності підвищення дозування ізотретиноїну [1]. Вважаємо, що все це необхідно обговорювати з пацієнтом у межах ФО.

Розглянуті керунки та меседжі ФО при застосуванні системних ретиноїдів не є виснажливими, що вважаємо обмеженням проведеного дослідження. Для конкретного пацієнта важливими можуть бути питання, пов'язані з розладами настрою [1, 4, 22], лазерним лікуванням, пілінгом, дермабразіями, восковою епіляцією [1, 4], порідінням та стоншенням волосся [14, 30], адгеренсом [1, 7, 23], оцінкою ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям [5, 8, 19] тощо. В частині фармакоекономічної оцінки ФТ, за єдиної методології розрахунків для усієї території України, ми керувалися доступністю та вартістю ЛЗ і лабораторного моніторингу у м. Львові, що може дещо відрізнятися від інших регіонів.

Висновки

1. Вивчення питання фармацевтичної опіки при застосуванні системних ретиноїдів дозволило визначити основні керунки (n=6) та ключові меседжі (n=10), на які можуть орієнтуватися фармацевти під час професійної комунікації з пацієнтами із акне, що дає змогу підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії.
2. Результати вивчення дотримання пацієнтами рекомендацій, пов'язаних із застосуванням ізотретиноїну, засвідчили, що, незважаючи на високу обізнаність, практика застосування системних ретиноїдів потребує опти-

мізації, зокрема шляхом фармацевтичної опіки, яку, за оцінками пацієнтів, було надано лише у 30,2% (95ДІ: 18,3-44,3%) випадків.

3. Із огляду на вкрай низький рівень належного виконання Програми запобігання вагітності при застосуванні системних ретиноїдів (3,7%; 95ДІ: 0,1-19,0%) та серйозність наслідків нехтування рекомендаціями, фармацевтична опіка, на нашу думку, повинна включати питання ефективної контрацепції та проведення тестів на вагітність шляхом не лише інформування, а й пошуку та задіяння інших стратегій підвищення дотримання рекомендацій пацієнтками.

4. Вважаємо, що обговорення із пацієнтом

витрат на фармакотерапію системними ретиноїдами (за результатами нашого дослідження - від € 17919,20 до € 25307,50), окрім вартості ізотретиноїну (від € 15417,20 до € 21550,00), повинно включати витрати на проведення лабораторного контролю печінкових проб (від € 1530,00 до € 2340,00), ліпідограми (від € 972,00 до € 1417,50) та задоволення низки інших індивідуальних потреб пацієнта.

Конфлікт інтересів: конфлікт інтересів відсутній.

Інформація про фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.

PHARMACEUTICAL CARE OF ACNE PATIENTS USING SYSTEMIC RETINOIDS

Introduction

Acne is an inflammatory skin disease that occurs in approximately 9% of the world population (85% of individuals aged 12-24 and 50% of individuals aged 20-29) [10, 12]. The disease can cause permanent physical scarring, affect patients' self-esteem, increase anxiety levels, and provoke depression and suicidal thoughts [10, 12, 16]. The quality of life of acne patients can be significantly reduced [5, 8, 10, 12, 19]. The impact of acne, in this aspect, especially with a severe course, can be compared to such diseases as bronchial asthma, epilepsy, diabetes, back pain, and arthritis [5, 8, 18].

Providing adequate medical care allows the reduction of the clinical signs of acne and improves the quality of life of patients [8], but requires significant financial costs [12]. In Germany, in particular, the cost of acne treatment exceeds 400 million euros annually [12, 21]. Effective treatment methods include the use of systemic retinoids [1, 10, 16, 24, 25, 29], which, however, is associated with the probability of a number of adverse drug reactions (ADRs) and requires compliance with Risk Management Programs [1, 4, 15, 24, 25, 29]. In particular, prevention of the teratogenic effect of systemic retinoids, when used by female patients of childbearing age, requires effective contraception

and pregnancy tests [4, 24, 25]. The implementation of these programs in the USA (iPLEDGE Risk Evaluation & Mitigation Strategy, iPLEDGE REMS) and European countries (Pregnancy Prevention Program, PPP) demonstrated positive results [11, 13, 22]. After the implementation of the iPLEDGE Program in the USA, the number of female patients who simultaneously use oral isotretinoin with contraceptives has increased significantly. Subsequently, study results have shown a reduction in the number of pregnancies, abortions and birth defects, as the Program improved access to effective long-term and emergency contraceptives [22]. However, despite participating in the Program, about 150 women taking isotretinoin become pregnant every year [16, 22]. This problem has not been solved in European countries yet. Despite the implementation of PPP, some female patients become pregnant within the first 30 days after stopping isotretinoin. However, it is known that with the implementation of more stringent requirements, the fear of teratogenic risks in female patients increases more than the actual avoidance of the effect of isotretinoin on pregnancy. At the same time, according to the FDA, due to failure to meet requirements of the Program, 40% of isotretinoin prescriptions are rejected by pharmacists, which leads to

interruption or termination of pharmacotherapy (PT). Determining effective measures to improve the situation requires further research [22].

In general, according to the data of the systematic review, serious ADRs to isotretinoin, which require discontinuation of its use, occur in 3.2% of cases but others manifest quite often [29]. The probability of statistically significant changes in the average values of some laboratory tests, associated with the use of isotretinoin [17], including lipid level (15-25%) and liver tests (15%) [15], which require laboratory control, has been proven [17]. The most frequently reported ADR to isotretinoin is dry lips, which is observed in almost all patients (90-100%) [15, 16, 22], dry skin occurs very often (72-95%) [22]. Dry eyes and blepharoconjunctivitis are possible manifestations of an ADR (14-40%) [15, 16]. The described ADRs are well tolerated and easily managed [22]. However, it is necessary to prepare the patient for their appearance even before starting treatment by offering appropriate care for the skin or mucous membranes [30].

It should be noted that the activities of the described Risk Management Programs and the management of ADRs to isotretinoin include the involvement of pharmacists [11, 13, 22]. In addition, in the USA, Canada, and Great Britain, for at least 10 years, the model of management of acne by pharmacists according to a standardized protocol with the use of prescription drugs in particular, has been successfully used [2]. However, the results of the conducted systematic review in general demonstrate a low level of assessment of the compliance of the use of drugs with the specified requirements and counseling of patients when dispensing drugs due to insufficient awareness of pharmacists with the potential risks of oral use of isotretinoin [22]. In Ukraine, a Pharmacist's protocol for "Prevention and symptomatic treatment of acne" has been approved, however, only retinoids for local use are included in it [20]. Research on pharmaceutical care (PC) of patients with acne conducted in our country is also mostly related to symptomatic treatment and shows a low level of provision [27, 28]. According to the results of a survey

conducted among pharmacists, 40% of them inform patients about the risks of ADRs to anti-acne drugs [28]. According to the conducted survey among teenage girls and women only 50% received recommendations on the use of anti-acne drugs from pharmacists - every second [27].

Therefore, the aim of our study was to study the issue of PC in patients with acne when using systemic retinoids.

Material and Methods

The following methods were used: systematic approach, bibliographic, questionnaire survey, statistical, pharmacoeconomic assessment.

The objects of study: relevant information sources; current standards of PT - the evidence-based clinical guideline for the treatment of acne [1], instructions for medical use of isotretinoin of the State Register of Medicines of Ukraine (n=4) (as of April 2023) [25], 14th edition of the State Drug Formulary [24]; questionnaires of acne patients who use systemic retinoids (n=53); pharmacy quotes for isotretinoin [26] and laboratory quotes for liver tests and lipid testing (Fig. 1). The subject of the study: appropriate PC of acne patients when using systemic retinoids.

An anonymous online survey was conducted in the period of March 22 and June 23, 2023 among acne patients according to a single protocol using Google Forms. The criterion for the inclusion of questionnaires in the research was the use by adult patients (≥ 18 years) of isotretinoin of the systemic retinoid group. Survey results are presented as percentages and 95% confidence interval (CI) calculated according to the Clopper-Pearson method (exact) in the SPSS Trial program.

Calculations of the cost of PT with isotretinoin were carried out based on the recommendations of the current evidence-based clinical guideline for the treatment of acne - at a dosage of 0.5-2.0 mg/kg/day for 5 months / 20-week course [1] and the availability of oral forms of medicines for dispensing from pharmacies - Acnetin 8 and 16 mg No.30 (as of April 2023) [26]. Taking into account the dosage of drugs presented on the pharmaceutical market, calculations were made for a patient weighing 70 kg, who was prescribed

Stage I	Determining the main guidelines and formulating key messages of PC messages for patients when using systemic retinoids				
	Evidence-based clinical guideline for the treatment of acne [1]	Instructions for medical use of isotretinoin (n=4) as the only representative of systemic retinoids of the State Register of Medicines of Ukraine [25]	The State Drug Formulary [24]	Other sources [9, 10, 12, 29]	Guidelines (n=6) and key messages of pharmaceutical care of patients (n=10)
Stage II	Studying the relevance of the identified guidelines of PC through a questionnaire survey of acne patients				
	Anonymous questionnaire online survey using Google Forms (passport part + 16 questions)		Respondents are adult patients (≥ 18 years old) who use isotretinoin (n=53)		
	Duration of the stage: March 22 – June 23, 2023				
Stage III	Conducting a pharmacoeconomic evaluation of PT with systemic retinoids				
	Price offers of pharmacies in Lviv [26]: Acnetin 8 mg No.30; Acnetin 16 mg No.30		A patient weighing 70 kg, who was prescribed isotretinoin at a minimum dosage of 0.57 mg/kg/day, i.e. 2 capsules 16 mg + 1 capsule 8 mg		
	Price offers of laboratories in Lviv (Eskulab, Medis, Sinevo, Unilab): liver function tests, lipid level				
Stage IV	Analysis of the obtained results, formulation of conclusions				

Fig. 1

The structure of the conducted research

isotretinoin in a minimum dosage of 0.57 mg/kg/day, i.e., 2 capsules 16 mg + 1 capsule 8 mg. Price offers for isotretinoin drugs in hryvnias (₴) for the city of Lviv obtained from the Tabletki.ua website (as of April 17, 2023) [26]. Selected the least and most expensive offers of Acnetin 8 mg No.30 and Acnetin 16 mg No.30 from all offered. The cost of laboratory monitoring was calculated according to the price offers of the official websites of 4 laboratory networks (Eskulab, Medis, Sinevo, Unilab) that provide services in Lviv. The least and most expensive quotes for liver tests and lipidograms were selected from all those proposed (as of April 17, 2023).

Results

Analyzing current evidence-based clinical practice guidelines for acne treatment [1], instructions for medical use of isotretinoin (n=4) as the only representative of systemic retinoids of the State Register of Medicines of Ukraine [25], the State Drug Formulary [24] and some other sources made it possible to identify 6 main guidelines and key messages of PC for patients (Table 1).

To study the awareness of patients regarding these messages and to determine the extent of their following the recommendations, a questionnaire survey was conducted. According to the findings, the use of isotretinoin lasted from 1 week to 26 months. In 84.9% of cases, systemic retinoids were prescribed in private hospitals, 11.3% - in state-communal

ones, and another 3.8% of patients started taking drugs after an online consultation. The age of the respondents was 18-36 years. The number of surveyed women (94.3%) significantly outnumbered men (5.7%). Residents of the Western region of Ukraine (Volyn, Ivano-Frankivsk, Lviv, Rivne, Ternopil, Chernivtsi regions) amounted to 56.6%, among them a significant share from the Lviv region - 43.4%. The rest of the respondents during the period of PT were in the Northern (Zhytomyr, Kyiv, Sumy regions) - 13.2%, the Eastern (Donetsk, Kharkiv regions) - 9.4%, the Central (Dnipropetrovsk region) - 5.7%, the Southern region (Mykolaiv, Odesa region) - 5.7% or outside Ukraine - 9.4%. According to the answers received in the survey, the informing of 30.2% (95CI: 18.3-44.3%) of patients regarding the risks of using systemic retinoids and requirements for monitoring PT was done by physicians and pharmacists. In 58.5% of cases, patients claimed that they were informed by the physician, however, the pharmacist did not do this. Another 11.3% of patients reported that they did not receive such information from the physician or the pharmacist.

Patients' awareness of the probability of statistically significant isotretinoin-associated changes in mean values of liver tests and lipid levels was sufficiently high (94.3%; 95CI: 84.3-98.8%). However, the results of the survey showed a lower level of compliance with the

Table 1

The main guidelines and key messages of PC of patients when using systemic retinoids

No.	Pharmaceutical care messages
I Advisability of use	
1.	Oral use of the systemic retinoid isotretinoin, given its high efficacy, is recommended for the treatment of severe nodular acne (strength of recommendation - A, quality of evidence - I) [1, 10, 24, 25, 29] As a consensus solution, the use of systemic retinoids is also considered appropriate for less severe acne, resistant to treatment, or for acne that creates physical or "psychological" scars [1, 24, 25]
II Laboratory monitoring	
2.	Laboratory control of the level of liver enzymes and lipids should be carried out before the start of PT, 1 month after the start of PT, and thereafter every 3 months [1, 24, 25]
III Pregnancy Prevention Program	
3.	Providing effective contraception continuously for 1 month before the start of PT, during the entire period of PT, and for 1 month after the end of PT [24, 25] The use of at least one highly effective method of contraception that does not depend on the user, or at the same time 2 complementary methods of contraception that depend on the user [25]
4.	Carrying out a pregnancy test before PT, during PT (preferably monthly), and 1 month after the end of PT [24, 25]
IV Warnings	
5.	Avoid donating blood during PT and 1 month after its termination [24, 25]
6.	Refrain from drinking alcohol [9]
7.	Avoid excessive exposure to sunlight or UV rays [24, 25]
V Elimination / relief of ADR manifestations	
8.	To prevent the manifestations of photosensitization, it is recommended to use protective means with SPF of at least 15 [25]
9.	To reduce dryness of the skin and lips, it is recommended to use moisturizing ointments, body creams, lip balm [25]
10.	In the dry mucous membrane of the eye, it is recommended to use applications of moisturizing eye ointment or artificial tears [25] In case of intolerance to contact lenses during PT, it is recommended to use glasses [25]
VI The cost of pharmacotherapy	

recommendations for laboratory monitoring of liver functions and lipid profile compared to awareness. According to respondents, it amounted to 90.5%. However, the results of comparing the frequency of laboratory control and the duration of PT with systemic retinoids compliance with the standards presented in the clinical guidelines and instructions for the medical use of isotretinoin (before the start of PT, 1 month after the start of PT, and thereafter every 3 months), only at the level of 67.9% (95CI: 53.7-80.1%). Accordingly, 22.6% of patients did not perform laboratory control frequently enough (Table 2).

As evidenced by the results of our study, 98.1% (95CI: 89.9-100.0%) of patients are aware of the risks of teratogenic effects of systemic retinoids. One case (1.9%) of isotretinoin use during 14 months by a patient who was unaware of the risk of fetal malformations when using this drug during pregnancy was identified.

A little more than half of the surveyed women (n=27) reported using contraceptives while taking isotretinoin to prevent its teratogenic effect. Among them, we studied compliance with the requirements of the PPP. With 100.0% awareness of the teratogenic effect of isotretinoin, appropriate reliable contraception was found in 18.5% (95CI: 6.3-38.1%) of patients. In 63.0% of cases, the methods of contraception used were insufficient. In another 18.5% of cases, we could not assess the reliability of contraception, as the women did not indicate the specific means used. At the same time, 22.2% (95CI: 8.6-42.3%) of patients confirmed having >1 test to rule out pregnancy before and during PT, another 51.9% did the test 1 time, respectively, and 25.9% of women did not follow this recommendation at all. Thus, there were no comments on compliance with the requirements of the PPP in only 3.7% (95CI: 0.1-19.0%) of cases (Table 3).

The conducted survey enabled the

Table 2

Laboratory monitoring during the use of systemic retinoids

No.	Laboratory monitoring	Number of patients (%)		
		Aware	Unaware	Total
1.	Conducted properly	36 (67.9)	-	36 (67.9)
2.	Conducted not often enough	12 (22.6)	-	12 (22.6)
3.	Not conducted	2 (3.8)	3 (5.7)	5 (9.5)
Total		50 (94.3)	3 (5.7)	53 (100.0)

Table 3

Following the Pregnancy Prevention Program during the use of systemic retinoids

No.	Carrying out pregnancy tests	Number of female patients (%)			
		Reliability of contraception			Total
		Appropriate	Not defined	Inappropriate	
1.	>1 time	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	6 (22.2)
2.	1 time	3 (11.1)	2 (7.4)	9 (33.3)	14 (51.9)
3.	Not once time	1 (3.7)	1 (3.7)	5 (18.5)	7 (25.9)
Total		5 (18.5)	5 (18.5)	17 (63.0)	27 (100.0)

definition of the level of awareness in patients regarding the warnings related to PT with systemic retinoids. 83.0% (95CI: 70.2-91.9%) of respondents were informed about the need to abstain from donating blood. Accordingly, 17.0% of patients did not know that they could not be blood donors during drug use and within 1 month after the end of PT. 96.2% (95CI: 87.0-99.5%) of patients knew about warnings about drinking alcohol while taking medication, and 3.8% did not. All surveyed patients confirmed awareness of the need to avoid exposure to sunlight or UV rays.

According to the results of the study on the issue of preventing ADRs to systemic retinoids, it was established that to avoid the manifestations of photosensitization, out of 100.0% of informed patients, only 92.5% used protective means with SPF (95CI: 81.8-97.9%). All surveyed patients were also aware of such ADRs to prescribed medications as dryness of the skin and mucous membranes of the nose, eyes, and lips. Among the respondents, 98.1% (95CI: 89.9-100.0%) observed dry lips and used means to eliminate/relieve the manifestations of ADRs. 60.4% of patients reported dry eyes, among them 5.7% wore contact lenses. 26.4% of respondents (95CI: 15.3-40.3%) used means to eliminate / relieve dry eyes (Table 4).

In order to establish the costs of PT with systemic retinoids, we calculated the cost of using isotretinoin at the minimum dosage of 0.57 mg/kg/day for 5 months, which is the minimum duration of taking the drug recommended by

clinical guidelines. The cost of PT with isotretinoin ranged from € 15417.20 to € 21550.00. Proper PT with systemic retinoids involves laboratory monitoring of liver functions and lipid profile of all patients, the frequency of which is higher in months I and II compared to III-V and subsequent months of treatment. The cost of laboratory control of liver tests during 5 months of isotretinoin PT ranged from € 1530.00 to €2340.00 and lipidograms - from € 972.00 to €1417.50. Thus, the costs calculated for 5 months of PT are equal to the cost of the minimum course of isotretinoin use at its minimum dosage and the cost of the minimum frequency of laboratory control - from € 17919.20 to € 25307.50 (Table 5).

Discussion

As evidenced by the results of our survey, only 30.2% of patients were informed by pharmacists about the risks of using systemic retinoids and the requirements for PT monitoring. Therefore, in our opinion, the real practice of providing PC to patients administrating retinoids is not widespread, which confirms the relevance of studying this issue.

In the absence of approved standards for the PC of patients administrating systemic retinoids in Ukraine, the first stage of our research consisted of the analysis of current regulatory documents and other sources to determine the main directions of PC. As a result, 6 guidelines were established, including 10 key messages of PC, the first of which concerns the expediency of using retinoids.

Table 4

Manifestations of dry skin and mucous membranes as ADR of systemic retinoids

No.	ADR of isotretinoin	Number of patients (%)		
		Awareness of ADR	Manifestation of ADR	The use of means to eliminate / relieve ADR
1.	Dry lips	53 (100.0)	52 (98.1)	52 (98.1)
2.	Dry eyes	53 (100.0)	32 (60.4)	14 (26.4)

Table 5

The cost of isotretinoin PT with proper laboratory control*

No.	Treatment	Cost, ₴					
		1 month (I та II)		1 month (III-V)		5 months (I-V)	
		min	max	min	max	min	max
1.	Isotretinoin	3083.44	4310.00	3083.44	4310.00	15417.20	21550.00
2.	Liver tests	510.00	780.00	170.00	260.00	1530.00	2340.00
3.	Lipidogram	324.00	472.50	108.00	157.50	972.00	1417.50
Total		3917.44	5562.50	3361.44	4727.50	17919.20	25307.50

* PT of a patient weighing 70 kg at the isotretinoin dosage of 0.57 mg/kg/day, 2 capsules 16 mg + 1 capsule 8 mg

When prescribing systemic retinoids, physicians quite often encounter patients refusing to take isotretinoin (non-compliance), which is explained by the problem of so-called retinoidophobia [30]. Information sources available to patients present oral isotretinoin as a dangerous drug, without specifying that the only real ADR of concern is teratogenicity in patients of childbearing age, for which there is a Risk Management Program [4]. Other ADRs can usually be easily prevented and / or eliminated [4, 16]. Considering the high effectiveness of oral isotretinoin in treating acne [1, 10, 24, 25, 29], the primary task of the pharmacist in providing PC is to support the patient in the agreed decision recommended by the physician to take systemic retinoids. It should be taken into account that the stability of the clinical effect and low risk of relapse can only be guaranteed by the long-term use of drugs in the full course dosage calculated by the physician [1, 30].

The degree of patient following the doctor's prescriptions has a significant impact on the results of treatment [7], however, the results of some studies show a low level of adherence to drugs used for acne [7, 23]. Favorable for increasing adherence is the use of a strategy of reminding patients to take medications, increasing the frequency of visits to healthcare professionals, avoiding complex PT regimens, taking into account patient satisfaction, successfully managing ADRs, and adjusting other factors that may affect adherence [23].

As a PC guideline, we have considered the pharmacist's participation in ensuring proper laboratory monitoring of the level of liver enzymes and lipids. Since laboratory tests are usually related to the diagnostic process, these

questions rarely arise in the area of professional competence of the pharmacist. However, when using isotretinoin, laboratory monitoring is carried out for the prevention and timely detection of ADRs, which justifies the feasibility of including this issue as a component of the PC. The results of the patient survey regarding the laboratory monitoring of liver functions and lipid profile on systemic retinoid administration at the second stage of the study showed a fairly high level of awareness (94.3%), but the level of compliance with the recommendations turned out to be lower (67.9%). In our opinion, studying the reasons for patients' non-compliance with recommendations is important for the proper provision of PC. It was found that 5.7% of patients did not know that the use of retinoids can cause a change in laboratory parameters and did not perform monitoring. Thus, such patients need to be informed about the predicted ADRs to isotretinoin and PT monitoring. However, among patients who knew about this ADR, 22.6% did not conduct monitoring often enough, and 3.8% did not conduct it at all. We believe that the reason may be an increase in patient costs associated with monitoring [3]. We consider that counseling the patient about future expenses, by the monitoring regime recommended by the physician, before starting PT will help to solve the problem. Besides, conducting laboratory monitoring can cause the patient psychological discomfort due to the need for blood tests, inconvenience due to missing work or studying [3], which should also be taken into account when providing PC.

A difficult task of providing PC to female patients of childbearing age is to facilitate compliance with the requirements of the PPP. According to the

results of our survey, despite the high awareness of patients with the teratogenic effect of isotretinoin (98.1%), there were no remarks on compliance with the requirements of the Pregnancy Prevention Program in only 3.7% of contraceptive cases. During PT with systemic retinoids, in 63.0% of cases, the contraceptive methods used were insufficient. Women used only combined oral contraceptives or only condoms. Among them, we consider 18.5% of patients who have never taken pregnancy tests to be the highest risk group. Therefore, PC when using systemic retinoids must necessarily include the issue of effective contraception and conducting pregnancy tests by not only informing but also finding and using other strategies to increase patient compliance.

The next PC guideline concerns warnings in PT with systemic retinoids. According to the results of our survey of uninformed patients were found concerning 2 of the 3 warnings included in the key messages of PC. 17.0% of patients did not know about the need to avoid donating blood, and 3.8% about the need to refrain from drinking alcohol. We think that these issues should be discussed with patients within the PC.

The provision of PC to prevent, eliminate, or relieve the manifestations of ADRs is another of the guidelines considered by us. According to the results of the survey, 7.5% of patients did not use protective means against UV rays. The appearance of such ADRs to retinoids as sunburn directly depends on the actions of the patient [30]. Therefore, within PC, patients should be taught to use sunscreen while in the sun, as well as to reapply it every 2 hours and after swimming or intense sweating [4]. 98.1% of patients observed dry lips and used means to eliminate / relieve their manifestations. Dry eyes occurred in 60.4% of the respondents, but only 26.4% used the means to eliminate / relieve ADRs. The use of therapeutic cosmetics for the needs of the patient helps to reduce the manifestations of ADRs, thus increasing treatment adherence, which contributes to achieving better therapeutic effectiveness and a higher quality of life [4, 7]. It should be noted that the results of studies on the influence of ADRs on the level of adherence

are somewhat contradictory. Minimizing ADRs is seen as a way to increase medication adherence, while ADRs to isotretinoin can remind patients of the need to take medication [23].

Cost is an important criterion for choosing medications. Depending on the ability to cover medication costs through public, private insurance, or personal funds, drug availability will vary for an individual patient. If the issue of cost is neglected, patients in pharmacies can ask for a change in the prescription of drugs or refuse to purchase them [6]. When conducting a bibliographic search, we did not find regulatory documents or publications on the cost of PT with systemic retinoids in Ukraine, which prompted us to conduct a pharmacoeconomic evaluation of their use as a separate stage of research.

In addition to the cost of isotretinoin, the cost of systemic retinoid PT has other components. Because laboratory monitoring of liver function and lipid profile is indicated in all patients using systemic retinoids, we included these costs in the calculation of the cost of the treatment regimen. However, depending on the needs of the individual patient, the cost of treatment will also include the cost of contraceptives, pregnancy tests, protection against UV rays, moisturizing and protection of the skin and mucous membranes, etc. In case of an unsatisfactory response, the period of PT can be extended. In this case, the cost of each subsequent month will be equal to the costs calculated for 1 month for III-V months of treatment. The cost of PT will also increase with the need to increase the dosage of isotretinoin [1]. We think that all this should be discussed with the patient within the framework of PC.

Defined guidelines and messages of PC concerning systemic retinoid administration are not comprehensive, which we consider a limitation of the conducted research. Issues related to mood disorders [1, 4, 22], laser treatment, peeling, dermabrasion, waxing [1, 4], thinning of hair [14, 30], adherence [1, 7, 23], assessment of health-related quality of life [5, 8, 19], etc., may be important for a specific patient. Regarding the pharmacoeconomic evaluation of

PT, based on a single calculation methodology for the entire territory of Ukraine, we were guided by the availability and cost of drugs and laboratory monitoring in Lviv, which may differ slightly from other regions.

Conclusions

1. Studying the issue of pharmaceutical care during the use of systemic retinoids enabled determination the main guidelines (n=6) and key messages (n=10) that pharmacists can focus on during professional communication with acne patients, which makes it possible to increase the effectiveness and safety of pharmacotherapy.
2. The results of the study of patients' compliance with the recommendations related to the use of isotretinoin showed that, despite high awareness, the practice of using systemic retinoids needs optimization, in particular through pharmaceutical care, which, according to patients, was provided only in 30.2% (95CI: 18.3-44.3%) of cases.
3. Given the very low level of proper implementation of the Pregnancy Prevention Program when using systemic retinoids (3.7%; 95CI: 0.1-19.0%) and the severity of the consequences of neglecting the recommendations, pharmaceutical care should include issues of effective contraception and conducting pregnancy tests by not only informing but also by finding and using other strategies to increase patient compliance, in our opinion.
4. We consider that the discussion with the patient of the costs of pharmacotherapy with systemic retinoids (according to the results of our study - from ₪ 17919.20 to ₪ 25307.50), in addition to the cost of isotretinoin (from ₪ 15417.20 to ₪ 21550.00), should include the costs of conducting laboratory control of liver tests (from ₪ 1530.00 to ₪ 2340.00), lipidogram (from ₪ 972.00 to ₪ 1417.50), and meeting some other individual patient needs.

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Funding information: the authors did not receive any financial support for their research.

References

1. Acne: Clinical guidelines based on evidence from the State Export Center of the Ministry of Health of Ukraine, 2017. Ukrainian (Акне: Клінічна настанова

заснована на доказах Державного експортного центру Міністерства охорони здоров'я України, 2017) URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_akne.pdf

2. Adams JA, Adams AJ, Klepser ME. Pharmacist Prescriptive Authority for Acne: An Evidence-Based Approach to Policy. *Innov Pharm.* 2021;12(2):1-4. doi:10.24926/iip.v12i2.3897
3. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):72-79. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.025
4. Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero-Martin J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:943-951. doi:10.2147/CCID.S234231
5. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in acne. Position Paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):194-208. doi:10.1111/jdv.14585
6. Czilli T, Tan J, Knezevic S, Peters C. Cost of Medications Recommended by Canadian Acne Clinical Practice Guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(6):542-545. doi:10.1177/1203475416653735
7. de Lucas R, Moreno-Arias G, Perez-Lopez M, Vera-Casano A, Aladren S, Milani M, ACTUO Investigators study group. Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients. *BMC dermatology.* 2015;15:17. doi: 10.1186/s12895-015-0036-8
8. de Vries F, Driessen R, Tjin E, Westenberg A, Vehof H, van de Kerkhof P. The association between acne care provision and quality of life: A cross-sectional survey. *Health Sci Rep.* 2022;5(2):e487. doi:10.1002/hsr.2487
9. Drug Interaction Report. Drugs.com. [Accessed April 17, 2023]. URL: <http://surl.li/nkxuk>
10. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA.* 2021;326(20):2055-2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633
11. European Medicines Agency. Isotretinoin. [Accessed April 17, 2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/isotretinoin>
12. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3
13. iPLEDGE Committed to Pregnancy Prevention. [Accessed April 17, 2023]. URL: <https://ipledgeprogram.com/#Main/Pharmacies>

14. Islamoglu ZGK, Altinyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(2):647-651. doi:10.1111/jocd.12800
15. Isotretinoin. Medscape. [Accessed April 17, 2023]. URL: <http://surl.li/nkxvw>
16. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):411-419. doi:10.1007/s40257-020-00508-0
17. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby, JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):35-44. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3091
18. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672-676.
19. Marron SE, Chernyshov PV, Tomas-Aragones L. Quality of Life Research in Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(4):527-538. doi:10.1007/s40257-019-00438-6
20. On approval of Pharmacist's protocols. The Order of the Ministry of Health of Ukraine No 7 issued on January 5, 2022. Ukrainian (Про затвердження протоколів фармацевта. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.01.2022 № 7.) URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/protokoly-farmaczevta/>
21. Radtke MA, Schafer I, Augustin M. Pharmacoeconomy in acne - evaluation of benefit and economics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8 Suppl 1:S105-S114. German (Radtke MA, Schafer I, Augustin M. Pharmakoökonomie der Akne - Bewertung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8 Suppl 1:S105-S114). doi:10.1111/j.16100387.2009.07175.x
22. Rashid ZA, Al-Tabakha MM, Alomar MJ. Community pharmacist's' knowledge and practice toward oral isotretinoin prescription: a systemic review. *Pharmazie*. 2020;75(2):56-60. doi:10.1691/ph.2020.9891
23. Salamzadeh J, Torabi Kachousangi S, Hamzelou S, Naderi S, Daneshvar E. Medication adherence and its possible associated factors in patients with acne vulgaris: A cross-sectional study of 200 patients in Iran. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14408. doi: 10.1111/dth.14408
24. State Drug Formulary. Issue 14. The Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1011 issued on June 13, 2022. Ukrainian (Державний формуляр лікарських засобів. Випуск чотирнадцятий. Наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011) URL: <http://surl.li/ciatp>
25. State register of Medicines of Ukraine. [Accessed April 17, 2023]. Ukrainian (Державний реєстр лікарських засобів України. [Дата звернення: 17 квітня 2023]). URL: <http://www.drlz.com.ua/>
26. Tabletki.ua. [Accessed April 17, 2023]. Ukrainian. URL: <https://tabletki.ua/uk/>
27. Temirova O, Krat J, Khaitovych M. The importance of pharmaceutical care in the release of drugs for the prevention and treatment of acne in women. *USMYJ*. 2022;131(2):70-77. Ukrainian (Темірова О, Крат Ю, Хайтович М. Значення фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби у жінок. *УНММЖ*. 2022;131(2):70-77.) doi.org/10.32345/USMYJ.2(131).2022.70-77
28. Temirova OA, Khaitovych MV, Krat JO. Sociological study of the role of pharmaceutical care in the dispensing of medicines for the prevention and treatment of acne. *MSU*. 2022;3(18):66-72. Ukrainian (Темірова О.А., Хайтович М.В., Крат Ю.О. Соціологічне дослідження ролі фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби. *МНУ*. 2022;3(18):66-72.) <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.10>
29. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):76-85. doi: 10.1111/bjd.15668
30. Yaremkevich RR, Andrashko YV. Retinoids-phobia - main aspects of the problem and facts of evidence-based medicine as tool for its solution. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2018;4(71):57-61. Ukrainian (Яремкевич РР, Андрашко ЮВ. Ретиноїдофобія - основні аспекти проблеми та факти доказової медицини як інструмент для її вирішення. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018;4(71):57-61.) doi.org/10.30978/UJDVK2018-4-57