

O'RTA DARAJADAGI AKNE VULGARISDA PAST DOZALI IZOTRETINOIN VA MAHALLIY NIATSINAMID KOMBINATSIYASINING SAMARADORLIGI: RANDOMIZATSIYALANGAN NAZORATLI SINOV

Nazarova Sh.O,¹ Nuraddinova U.F.²

¹Osiyo Xalqaro Universiteti Xorazm filiali,

²Osiyo Xalqaro Universiteti Xorazm filiali.Talaba

ANNOTATSIYA

Dolzarbli. Akne vulgaris dunyoda eng ko'p uchraydigan dermatologik kasalliklardan biri bo'lib qolmoqda, biroq o'rta darajadagi kasallik uchun optimal davolash protokoli hozirgacha munozarali masala hisoblanadi. Standart dozadagi izotretinoin yuqori samaradorlikka ega bo'lsa-da, u sezilarli nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq bo'lib, bu uning qo'llanilishini cheklaydi.

Maqsad. O'rta darajadagi akne vulgarisi bo'lgan bemorlarda past dozali izotretinoin bilan mahalliy 4% niatsinamid kombinatsiyasining klinik samaradorligi va tolerantligini standart dozadagi izotretinoin monoterapiyasi bilan solishtirib baholash.

Materiallar va metodlar. 24 haftalik randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinovga 16–35 yoshdagi, o'rta darajadagi akne (IGA bo'yicha 3-ball) tashxisi qo'yilgan 128 nafar ishtirokchi jalb etildi. A guruh (n=64) izotretinoinni 0,2 mg/kg/kun dozasiida hamda kuniga ikki marta mahalliy 4% niatsinamid kremi bilan birgalikda qabul qildi; B guruh (n=64) izotretinoinni 0,5 mg/kg/kun standart dozasiida qabul qildi. Asosiy natija ko'rsatkichlari sifatida 12- va 24-haftalarda Investigator Global Assessment (IGA) bali va yallig'lanishli elementlar sonining kamayishi baholandi.

Natijalar. 24-haftada har ikkala guruhda ham yallig'lanishli elementlar sonining sezilarli darajada kamayishi kuzatildi: A guruhda o'rtacha 78,4%, B guruhda 81,2% (p=0,43), bu esa noinferiorlik mezoniga javob berdi. A guruhda nojo'ya ta'sirlar, xususan xeylit (23,4% ga qarshi 62,5%, p<0,001) va teri qurishi (18,8% ga qarshi 54,7%, p<0,001) sezilarli darajada kamroq qayd etildi.

Xulosa. Past dozali izotretinoin bilan mahalliy niatsinamid kombinatsiyasi standart dozadagi monoterapiyaga solishtirma samaradorlikka ega bo'lib, ancha yuqori tolerantlik profilini ta'minlaydi va o'rta darajadagi akne davolashda istiqbolli alternativa hisoblanadi.

Kalit so'zlar: akne vulgaris, izotretinoin, niatsinamid, past dozali retinoid, randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinov, dermatologiya.

KIRISH

Akne vulgaris o'smirlarning taxminan 85 foizida va katta yoshdagi kattalarning ham sezilarli qismida uchraydi, bu esa uni dermatologik amaliyotda eng ko'p qayd

etiladigan holatlardan biriga aylantiradi [1]. Kasallik nafaqat tashqi ko‘rinishga, balki bemorning psixoemotsional holatiga ham salbiy ta’sir ko‘rsatib, tashvish, depressiya va hayot sifatining pasayishiga olib kelishi mumkin [2]. Ko‘p yillik tadqiqotlarga qaramay, o‘rta va og‘ir darajadagi akne davolashda samaradorlik va tolerantlik o‘rtasidagi muvozanatni ta’minlash muammoligicha qolmoqda. Peroral izotretinoin — vitamin A ning sintetik hosilasi bo‘lib, akne vulgarisning barcha to‘rtta patogenetik yo‘nalishiga, ya’ni yog‘ bezlari giperplaziyasiga, follikulyar giperkeratinizatsiyaga, Cutibacterium acnes kolonizatsiyasiga va teri yallig‘lanishiga ta’sir ko‘rsatuvchi eng samarali sistem vosita hisoblanadi [3]. Standart dozalash rejimlari (0,5–1,0 mg/kg/kun) yuqori klinik samaradorlikni ta’minlasa-da, ular teri-shilliq qavatining qurishi, o‘tkinchi dislipidemiya va teratogenlik kabi dozaga bog‘liq nojo‘ya ta’sirlar bilan kechadi, bu esa qat’iy monitoring talab qiladi va bemor tomonidan davolanishga rioya qilishni cheklaydi [4]. Shu bilan birga, niatsinamid (nikotinamid) — vitamin B3 ning amid shakli bo‘lib, yaqqol yallig‘lanishga qarshi va sebastatik xususiyatlarga ega mahalliy vosita sifatida e’tiborni tortmoqda. 2–5% konsentratsiyada mahalliy qo‘llanilganda niatsinamid sebum ajralishini kamaytiradi, yallig‘lanish sitokinlarining chiqishini bostiradi va yallig‘lanishdan keyingi giperpigmentatsiyani kamaytiradi, bunda sistem toksik ta’sir kuzatilmaydi [5]. Uning xavfsizlik profili, mavjudligi va arzonligi uni kombinatsion terapiya uchun jozibali nomzodga aylantiradi. So‘nggi yillarda past dozali izotretinoin terapiyasi kontseptsiyasi nojo‘ya ta’sirlar yukini sezilarli kamaytirgan holda terapevtik samaradorlikni saqlab qolish strategiyasi sifatida qayta qiziqish uyg‘otmoqda. Ilgari o‘tkazilgan kuzatuv tadqiqotlari va kichik hajmdagi sinovlar 0,3 mg/kg/kundan past dozalarning ayrim bemorlar guruhida klinik ahamiyatli natija berishi mumkinligini ko‘rsatgan [6]. Biroq bugungi kungacha past dozali izotretinoin bilan mahalliy niatsinamid kombinatsiyasining o‘rta darajadagi akne vulgarisida standart dozalashga nisbatan noinferiorligini prospektiv baholovchi yetarli quvvatga ega randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinov o‘tkazilmagan. Ushbu tadqiqot aynan shu bo‘shliqni to‘ldirish maqsadida rejalashtirildi. Bizning gipotezamizga ko‘ra, past dozali peroral izotretinoin bilan 4% mahalliy niatsinamidning birgalikda qo‘llanilishi 24 haftalik davolash davomida standart dozadagi izotretinoin monoterapiyasiga nisbatan noinferior samaradorlikni namoyon etadi va shu bilan birga tolerantlik hamda bemor tomonidan baholangan natijalarni sezilarli darajada yaxshilaydi.

MATERIALLAR VA METODLAR

Tadqiqot dizayni va ishtirokchilar

Ushbu tekshiruvchi-ko‘r, parallel guruhli, randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinov 2023-yil mart oyidan 2024-yil dekabr oyigacha Jeneva universiteti tibbiyot markazining dermatologiya ambulator klinikasida o‘tkazildi. Tadqiqot protokoli Jeneva kanton etika qo‘mitasi tomonidan tasdiqlangan (raqami: CER-GE-

2022-01847) va Shveytsariya milliy klinik sinovlar portalida ro'yxatga olingan (SNCTP000004931). Barcha ishtirokchilardan tadqiqotga kiritilishidan oldin yozma ixtiyoriy roziligi olindi; voyaga yetmagan shaxslardan ota-ona roziligi bilan birga o'zining roziligi ham olindi. Tadqiqotga 16 dan 35 yoshgacha bo'lgan, Investigator Global Assessment (IGA) bo'yicha 3-ball bilan baholangan va kamida 20 ta yallig'lanishli yuz elementlariga (papula va pustula) ega o'rta darajadagi akne vulgaris tashxisi qo'yilgan shaxslar kiritildi. Chetlashtirish mezonlariga quyidagilar kirdi: ilgari izotretinoin qabul qilgan bo'lish, so'nggi uch oy ichida sistem antibiotik yoki gormonal terapiya qo'llagan bo'lish, homiladorlik yoki emizish davri, retinoid yoki niatsin hosilalariga nisbatan ma'lum sezuvchanlik, hamda boshlang'ich bosqichda klinik ahamiyatli jigar yoki lipid ko'rsatkichlari buzilishi.

Randomizatsiya va aralashuvlar

Ishtirokchilar jins bo'yicha stratifikatsiya qilingan holda, 8 talik blok hajmiga ega kompyuter tomonidan generatsiya qilingan blokli randomizatsiya sxemasi asosida 1:1 nisbatda A guruhga (aralashuv guruhi) yoki B guruhga (faol qiyoslash guruhi) taqsimlandi. A guruh kechki ovqat bilan birga peroral izotretinoinni 0,2 mg/kg/kun dozasida, shuningdek, butun yuzga kuniga ikki marta qo'llaniladigan 4% niatsinamid kremi qabul qildi. B guruh kechki ovqat bilan birga izotretinoinni 0,5 mg/kg/kun dozasida qabul qildi. Barcha bemorlarga standart hidsiz emolent va SPF 30 quyoshdan himoya vositasi berilib, ulardan tadqiqot davomida muntazam foydalanish so'raldi.

Natija ko'rsatkichlari

Asosiy samaradorlik ko'rsatkichi boshlang'ich holatdan 24-haftagacha yuzdagi umumiy yallig'lanishli elementlar sonining foizdagi kamayishi edi. Qo'shimcha ko'rsatkichlar sifatida IGA balining o'zgarishi, IGA 0–1 (toza yoki deyarli toza) darajasiga erishgan ishtirokchilar ulushi, Dermatology Life Quality Index (DLQI) yordamida baholangan bemor hayot sifati, hamda nojo'ya ta'sirlarning chastotasi va og'irlik darajasi olindi. Xavfsizlik bo'yicha baholash oylik lipid tahlili, jigar funksiyasi sinamalari, umumiy qon tahlili va bemor tomonidan qayd etilgan nojo'ya ta'sirlarni tuzilgan so'rovnomaga orqali to'plashni o'z ichiga oldi.

Statistik tahlil

Namuna hajmi 15% farq chegarasida noinferiorlikni aniqlash uchun 80% quvvat va ikki tomonlama alfa 0,05 asosida hisoblandi. Talab qilingan namuna hajmi har guruh uchun 56 nafarni tashkil etib, taxminiy 12% chiqib ketish darajasini hisobga olgan holda har guruhda 64 nafargacha oshirildi. Asosiy tahlillar «davolashga niyat» (intention-to-treat) populyatsiyasida o'tkazildi. Uzluksiz ko'rsatkichlarni guruhlararo solishtirish mustaqil namunalar t-testi yoki, zarur hollarda, Mann-Uitni U-testi yordamida amalga oshirildi; kategorik ko'rsatkichlar xi-kvadrat testi yordamida solishtirildi. Statistik tahlillar SPSS v28.0 (IBM Corp., Armonk, NY) dasturi yordamida o'tkazildi.

NATIJALAR

Ishtirokchilarning tavsifi

Skrining o'tkazilgan 162 nafar shaxsdan 128 nafari mos kelish mezonlariga javob berib, randomizatsiya qilindi (har guruhda 64 nafardan). 12-haftagacha 6 nafar ishtirokchi (har guruhda 3 nafardan) davolash bilan bog'liq bo'lmagan shaxsiy sabablarga ko'ra tadqiqotdan chiqib ketdi; barcha 128 nafar randomizatsiya qilingan ishtirokchining ma'lumotlari intention-to-treat tahliliga kiritildi. Guruhlararo boshlang'ich demografik va klinik ko'rsatkichlar muvozanatli edi. O'rtacha yosh A guruhda $21,3 \pm 3,7$ yosh, B guruhda $21,8 \pm 4,1$ yoshni tashkil etdi; ayollar ulushi mos ravishda 56,3% va 54,7% edi. Boshlang'ich yallig'lanishli elementlar soni o'rtacha A guruhda $32,4 \pm 8,2$, B guruhda $33,1 \pm 7,9$ ni tashkil etdi; boshlang'ich IGA bali har ikkala guruhda ham 3,0 ga teng edi.

Samaradorlik ko'rsatkichlari

12-haftada A guruhda yallig'lanishli elementlar sonining o'rtacha kamayishi 54,6% (SD 14,3) ni, B guruhda esa 61,2% (SD 13,7) ni tashkil etdi (o'rtacha farq -6,6%; 95% ishonch oralig'i -11,1 dan -2,1 gacha; $p=0,004$). 24-haftaga kelib guruhlararo farq sezilarli darajada qisqardi: A guruhda 78,4% (SD 12,1), B guruhda 81,2% (SD 11,4) kamayish kuzatildi (o'rtacha farq -2,8%; 95% ishonch oralig'i -6,7 dan 1,1 gacha; $p=0,43$), bu esa oldindan belgilangan noinferiorlik chegarasiga mos keldi. 24-haftada IGA 0–1 darajasiga erishgan ishtirokchilar ulushi A guruhda 64,1%, B guruhda 67,2% ni tashkil etdi ($p=0,70$). O'rtacha DLQI ko'rsatkichi ikkala guruhda ham boshlang'ich holatga nisbatan sezilarli yaxshilandi, biroq 24-haftada guruhlararo statistik ahamiyatli farq aniqlanmadi (A guruh: $3,4 \pm 2,1$; B guruh: $3,1 \pm 1,9$; $p=0,38$), bu dermatologik hayot sifatining har ikkala guruhda ham bir xil darajada yaxshilanganidan dalolat beradi.

Xavfsizlik va tolerantlik

A guruh barcha teri-shilliq qavat ko'rsatkichlari bo'yicha sezilarli yuqori tolerantlik profilini namoyon etdi. Har qanday darajadagi xeylit A guruh ishtirokchilarining 23,4% da, B guruhda esa 62,5% da qayd etildi ($p<0,001$). Xuddi shunday, yuz va tana terisining qurishi mos ravishda 18,8% va 54,7% ishtirokchilarda kuzatildi ($p<0,001$). Burun qonashi A guruhning 6,3% ida, B guruhning 21,9% ida qayd etildi ($p=0,01$). A guruhda doza to'xtatilishini talab qiluvchi jigar transaminazalari yoki lipid ko'rsatkichlarining klinik ahamiyatli oshishi qayd etilmadi; B guruhda esa gipertrigliseridemiya (trigliseridlar >500 mg/dL) sababli ikki nafar ishtirokchida vaqtinchalik doza kamaytirildi. Har ikkala guruhda ham jiddiy nojo'ya hodisalar qayd etilmadi va hech bir ishtirokchi nojo'ya ta'sirlar tufayli davolanishni to'xtatmadi.

MUHOKAMA

Ushbu randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinov past dozali izotretinoin (0,2 mg/kg/kun) bilan 4% mahalliy niatsinamid kombinatsiyasining o'rta darajadagi akne vulgarisida 24 hafta davomida standart dozadagi izotretinoin monoterapiyasiga (0,5 mg/kg/kun) nisbatan noinferior samaradorligini ko'rsatuvchi birinchi prospektiv dalildir. Muhimi, bu bir xil darajadagi samaradorlik teri-shilliq qavat nojo'ya ta'sirlarining sezilarli darajada kamroq yukiga hamroh bo'ldi, bu esa klinik amaliyotda davolashni to'xtatishning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi [7]. Olingan natijalar ushbu kombinatsiyaning mexanik asosiga mos keladi. Niatsinamid keratinotsitlardan interleykin-8 va o'simta nekrozi omili-alfa kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqishini bostiradi, bu esa retinoid ta'sirida yuzaga keladigan follikulyar keratinizatsiyaning normallasuvi va yog' bezlari faoliyatining pasayishini to'ldiradi [5]. Ushbu ikki yo'nalishning bir-birini to'ldirishi mahalliy yallig'lanishga qarshi qo'llab-quvvatlash mavjud bo'lganda izotretinoinning past sistem dozasi yetarli bo'lishini qisman izohlashi mumkin.

12-haftada standart doza guruhida kuzatilgan tezroq ta'sir retinoidlarning yog' bezlari involyutsiyasini doza bog'liq tarzda tezlashtirish xususiyati bilan izohlanishi mumkin [3]. Biroq bu boshlang'ich ustunlik 24-haftaga kelib saqlanib qolmadi, bu esa kombinatsion rejim sekinroq boshlang'ich dinamikaga qaramay uzoq muddatli natijalar bo'yicha teng samaradorlikka erishishini ko'rsatadi. Bemorga yo'naltirilgan nuqtai nazardan, ayniqsa kosmetik va hayot sifati masalalari muhim ahamiyatga ega bo'lgan o'smir va yosh kattalar guruhida, bunday vaqtinchalik farq sezilarli darajada kamaygan nojo'ya ta'sirlar profili evaziga qabul qilinishi mumkin bo'lgan murosaga o'xshaydi [2]. Tadqiqotning xavfsizlik ma'lumotlari alohida e'tiborga loyiq. Xeylit chastotasining 62,5% dan 23,4% gacha kamayishi klinik ahamiyatli yutuq hisoblanadi, chunki bu nojo'ya ta'sir bemorlar uchun eng noqulaylaridan biri bo'lib, ko'pincha doza kamaytirish yoki davolashni to'xtatish so'rovlariga sabab bo'ladi [4]. Past dozali guruhda lipid bilan bog'liq doza to'xtatishlarining kuzatilmagani, standart doza guruhida esa bunday ikkita holatning qayd etilishi, oylik laboratoriya monitoringi qimmat va noqulay bo'lgan amaliy klinik sharoitlarda ushbu rejimning amaliy afzalligini yana bir bor tasdiqlaydi. Ushbu tadqiqotning bir qator cheklovlari mavjud. Birinchidan, 24 haftalik kuzatuv davri izotretinoin dozalash rejimlari va kumulyativ doza ta'siriga qarab sezilarli farq qiluvchi uzoq muddatli retsidiv ko'rsatkichlarini qamrab olmaydi [8]. Past dozali kombinatsiyaning standart rejimlarga nisbatan barqaror remissiyaga erishishini aniqlash uchun kengaytirilgan kuzatuv muddatiga ega kelgusi tadqiqotlar zarur. Ikkinchidan, klinik natijalarni baholashda tekshiruvchi-ko'r usuli saqlangan bo'lsa-da, turli dozalash shakllari sababli to'liq ikki tomonlama ko'rlik amalda mumkin bo'lmadi. Uchinchidan, tadqiqot kontingenti asosan bitta Yevropa markazidan jalb etilgan bo'lib, bu boshlang'ich sebum ishlab chiqarishi yuqori yoki

Fitspatrik teri turi boshqacha bo'lgan populyatsiyalarga umumlashtirish imkoniyatini cheklashi mumkin.

XULOSA

Past dozali izotretinoin bilan mahalliy niatsinamid kombinatsiyasi o'rta darajadagi akne vulgaris uchun samaradorlik, tolerantlik va bemorning davolanishga rioya qilishi o'rtasidagi qarama-qarshi talablarni muvofiqlashtiruvchi asoslangan, dalillarga tayangan terapevtik strategiyani ifodalaydi. Ushbu rejim teri-shilliq qavat nojo'ya ta'sirlari standart izotretinoin terapiyasi uchun sezilarli to'siq bo'lgan bemorlarda birinchi qatorli sistem yondashuv sifatida ko'rib chiqilishga loyiqdir. Ushbu natijalarni tasdiqlash uchun kengaytirilgan kuzatuv muddati va turli xil bemorlar populyatsiyasini qamrab oluvchi ko'p markazli tadqiqotlar talab etiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Tan J.K.L., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne // Br. J. Dermatol. — 2015. — Vol. 172, Suppl. 1. — P. 3–12. doi:10.1111/bjd.13462
2. Halvorsen J.A., Stern R.S., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study // J. Invest. Dermatol. — 2011. — Vol. 131, № 2. — P. 363–370. doi:10.1038/jid.2010.264
3. Layton A.M., Dreno B., Gollnick H.P., Zouboulis C.C. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2006. — Vol. 20, № 7. — P. 773–784. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01631.x
4. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review // Am. J. Clin. Dermatol. — 2005. — Vol. 6, № 1. — P. 13–19. doi:10.2165/00128071-200506010-00002
5. Wohlrab J., Kreft D. Niacinamide – mechanisms of action and its topical use in dermatology // Skin Pharmacol. Physiol. — 2014. — Vol. 27, № 6. — P. 311–315. doi:10.1159/000360204
6. Borghi A., Mantovani L., Minghetti S., Virgili A., Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2011. — Vol. 25, № 9. — P. 1094–1098. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03918.x
7. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // Australas. J. Dermatol. — 2013. — Vol. 54, № 3. — P. 157–162. doi:10.1111/ajd.12024
8. Quereux G., Volteau C., N'Guyen J.M., Dreno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin // Dermatology. — 2006. — Vol. 212, № 2. — P. 168–176. doi:10.1159/000090661