

NIACINO SUKELTAS ODOS PARAUDIMAS: MECHANIZMAI, KLINIKINĖ REIKŠMĖ IR SIMPTOMŲ VALDYMO STRATEGIJOS

Barbora Radžiūnaitė¹, Viktorija Pivoriūnaitė²

¹*Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,*

²*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas*

Raktažodžiai: niacino sukeltas paraudimas, paraudimo mechanizmai, prostaglandinai, niacinas, vitaminas B3, nepageidaujamos reakcijos, pseudoalerginė reakcija.

Santrauka

Niacinas (vitaminas B3) yra plačiai vartojamas preparatas dislipidemijai gydyti ir širdies bei kraujagyslių ligų profilaktikai. Jo vartojimas dažnai sukelia nepageidaujamą poveikį – odos paraudimą, vadinamą niacino paraudimo (angl. niacin flush) sindromu. Ši reakcija, dažnai klaidingai laikoma alergine, yra prostaglandinų sukeltas fiziologinis atsakas, susijęs su GPR109A receptorių aktyvacija ir nepriklausantis nuo IgE mechanizmo. Nors paraudimas nėra pavojingas, jis gali lemti pacientų netoleranciją ir gydymo nutraukimą. Straipsnyje aptariami molekuliniai mechanizmai, klinikinė raiška, diferencinė diagnostika bei gydymo strategijos, kurias svarbu žinoti atsižvelgiant į vis labiau augantį maisto papildų vartojimą populiacijoje.

Išvadas

Niacinas, dar žinomas kaip nikotino rūgštis, yra vandenyje tirpus vitaminas, būtinas NAD ir NADP kofermentų sintezei. Jis svarbus ląstelių energijos apykaitai, DNR pažeidimų atkūrimui ir atlieka neuroprotekcinį vaidmenį, būtiną normaliam centrinės nervų sistemos funkcionavimui [1]. Terapinėmis dozėmis (>1 g per parą) jis vartojamas dislipidemijos korekcijai: mažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų (MTL) ir trigliceridų koncentraciją bei didina didelio tankio lipoproteinų (DTL) kiekį kraujyje [2]. Taip pat skiriamas kaip papildomas preparatas pacientams, sergantiems daugine odos plokščialąsteline karcinoma [3]. Nepaisant teigiamo niacino medicininio poveikio, jo vartojimas dažnai sukelia nepageidaujamą reiškinį – odos paraudimą, kuris gali trukdyti plačiau taikyti šį preparatą [4].

Tyrimo tikslas – apžvelgti mokslinę literatūrą apie niacino sukeltą odos paraudimą, jį sukeliančius mechanizmus,

įvertinti klinikinę reikšmę ir pateikti efektyvius praktinius simptomų valdymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga parengta naudojant mokslinių straipsnių paiešką tarptautinėse duomenų bazėse „PubMed“, „UpToDate“, „ScienceDirect“. Atrinkti darbai, publikuoti 2005–2024 metais. Daugiausia dėmesio skirta klinikiams tyrimams ir naujausioms sisteminėms apžvalgoms, susijusioms su niacino sukeltos odos paraudimo mechanizmais, klinicine raiška ir galimomis gydymo strategijomis.

Tyrimo rezultatai

Patofiziologiniai mechanizmai. Niacino sukeltas paraudimas pasireiškia 80–90 % pacientų, vartojančių greito atpalaidavimo niaciną (1–3 g per dieną), tačiau tai nėra tikra alerginė ar imunologinė reakcija [5]. Šis reiškinys siejamas su GPR109A (dar žinomo kaip HCA2) receptoriaus aktyvacija, kuris ekspresuojamas keratinocituose ir Langerhanso ląstelėse [6]. Receptoriaus aktyvacija inicijuoja ciklooksi-genazės (COX-1 ir COX-2) fermentų veikimą, kuris skatina prostaglandinų D2 (PGD2) ir E2 (PGE2) sintezę [7]. Šie prostaglandinai per DP1 ir EP2/EP4 receptorių sukelia odos kapiliarų išsiplėtimą, o tai sukelia paraudimą, šilumos pojūtį ir niežulį, kurie yra pagrindiniai niacino paraudimo sindromo požymiai [8]. Kitaip nei imunoglobulinų E (IgE) sukeltų alerginių reakcijų atveju, niacino paraudimas yra procesas, priklausomas nuo ląstelių uždegiminių mediatorių, todėl laikomas pseudoalergine arba farmakologine reakcija į preparatą [9].

Klinikinė raiška ir diferencinė diagnostika. Simptomai dažniausiai prasideda paraudimu ir eriteminiu bėrimu veide, kakle ir viršutinėje krūtinės dalyje, gali išplisti į rankas bei nugarą ar net kojas [6]. Be odos paraudimo, gali būti jaučiamas tempimo, deginimo, dilgčiojimo ar niežulio pojūtis, šilumos banga, rečiau – galvos skausmas, svaigimas ar hipotenzija, tachikardija ar bendras silpnumas, pykini-

mas [5, 10]. Šie simptomai dažniausiai pasireiškia 15–30 min. po dozės suvartojimo ir įprastai trunka iki vienos valandos, tačiau kai kuriais atvejais gali užsitęsti ir iki kelių valandų. Šie simptomai dažniausiai trumpalaikiai ir praeina savaime, tačiau jų stiprus klinikinis pasireiškimas dažnai sukelia nerimą, todėl kreipiamasi į sveikatos priežiūros įstaigas [5]. Taip pat yra tiesioginė koreliacija tarp simptomų ir dozės – kuo didesnė suvartota dozė, tuo didesnė ūmių ir stiprių nepageidaujamų simptomų tikimybė. Ilgainiui, vartojant niaciną, organizme formuojasi tolerancija. Dėl sumažėjusios prostaglandinų sintezės odoje ir receptorių jautrumo susilpnėjimo simptomų intensyvumas sumažėja arba jie visai išnyksta [8].

Svarbu šią reakciją diferencijuoti nuo kitų panašius simptomus sukeliančių būklių. Viena iš jų – anafilaksinė reakcija. Tai gyvybei pavojinga IgE sukelta reakcija, kuriai būdinga generalizuota dilgėlinė, kvėpavimo sutrikimas (bronchų spazmas, gerklų edema), angioneurozinė edema, hipotenzija ir šokas. Skirtingai nuo niacino paraudimo, šiuo atveju būdinga difuzinė eritema, lydimą kitų organų pažeidimo simptomų [11]. Kita būklė, kurią svarbu diferencijuoti, tai karcinoido sindromas, atsirandantis dėl neuroendokrininių navikų ir pasireiškiantis lėtiniu veido paraudimu, virškinimo sistemos sutrikimo simptomais bei kvėpavimo sutrikimu, kurie atsiranda dėl naviko išskiriamo didelio kiekio hormonų [12]. Dar viena veido paraudimą sukelianti būklė – rožinė. Tai lėtinė dermatologinė liga, kuriai būdingas nuolatinis veido paraudimas, teleangiektazijos, papulės ir pustulės. Skirtingai nei niacino paraudimas, rožinė progresuoja lėtai, nėra susijusi su vaistų vartojimu ir nėra trumpalaikė reakcija [13]. Labai svarbu atkreipti dėmesį į galimas reakcijas į maistą ar vaistus, galinčias pasireikšti panašiais simptomais. Šiuo atveju simptomai dažniau bus sisteminiai. Bėrimo pobūdis egzanteminis, apimantis visą kūną, kartu gali būti jaučiamas niežulys, karščiavimas, kraujyje stebima eozinofilija ar vidaus organų pažeidimas (pvz., DRESS sindromas). Bėrimas atsiranda per keletą dienų nuo vaisto vartojimo pradžios, o ne per keletą minučių kaip niacino atveju. Todėl labai svarbi iš paciento ar jo artimųjų surinkta gyvenimo bei medicininė anamnezė, siekiant atmesti kitas galimas šių simptomų atsiradimo priežastis [14].

Simptomų valdymas. Niacino sukeliamus nepageidaujamus simptomus galima sumažinti ar padėti jų išvengti keliais būdais. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog pradinė maža vitamino B3 dozė ir laipsniškas jos didinimas sumažina staigaus receptorių aktyvinimo tikimybę. Kadangi organizmo reakcija į niaciną dažniausiai yra priklausoma nuo šio preparato dozės, palaipsnis jo vartojimas padeda išvengti stiprių nepageidaujamų reakcijų ir organizmui prisitaikyti [15]. Premedikacija aspirinu (325 mg) reikšmingai

sumažina paraudimą dėl COX receptorių slopinimo [16]. Taip pat galima rinktis ilgo veikimo niacino formas, kurios sukelia mažesnę paraudimą nei greitai veikianti šio vitamino forma [17]. Niacino vartojimas kartu su maistu taip pat gali sumažinti simptomų intensyvumą [18]. Medikamentinis gydymas laropiprantu, prostaglandino D2 (PGD2) tipo 1 receptoriaus (DP1) antagonistu, buvo tiriamas klinikiniuose tyrimuose, tačiau jo ilgalaikio vartojimo saugumas abejotinas [19]. Klaidingai manant, jog niacino sukeltas paraudimas yra klasikinė alerginė reakcija, dažnai yra skiriami antihistamininiai preparatai. Kadangi niacino paraudimo sindromą sukelia prostaglandinai, o šis mechanizmas yra nepriklausomas nuo histamino, klasikiniai antihistamininiai vaistai (H₁ ir H₂ receptorių blokatoriai) turės nežymų poveikį niacino sukeliamiems simptomams. Kai kurie tyrimai parodė, jog tam tikri antihistamininiai medikamentai, tokie kaip loratadinas ar cetirizinas, iš dalies gali palengvinti paraudimo simptomus dėl jų nespecifinio poveikio vazodilatacijai ir putliųjų ląstelių stabilizavimui, tačiau tai nėra pirmo pasirinkimo gydymas [20]. Svarbiausia yra pacientų ir gydytojų edukacija, siekiant diferencijuoti niacino sukeltą paraudimą nuo kitų būklių ir informuojant, kad tai gyvybei nepavojingas reiškinys, dažnai išnykstantis savaime, kurio simptomus galima palengvinti keičiant preparato vartojimo taktiką arba skiriant papildomą medikamentinį gydymą.

Išvados

1. Niacino sukeltas odos paraudimas yra dažna, bet neimunologinė ir dažniausiai nepavojinga reakcija.
2. Ši reakcija susijusi su prostaglandinų išsiskyrimu per GPR109A receptorių aktyvaciją, o ne su klasikiniu alerginiu IgE mechanizmu.
3. Tinkamas dozės parinkimas, aspirino skyrimas prieš niacino vartojimą ar ilgo veikimo preparatų naudojimas gali reikšmingai sumažinti simptomų pasireiškimą.
4. Svarbu tinkamai informuoti pacientus, kad ši reakcija yra laikina, nuspėjama ir valdoma gyvybei nepavojinga būklė, kuri nėra tikroji alerginė reakcija.
5. Gydytojų informavimas apie šį reiškinį, jo valdymo būdus, leidžia išvengti nereikalingo gydymo nutraukimo ir įgalina užtikrinti sėkmingą gydymą, išvengiant nepageidaujamų reiškinų.

Literatūra

1. Bogan KL, Brenner C. Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2008;28:115-130. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155443>
2. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101(8A):20B-26B.

- <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.029>
3. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17):1618-1626.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506197>
 4. Capuzzi DM, Morgan JM, Brusco OA, Intenzo CM. Niacin dosing: relationship to benefits and adverse effects. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(1):64-71.
<https://doi.org/10.1007/s11883-000-0096-y>
 5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341(7):498-511.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410707>
 6. Benyó Z, Gille A, Kero J, et al. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest* 2005;115(12):3634-3640.
<https://doi.org/10.1172/JCI23626>
 7. Hanson J, Gille A, Zwykiel S, et al. Nicotinic acid - and monomethyl fumarate -induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid formation in mice. *J Clin Invest* 2010;120(8):2910-2919.
<https://doi.org/10.1172/JCI42273>
 8. Pike NB, McKinzie D, Stetsko DK, et al. Flushing in niacin-treated subjects is mediated by prostaglandin D2. *J Clin Invest* 2010;120(8):2910-2919.
 9. Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Recent advances in niacin and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(3):239-245.
<https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283613a68>
 10. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):22C-31C.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.018>
 11. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):625-636.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.025>
 12. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340(11):858-868.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401107>
 13. Del Rosso JQ, Tanghetti E, Webster G, Thiboutot D. Update on the management of rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol* 2023;16(4):17-25.
 14. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):973-980.
<https://doi.org/10.1067/mai.2000.110794>
 15. Bays HE. Niacin update: a role for niacin in the statin era? *Rev Cardiovasc Med* 2002;3(1):11-20.
 16. Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin and cholesterol: role in cardiovascular disease (review). *J Nutr Biochem* 2003;14(6):298-305.
[https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00284-X](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00284-X)
 17. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005;258(2):94-114.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01528.x>
 18. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345(22):1583-1592.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa011090>
 19. Villines TC, Kim AS, Gore RS, Taylor AJ. Niacin: the evidence, clinical use, and future directions. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(1):49-59.
<https://doi.org/10.1007/s11883-011-0212-1>
 20. McKenney JM. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164(7):697-705.
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.697>

NIACIN-INDUCED SKIN FLUSHING: MECHANISMS, CLINICAL SIGNIFICANCE AND SYMPTOM MANAGEMENT STRATEGIES

B. Radžiūnaitė, V. Pivoriūnaitė

Keywords: niacin-induced flushing, flushing mechanisms, prostaglandins, niacin, vitamin B3, adverse reactions, pseudoallergic reaction.

Summary

Niacin (vitamin B3) is widely used for the treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular diseases. One of its most common adverse effects is skin flushing, also known as the "niacin flush" syndrome. Although often misinterpreted as an allergic reaction, this response is a prostaglandin-mediated physiological process related to the activation of GPR109A receptors and is independent of IgE mechanisms. While flushing is not harmful, it can lead to poor treatment tolerance and therapy discontinuation. This article reviews the underlying molecular mechanisms, clinical manifestations, differential diagnosis, and treatment strategies, which are increasingly relevant due to the growing use of dietary supplements in the general population.

Correspondence to: barbora.radziunaite@santa.lt

Gauta 2025-05-15