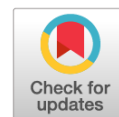


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629838>

Научный обзор



Трифаротен: новая глава в лечении акне. Обзор данных по эффективности и профилю безопасности ретиноида четвёртого поколения

Е.С. Снарская, О.Ю. Олисова, А.В. Братковская, Е.Д. Карловская, Ю.О. Рябихина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Вульгарные акне — хроническое воспалительное заболевание кожи, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов. Поиск новых, высокоэффективных, с хорошим профилем безопасности методов лечения остаётся актуальным в связи с высоким уровнем заболеваемости в популяции.

Выход ретиноида четвёртого поколения трифаротена, обладающего селективным механизмом действия на RAR-γ (агонист γ-рецепторов ретиноевой кислоты), представляет собой новую эру в топической терапии вульгарных акне и особый интерес для практического здравоохранения.

Проведён систематический анализ литературы в базах данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.Gov с целью оценки механизма действия, клинической эффективности и профиля безопасности селективного ретиноида четвёртого поколения трифаротена 50 мкг/г (0,005%) в лекарственной форме крема для наружного применения. При систематическом анализе было отобрано 12 современных исследований (за 2015–2023 годы), подтверждающих высокую эффективность трифаротена в протоколах лечения вульгарных акне с локализацией как на коже лица, так и коже туловища. Препарат демонстрирует уникальную способность модулировать клеточную адгезию, оптимизировать трансэпидермальную потерю воды и уменьшать активность мембранных металлоэндопептидаз, что обуславливает его эффективность.

Трифаротен — инновационный топический ретиноид четвёртого поколения, одобренный FDA в 2019 году для лечения акне у пациентов старше 9 лет, открывает новые возможности в лечении вульгарных акне. Селективная активность к рецепторам RAR-γ и доказанная эффективность с хорошим профилем безопасности делают препарат перспективным средством в терапевтической практике.

Ключевые слова: акне; трифаротен; ретиноид; наружная терапия.

Как цитировать:

Снарская Е.С., Олисова О.Ю., Братковская А.В., Карловская Е.Д., Рябихина Ю.О. Трифаротен: новая глава в лечении акне. Обзор данных по эффективности и профилю безопасности ретиноида четвёртого поколения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 2. С. 219–230.
DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629838>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629838>

Review

Trifarotene: a new chapter in the treatment of acne. An overview of the data on efficacy and safety profile of a fourth-generation retinoid

Elena S. Snarskaya, Olga Yu. Olisova, Anna V. Bratkovskaya, Elena D. Karlovskaya,
Yulia O. Ryabihina

The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Vulgar acne is a chronic inflammatory skin disease that has a significant impact on patients' quality of life. The search for new highly effective and treatments with favorable safety profile remains relevant due to the high incidence in the population.

The launch of a 4th generation retinoid, trifarotene, which has a selective mechanism of action on RAR- γ (γ -retinoic acid receptors agonist), represents a new era in topical therapy of acne vulgaris and is of particular interest to practical healthcare. A systematic literature overview in PubMed, Google Scholar, and ClinicalTrials.Gov databases was conducted to evaluate the mechanism of action, efficacy, and safety profile of the selective 4th generation retinoid, trifarotene 50 μ g/g (0,005%) in dosage form topical cream.

In a systematic overview, 12 contemporary studies (2015–2023) were selected confirming the high efficacy of trifarotene in protocols for the treatment of acne vulgaris with localization on both facial and truncal skin. The drug demonstrates a unique ability to modulate cell adhesion, optimize transepidermal water loss and reduce the activity of membrane metalloendopeptidases, which determines its proven efficacy.

Trifarotene, an innovative 4th generation topical retinoid approved by the FDA in 2019 for the treatment of acne in patients over 9 years of age, opens new possibilities in the treatment of acne vulgaris. Its selective activity to RAR- γ receptors, proven efficacy and favorable safety profile make it a promising agent in therapeutic practice.

Keywords: acne; trifarotene; retinoid; external therapy.

To cite this article:

Snarskaya ES, Olisova OYu, Bratkovskaya AV, Karlovskaya ED, Ryabihina YuO. Trifarotene: a new chapter in the treatment of acne. An overview of the data on efficacy and safety profile of a fourth-generation retinoid. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(2):219–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv629838>

ВВЕДЕНИЕ

Вульгарные акне представляют собой хроническое, воспалительное заболевание пилосебоцитарного комплекса, этиология которого обусловлена комплексным взаимодействием генетических, физиологических, микробиологических и иммунологических особенностей [1].

Эпидемиологическое исследование с охватом 50 522 респондентов из 20 стран, проведённое в 2024 году, указывает на распространённость случаев вульгарных акне в общей популяции 20,5% [2]. При этом вульгарные акне встречаются у 85% людей в возрасте до 18 лет, часто сохраняясь в зрелом возрасте. Высокая распространённость дерматоза в значительном количестве случаев усугубляется развитием симптомокомплекса постакне.

Несмотря на преимущественную локализацию поражений на лице, клинические проявления акне могут наблюдаться на шее, груди и спине, что, по данным исследований, оказывает более выраженное влияние на качество жизни пациентов по сравнению с акне, локализующимся только на лице [3]. Пациенты с акне помимо глубоких собственных переживаний сталкиваются с феноменом стигматизации в обществе [4]. Так, например, в исследовании A. Shields и соавт. [5] был проведён интернет-опрос для оценки распространённости и выраженности стигматизации в отношении лиц с акне ($n=1357$, средний возраст 42 года, женщин 918, мужчин 439). По сравнению с теми, у кого не было акне, участники с тяжёлой формой акне сообщали, что им было менее комфортно дружить, принимать гостей, вступать в физический контакт, встречаться и размещать совместные фотографии в социальных сетях. При этом здоровые респонденты оценивали людей с тяжёлой формой акне как непривлекательных, неинтеллигентных, нелюбимых, незрелых и не заслуживающих доверия [5].

Эффективное лечение вульгарных акне различной степени тяжести и локализации требует на современном этапе новых топических препаратов, оказывающих быстрый и стойкий терапевтический эффект. Современные топические ретиноиды — класс молекул, полученных из витамина А или имеющих структурное и/или функциональное сходство с витамином А, давно зарекомендовали себя в качестве первой линии лечения акне. Уникальность лечебного эффекта биологически активных ретиноидов связана с механизмом патогенетического воздействия на ядерные рецепторы ретиноевой кислоты (retinoic acid receptors, RAR) и ретиноидных X-рецепторов (retinoid X receptor, RXR) [6]. До недавнего времени выделяли лишь три поколения ретиноидов: первое — неароматические ретиноиды (третиноин,

изотретиноин и алитретиноин); второе — моноароматические ретиноиды, к которым относятся ацитретин и этретинат; третье — полиароматические ретиноиды (бексаротин, тазаротен и адапален) [7].

Спустя более чем 50 лет после выхода в свет первого топического ретиноида третиноина и чуть менее 30 лет — ретиноида третьего поколения адапалена (в 1996 году) было представлено расширение терапевтического арсенала до первого в своём роде ретиноида четвёртого поколения — трифаротена. В отличие от других топических ретиноидов, трифаротен является мощным селективным агонистом RAR- γ (наиболее распространённый рецептор ретиноевой кислоты RAR, обнаруженный в коже), что в перспективе может профилактировать RAR-b-опосредованные побочные эффекты в виде шелушения, эритемы, отёка кожи [7, 8]. Получив в 2014 году статус орфанного препарата для лечения ламеллярного ихтиоза¹, в октябре 2019 года он также был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения акне у лиц в возрасте от 9 лет и старше² [8]. Этот селективный агонист рецепторов ретиноевой кислоты демонстрирует значительное преимущество патогенетического воздействия, связываясь с рецептором RAR- γ в 20 раз сильнее, чем с рецепторами RAR- α и RAR- β , не проявляя при этом взаимодействия с рецепторами RXR, что способствует клинической эффективности в малой концентрации действующего вещества (50 мкг/г, или 0,005%) и сглаживанию побочных эффектов, характерных для ретиноидов второго и третьего поколений [9]. Такая избирательная селективность трифаротена отличает его от ретиноидов первого и второго поколения, которые воздействуют на все три рецептора, и ретиноидов третьего поколения, нацеленных на RAR- β и RAR- γ -рецепторы [9]. Так, неселективное воздействие на все рецепторы RAR обеспечивает выраженную эффективность ретиноидов первого и второго поколений в отношении акне, однако способствует также появлению выраженных дерматологических побочных эффектов в месте нанесения, таких как эритема и шелушение [10] (табл. 1).

Трифаротен оказывает значительное влияние на экспрессию генов, регулируя ключевые процессы в коже, а именно дифференцировку, ороговение, десквамацию, клеточную адгезию кератиноцитов, демонстрируя более высокую эффективность в индукции экспрессии генов по сравнению, например, с тазаротеном [11]. Фармакокинетические исследования показали, что трифаротен сохраняет стабильность в кератиноцитах в течение 24 часов, хотя быстро (менее чем за 5 минут) разрушается ферментами печени, в отличие от метаболита тазаротеновой кислоты, который длительное время сохраняется

¹ Трифаротен под наименованием Акликф зарегистрирован Минздравом России как регистрационным органом ЕАЭС у пациентов с 12 лет и старше. Режим доступа: <https://base.garant.ru/51551247/?ysclid=lus1a266o5112758454>.

² FDA [Интернет]. Novel drug approvals for 2019. Режим доступа: <http://www.fda.gov>.

Таблица 1. Взаимодействие ретиноидов с изоформами RAR*
Table 1. Interaction of retinoids with RAR isoforms*

Рецептор		RAR-α	RAR-β	RAR-γ
Экспрессия в тканях		Лёгкие, селезёнка, желчный пузырь	Планта, простата, моче- вой пузырь, почки, сердце	Кожа
Лекарственный препарат	Тазаротен	+	+	+
	Третиноин	+	+	+
	Трифаротен	-	-	+
	Адапален	-	+	+

Примечание. * Из всех представленных препаратов только трифаротен селективен к RAR-γ. Важность селективности рецепторов подтверждается снижением побочных эффектов, связанных с действием на другие рецепторы.
Note. * Of all the presented drugs, only trifarotene is selective to RAR-γ. The importance of receptor selectivity is confirmed by the reduction of side effects associated with action on other receptors.

в печёночных микросомах, что говорит о потенциально лучшем профиле системной безопасности для трифаротена. Кроме того, на мышинных моделях трифаротен продемонстрировал более выраженный комедонолитический эффект, чем другие ретиноиды, а в лабораторных исследованиях — противовоспалительные и депигментирующие свойства [9, 11].

В ходе комплексного геномного анализа были идентифицированы три инновационные траектории механизмов действия трифаротена, которые подчёркивают его особенности фармакологических свойств [11].

1. Модуляция клеточной адгезии: трифаротен оказывает регуляторное воздействие на полудесмосомы, существенно уменьшая экспрессию белка дистонина, что влечёт за собой дестабилизацию адгезивных взаимодействий между клетками. Это способствует миграции кератиноцитов и усиливает комедонолитическую способность трифаротена.
2. Регуляция транспорта и гидратации кожи: трифаротен способствует увлажнению кожи, активируя каналы аквапорина-3 (AQP3) и фермент пептидил-аргинин-деиминазу 1 (PADI1), влияя тем самым на защитную функцию кожи.
3. Ингибирование протеолитической активности: трифаротен уменьшает активность мембранной металло-эндопептидазы, ключевого фермента в процессе деградации эластина и образования морщин, улучшая текстуру кожи, чего не достигают другие ретиноиды.

Данный эффект представляет особый интерес, поскольку позволяет предположить, что трифаротен, снижая уровень матричных металлопротеиназ, может оказывать краткосрочное и долгосрочное воздействие на качество кожи, профилировать развитие рубцов постакне и проявлять антивозрастные эффекты в дополнение к своему воздействию на акне [10]. Таким образом, описанные результаты исследований подчёркивают уникальность трифаротена и возможности его использования в клинической практике [11].

В проспективном исследовании В. Dreno и соавт. [12], проведённом во Франции, продемонстрировано, что трифаротен воздействует не только на эпидермальные, но и иммунные механизмы патогенеза вульгарных акне. При секвенировании был обнаружен набор из 67 генов, модулируемых трифаротеном, которые в основном участвуют в клеточной миграции, воспалении и реорганизации внеклеточного матрикса. Изменения в клеточной экспрессии были сходными как при лечении трифаротеном, так и при спонтанно разрешающихся поражениях. Однако только лечение трифаротеном повлияло на макрофаги SPP1+ — подгруппу высокопролиферативных макрофагов, недавно выявленных в фиброзной ткани [12].

**КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТРИФАРОТЕНА**

Исследования III фазы PERFECT 1 и PERFECT 2

Исследования III фазы трифаротена включали два крупных международных многоцентровых клинических исследования PERFECT 1 и PERFECT 2 (табл. 2, 3). Они одновременно были проведены в 2015–2017 годах в разных странах мира и имели идентичный дизайн. В исследования включены пациенты со средней степенью тяжести акне с локализацией высыпаний на коже лица и туловища. Всего в исследованиях поучаствовали 2420 пациентов в возрасте от 9 лет и старше, из них 1214 пациентов получали трифаротен 50 мкг/г, а 1206 пациентов — крем-основу трифаротена (плацебо). Данные, полученные в рамках исследований PERFECT 1 и 2, демонстрируют повышение показателей успешности лечения согласно пятибалльной (где 4 — тяжёлое течение акне, 0 — чистая кожа) Глобальной оценке исследователя/врача для процесса на коже лица и туловища соответственно (Investigator’s Global Assessment, IGA; Physician’s Global

Таблица 2. Клинические исследования эффективности и безопасности трифаротена при акне
Table 2. Clinical studies on the efficacy and safety of trifarotene in acne

Название исследования	Год	Идентиф. номер	Дизайн исследования	Группы исследования	Кол-во пациентов	Статус/результаты
Эффективность и безопасность крема CD5789 (трифаротен) 50 мкг/г в сравнении с плацебо при вульгарных акне	2015–2017	NCT02566369 PERFECT 1	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: четырёхстороннее (участник, врач, исследователь, специалист по оценке результатов)	ЛС: CD5789 (трифаротен) 50 мкг/г крем Плацебо: крем-основа	1208	Завершено (см. табл. 3)
Двойное слепое контролируемое исследование эффективности и безопасности крема CD5789 (трифаротен) 50 мкг/г против крема с плацебо при вульгарных акне	2015–2017	NCT02556788 PERFECT 2	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: четырёхстороннее (участник, врач, исследователь, специалист по оценке результатов)	ЛС: CD5789 (трифаротен) 50 мкг/г крем Плацебо: крем-основа	1212	Завершено (см. табл. 3)
CD5789 (трифаротен) — долгосрочное исследование безопасности при лечении вульгарных акне	2015–2017	NCT02189629 SATISFY 52-недельное исследование	Интервенционная модель: одногрупповое Заслепление: нет	Исследуемая группа: трифаротен крем	453	Завершено (см. табл. 3)
Использование крема трифаротен 50 мкг/г в лечении средней степени тяжести вульгарных акне на лице и туловище	2019	NCT03915860	Интервенционная модель: исследование в одной группе Заслепление: нет	Нанесение трифаротена 50 мкг/г местно 1 раз в день вечером в течение 24 нед	47	Завершено. Результаты не опубликованы
Исследование по сравнению эффективности и безопасности крема с трифаротеном при использовании вместе с пероральным антибиотиком для лечения тяжёлой степени вульгарных акне	2020–2021	NCT04451330 DUAL	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: двойное (участник-исследователь)	ЛС: трифаротен крем ЛС: доксицилин Плацебо: крем-основа трифаротена Плацебо: плацебо доксицилина	202	Завершено. Результаты не опубликованы. Комбинированная терапия с использованием топического ретиноида и перорального антибиотика является эффективным методом лечения тяжёлых форм акне с быстрым началом действия и хорошей безопасностью и переносимостью
Оценка эффективности препарата Аклиф при акне индуцированной поствоспалительной гиперпигментации	2021–2022	NCT05089708 LEAP	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: двойное (участник-исследователь)	Исследуемая группа: трифаротен крем (тонкий слой) с трифаротеном 50 мкг/г на лицо 1 раз в день, вечером, в течение 24 нед. Группа плацебо: крем-основа (нанесение местно 1 раз в день вечером в течение 24 нед)	123	Завершено. Результаты опубликованы в виде E-постера на EADV 2023
Исследование крема с трифаротеном для оценки риска образования рубцов постакне	2021–2023	NCT04856904 START	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: четырёхстороннее (участник, врач, исследователь, специалист по оценке результатов)	Группа плацебо: плацебо (нанесение местно 1 раз в день вечером в течение 24 нед) Исследуемая группа: трифаротен крем	121	Завершено. Результаты не опубликованы. Трифаротен был эффективен и хорошо переносился при лечении акне средней и тяжёлой степени на лице и уменьшении атрофических рубцов пост-акне, причём общее количество атрофических рубцов уменьшилось уже на 2-й нед

Таблица 3. Результаты эффективности по данным исследований PERFECT 1, PERFECT 2, 52-недельного исследования долгосрочной эффективности

Table 3. Efficacy results from PERFECT 1, PERFECT 2, a 52-week long-term efficacy study

Название исследования	Результаты исследования, %			
	IGA (лицо)		PGA (туловище)	
PERFECT 1	Трифаротен — 29,4	Сравнение (плацебо) — 19,5	Трифаротен — 35,7	Сравнение (плацебо) — 25
PERFECT 2	Трифаротен — 42,3	Сравнение (плацебо) — 25,7	Трифаротен — 42,6	Сравнение (плацебо) — 29,9
52-недельное исследование (трифаротен)	IGA (лицо)		PGA (туловище)	Данные об улучшении, полученные от пациентов
Неделя 12	26,6		38,6	41,4
Неделя 20	43,3		54,1	-
Неделя 26	50,1		58,4	54,8
Неделя 38	57,6		62,5	-
Неделя 52	65,1		66,9	66,6

Assessment, PGA), а также более выраженное снижение количества как воспалительных, так и невоспалительных поражений кожи. Значимые положительные изменения начали проявляться уже через 1 неделю терапии акне с трифаротеном на коже лица и через 2 недели — на коже туловища [13]. Эти результаты коррелируют с оценкой клинических исходов, проведённых врачами [13]. Таким образом, трифаротен проявляет выраженную клиническую эффективность в лечении акне средней степени тяжести, обеспечивая значимое улучшение состояния кожи у пациентов от 9 лет и старше не только на коже лица, но и на туловище (см. табл. 3).

Долгосрочные клинические испытания

С целью определения долгосрочных эффектов от применения трифаротена проведено также 52-недельное международное клиническое исследование, в котором приняли участие 453 пациента, при этом исследователи имели возможность корректировать частоту применения трифаротена (нанесение через день) в случае возникновения проблем с переносимостью, а также прекращать лечение, исходя из оценок IGA (для процесса на коже лица) и PGA (для процесса на коже туловища) в зависимости от эффективности (при достижении IGA 0 и/или PGA 0, т.е. показателя «чистая кожа»). Эффективность лечения трифаротеном демонстрировала постоянное улучшение в течение 52-недельного периода наблюдения, превышая начальные результаты. Показатели эффективности лечения по IGA и PGA на 12, 20, 26, 38 и 52-й неделях составили 26,6, 43,3, 50,1, 57,6 и 65,1% и 38,6, 54,1, 58,4, 62,5 и 66,9% соответственно. Общий процент эффективность лечения (по IGA и PGA) на 52-й неделе достиг 57,9% против 22,0% на 12-й неделе. Большинство пациентов отмечали улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HR-QOL), оцениваемое по индексам качества жизни

в дерматологии (DLQI для взрослых и C-DLQI для детей) [14]. Так, данное исследование продемонстрировало как долгосрочную эффективность и благоприятный профиль безопасности топического применения трифаротена, так и положительное влияние на качество жизни пациентов с акне средней степени тяжести с локализацией высыпаний на коже лица и туловища (см. табл. 2, 3).

Комбинированная терапия

Трифаротен исследовался как средство комбинированной терапии для лечения тяжёлой формы акне (с единичными узлами и кистами) [7]. Пациенты старше 12 лет были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1, первая группа получала крем трифаротен и доксициклин 120 мг (эквивалентный доксициклину 100 мг), вторая группа — крем-основу трифаротена (плацебо) и плацебо доксициклина 120 мг в течение 12 недель. Абсолютное количество элементов акне значительно сократилось в группе, получавшей комбинацию трифаротена и доксициклина, по сравнению с результатами второй группы ($p < 0,0001$). Таким образом, комбинация топического трифаротена и доксициклина продемонстрировала свою клиническую эффективность и хороший профиль безопасности для лечения пациентов с тяжёлой формой акне (с единичными узлами и кистами) [7].

Другие области применения

Трифаротен был исследован для терапии Т-клеточной лимфомы кожи и ламеллярного ихтиоза, однако данные не опубликованы. Исследователи оценивали также депигментирующие свойства трифаротена при поствоспалительной гиперпигментации [15] и его воздействие на развитие постакне рубцов [16], проводили оценку биоэквивалентности и диапазона возможных дозировок препарата для топического применения (табл. 2, 4, 5).

Таблица 4. Исследования биоэквивалентности**Table 4.** Bioequivalence studies

Название исследования	Дизайн исследования	Группы исследования	Кол-во пациентов	Статус/результаты
Исследование сравнения трифаротена 0,005% и крема AKLIEF при лечении вульгарных акне 2023–2023 NCT06063473	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: врач-исследователь Исследование биоэквивалентности	ЛС: Trifarotene Cream 0.005% (Taro Pharmaceuticals U.S.A., Inc.) ЛС: Placebo ЛС: AKLIEF Cream (Trifarotene 0.005%, Galderma Laboratories)	762	Завершено
Исследование сравнения трифаротена 0,005% и крема AKLIEF при лечении вульгарных акне 2022–2023 NCT05550337	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Заслепление: четырёхстороннее (участник, врач, исследователь, специалист по оценке результатов) Исследование биоэквивалентности	ЛС: Trifarotene Cream 0.005% (TEVA PHARMACEUTICALS, INC.) ЛС: Placebo ЛС: AKLIEF Cream (Trifarotene 0.005%, Galderma Laboratories)	807	Завершено

Таблица 5. Исследование диапазона дозировок**Table 5.** Dosage range study

Название исследования	Дизайн исследования	Группы исследования	Кол-во пациентов	Статус/результаты
Исследование диапазона дозировок препарата CD5789 при вульгарных акне 2012–2014 NCT01616654	Распределение: рандомизированное Модель вмешательства: параллельное распределение Ослепление: четырёхстороннее (участник, врач, исследователь, специалист по оценке результатов)	ЛС: CD5789 25 мкг/г крем ЛС: CD5789 50 мкг/г крем ЛС: CD5789 100 мкг/г крем ЛС: Тазаротен 0,1% гель ЛС: референтное средство	304	Завершено

В серии клинических случаев, описанных W.G. Lee и соавт. [17], трифаротен использовали для местной терапии чёрного акантоза. У всех пациентов наблюдалось уменьшение пигментации кожи в течение 3 месяцев после лечения без какой-либо другой терапии. Во время лечения ни у одного из пациентов не отмечено признаков контактного дерматита [17]. Использование трифаротена при чёрном акантозе показало хорошую эффективность и может быть рекомендовано к рассмотрению для дальнейшего изучения и расширения терапевтического арсенала.

Согласно данным метаанализа, проведённого L. Eichenfield и соавт. [18], трифаротен имеет доказанную эффективность и хорошо переносится пациентами в возрасте 12–17 лет с акне средней степени тяжести как на коже лица, так и на туловище. Монотерапия трифаротеном была связана с хорошей клинической эффективностью, предсказуемым и контролируемым профилем безопасности и местной переносимости. Однократное ежедневное применение препарата на ночь в упаковке с дозирующим устройством обеспечивает удобство для пациентов, а низкая концентрация трифаротена

(50 мкг/г, или 0,005%), быстрый метаболизм в печени ($t_{1/2}$ 5 минут) и скорость выведения из организма без кумуляции позволяют использовать его на больших участках кожи, например на туловище [18].

Для практического применения трифаротена 50 мкг/г в Российской Федерации следует руководствоваться общей характеристикой лекарственного препарата Акклиф [Рег. удостоверение ЛП-№(001233)-(РГ-RU) от 19.09.2022]. Крем Акклиф показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии акне средней и тяжёлой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на коже лица и/или туловища. Крем следует наносить тонким слоем на всю поражённую угревой сыпью поверхность кожи лица (лоб, нос, подбородок, правая и левая щека) и/или туловища один раз в день, вечером, на чистую и сухую кожу. Продолжительность лечения трифаротеном должна устанавливаться лечащим врачом на основании клинического состояния пациента. Рекомендуется оценивать терапевтический эффект по состоянию пациента после 3 месяцев лечения³.

³ Общая характеристика лекарственного препарата Акклиф. Рег. удостоверение ЛП-№(001233)-(РГ-RU) от 19.09.2022. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/aklif?ysclid=lus17oyzlm795762812>.

Данные реальной клинической практики

Опубликован небольшой клинический отчёт о реальном применении трифаротена у 3 пациентов со средней степенью тяжести акне [19]. Пациенты наносили трифаротен 50 мкг/г на кожу лица и туловища в течение 12 недель и заполняли стандартные опросники об удовлетворённости лечением. Через 12 недель воспалительные явления уменьшились на 20–90%, а невоспалительные — на 22–47% у всех трёх пациентов. В целом удовлетворённость пациентов была высокой, двое из них отметили значительное повышение самооценки. Несмотря на небольшое число участников, данное исследование подчёркивает важность оценки результатов по отзывам пациентов, особенно в отношении акне в области туловища, по которым опубликованная литература крайне малочисленна [19].

Наш клинический опыт

Клиника кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова имеет собственный опыт применения крема Аклиф (трифаротен 50 мкг/г) в лечении пациентов с вульгарными акне. Приводим собственный клинический опыт применения трифаротена.

Клинический пример 1

Пациентка К., 19 лет. Диагноз: «Вульгарные акне среднетяжёлой степени тяжести с локализацией на коже спины». Болея с 15 лет, когда стала отмечать появление высыпаний на коже спины. Высыпания быстро распространились по всей поверхности кожи спины, сопровождаясь умеренным зудом.

Кожа лица и волосистой части головы жирная. На коже лица единичные комедоны. Папулопустулёзные множественные высыпания на коже спины. Зона шеи и декольте свободна от высыпаний.

Наследственность: вульгарные акне у отца с аналогичной локализацией.

Лечение: ранее применяла наружно азелаиновую кислоту, клиндамицин с незначительным эффектом.

Назначено лечение: крем Аклиф (трифаротен 50 мкг/г) наружно ежедневно 1 раз в день в вечернее время.

Уже через 3 недели применения крема отмечен выраженный (на 60%) регресс воспалительных элементов, а через 8 недель кожа стала свободной от высыпаний (рис. 1).

Рис. 1. Пациентка К., 19 лет, диагноз «Вульгарные акне среднетяжёлой степени с локализацией на коже спины»: *a* — папулопустулёзные множественные высыпания на коже спины до лечения; *b* — регресс высыпаний на 60% через 3 недели лечения; *c* — полный регресс высыпаний через 8 недель лечения.

Fig. 1. Patient K., 19 years old, diagnosis of moderately severe vulgar acne with localisation on the back skin: *a* — papulopustular multiple rashes on the back skin before treatment; *b* — 60% regression of rashes after 3 weeks of treatment; *c* — complete regression of rashes after 8 weeks of treatment.



Клинический пример 2

Пациентка О., 17 лет. Диагноз: «Вульгарные акне средней степени тяжести». Болея с 12 лет, когда стала отмечать выраженную жирность и появление высыпаний на коже лица.

Кожа лица и волосистой части головы жирная. На коже лица множественные комедоны, папулы и пустулы. Зона шеи, декольте и спины свободна от высыпаний.

Наследственность: вульгарные акне у матери с аналогичной локализацией.

Лечение: ранее применяла доксициклин (100 мг/сут), азелаиновую кислоту, спиртовые протирания с недолговременным эффектом.

Назначено лечение: крем Акликф (трифаротен 50 мкг/г) наружно ежедневно 1 раз в день в вечернее время. Рекомендовано бережное очищение

и увлажнение с использованием средств дерматокосметики.

Уже через 2 недели применения крема отмечен выраженный (на 50%) регресс воспалительных элементов, а через 7 недель кожа стала свободной от высыпаний (рис. 2).

Клинический пример 3

Пациент К., 23 года. Диагноз: «Вульгарные акне средней степени тяжести». Болен с 14 лет, когда впервые появились высыпания на груди, которые со временем распространились и на спину. Высыпания сопровождаются незначительным зудом и дискомфортом при ношении одежды.

Кожа лица и волосистой части головы жирная. На коже груди и спины — множественные воспалительные элементы в виде папул и пустул.



Рис. 2. Пациентка О., 17 лет, диагноз «Вульгарные акне средней степени тяжести»: *a, b* — состояние кожи до лечения; *c* — выраженный регресс воспалительных элементов (на 50%) через 2 недели применения крема; *d-f* — полный регресс высыпаний через 7 недель лечения.

Fig. 2. Patient О., 17 years old, diagnosed with moderate acne vulgaris: *a, b* — skin condition before treatment; *c* — marked regression of inflammatory elements (by 50%) after 2 weeks of cream application; *d-f* — complete regression of rashes after 7 weeks of treatment.

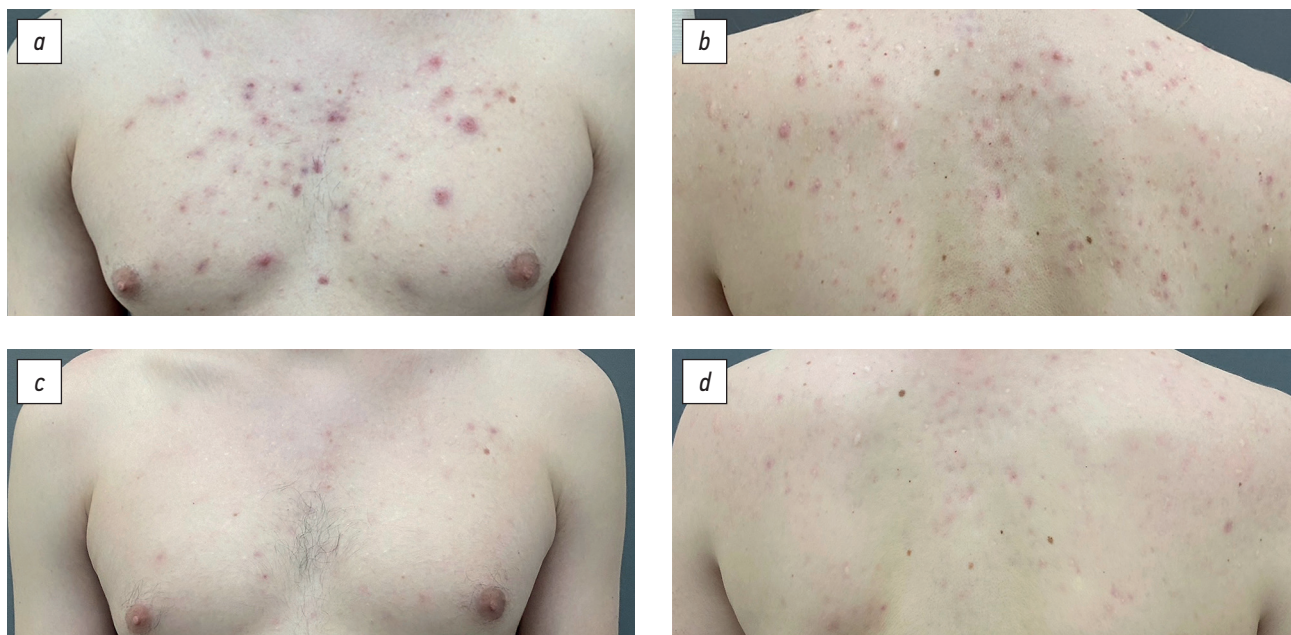


Рис. 3. Пациент К., 23 года, диагноз: «Вульгарные акне среднетяжёлой степени»: *a, b* — состояние кожи до лечения; *c, d* — регресс высыпаний на 75% после 6 недель лечения кремом.

Fig. 3. Patient K., 23 years old, diagnosed with moderately severe vulgar acne: *a, b* — skin condition before treatment; *c, d* — 75% regression of rashes after 6 weeks of treatment with the cream.

Наследственность: вульгарные акне у отца на коже лица.

Лечение: ранее нерегулярно применял наружные средства с содержанием бензоила пероксида и клиндамицина, но это привело лишь к временному непродолжительному улучшению.

Назначено лечение: крем Акликф (трифаротен 50 мкг/г) наружно ежедневно 1 раз в день в вечернее время.

Через 6 недель от начала терапии отмечен значительный (на 75%) регресс воспалительных элементов на груди и спине (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трифаротен — революционный ретиноид с селективной активностью к рецепторам RAR-γ кожи — демонстрирует выраженную и доказанную эффективность с хорошим профилем безопасности в терапии вульгарных акне на коже лица и туловища и может применяться как в режиме монотерапии для лечения акне средней степени тяжести с локализацией на коже лица и туловища, так и в составе комбинированной терапии с пероральным антибиотиком для лечения тяжёлых форм заболевания, что было подтверждено в ходе международных многоцентровых клинических исследований по изучению эффективности и безопасности данного препарата. Инновационные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики трифаротена открывают новые возможности для лечения вульгарных акне разной степени тяжести и локализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация статьи осуществлена при спонсорской поддержке компании ООО «ГАЛДЕРМА».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.С. Снарская, О.Ю. Олисова — научное редактирование текста, доработка исходного текста, одобрение финальной версии перед публикацией; А.В. Братковская — сбор, обработка и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; Ю.О. Рябихина, Е.Д. Карловская — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме для медицинского журнала «Российский журнал кожных и венерических болезней».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The publication of this article was sponsored by GALDERMA.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.S. Snarskaya, O.Yu. Olisova — scientific editing of the text,

revision of the original text, approval of the final version before publication; A.V. Bratkovskaya — collection, processing and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; Yu.O. Ryabihina, E.D. Karlovskaya — collection and analysis of literary sources, writing the text of the article.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all associated images in the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., et al. Acne vulgaris // *Nat Rev Dis Primers*. 2015. Vol. 1. P. 15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29
2. Nandy P., Shrivastava T. Exploring the multifaceted impact of acne on quality of life and well-being // *Cureus*. 2024. Vol. 16, N 1. P. e52727. doi: 10.7759/cureus.52727
3. Tan J., Chavda R., Baldwin H., Dreno B. Management of acne vulgaris with trifarotene // *J Cutan Med Surg*. 2023. Vol. 27, N 4. P. 368–374. doi: 10.1177/12034754231163542
4. Saurat J.H., Halioua B., Baissac C., et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study // *J Am Acad Dermatol*. 2024. Vol. S0190-9622(24)00002-1. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.038
5. Shields A., Nock M.R., Ly S., et al. Evaluation of stigma toward individuals with acne // *JAMA Dermatol*. 2024. Vol. 160, N 1. P. 93–98. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4487
6. Beckenbach L., Baron J.M., Merk H.F., et al. Retinoid treatment of skin diseases // *Eur J Dermatol*. 2015. Vol. 25, N 5. P. 384–391. doi: 10.1684/ejd.2015.2544
7. Del Rosso J.Q., Lain E., York J.P., Alexis A. Trifarotene 0.005% cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris in patients with skin of color: A case series // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022. Vol. 12, N 9. P. 2189–2200. doi: 10.1007/s13555-022-00788-w
8. Balak D.M. Topical trifarotene: A new retinoid // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 179, N 2. P. 231–232. doi: 10.1111/bjd.16733
9. Kassir M., Karagaiah P., Sonthalia S., et al. Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review // *J Cosmet Dermatol*. 2020. Vol. 19, N 6. P. 1278–1283. doi: 10.1111/jocd.13340
10. Brumfiel C.M., Patel M.H., Bell K.A., Cardis M.A. Assessing the safety and efficacy of trifarotene in the treatment of acne vulgaris // *Ther Clin Risk Manag*. 2021. Vol. 17. P. 755–763. doi: 10.2147/TCRM.S286953
11. Aubert J., Piwnica D., Bertino B., et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 179, N 2. P. 442–456. doi: 10.1111/bjd.16719
12. Dreno B., Chavda R., Julia V., et al. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 745822. doi: 10.3389/fmed.2021.745822
13. Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 6. P. 1691–1699. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.044
14. Blume-Peytavi U., Fowler J., Kemény L., et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 1. P. 166–173. doi: 10.1111/jdv.15794
15. Alexis A., Weiss E., Browning J.C., et al. *Efficacy and safety of Trifarotene cream 50 μ g/g for the treatment of acne induced post-inflammatory hyperpigmentation in subjects with Fitzpatrick Skin Types I–VI: Results from a phase IV trial (LEAP)*. Poster presented at: Maui Derm Hawaii 2024; January 22–26. Wailea, HI, 2024.
16. Schleicher S., Moore A., Rafal E., et al. Trifarotene reduces risk for atrophic acne scars: Results from A phase 4 controlled study [published correction appears in *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024. Vol. 14, N 2. P. 559–561] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023. Vol. 13, N 12. P. 3085–3096. doi: 10.1007/s13555-023-01042-7
17. Lee W.G., Koh Y.G., Shin S.H., et al. Case series of acanthosis nigricans treated with topical trifarotene cream // *J Cosmet Dermatol*. 2023. Vol. 22, N 10. P. 2862–2864. doi: 10.1111/jocd.15777
18. Eichenfield L., Kwong P., Lee S., et al. Advances in topical management of adolescent facial and truncal acne: A phase 3 pooled analysis of safety and efficacy of Trifarotene 0.005% cream // *J Drugs Dermatol*. 2022. Vol. 21, N 6. P. 582–586. doi: 10.36849/JDD.6778
19. Johnson S.M., Chavda R., DuBois J.C. Subject satisfaction with Trifarotene 50 μ g/g cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris: A case series // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020. Vol. 10, N 5. P. 1165–1173. doi: 10.1007/s13555-020-00417-4

REFERENCES

1. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29
2. Nandy P, Shrivastava T. Exploring the multifaceted impact of acne on quality of life and well-being. *Cureus*. 2024;16(1):e52727. doi: 10.7759/cureus.52727
3. Tan J, Chavda R, Baldwin H, Dreno B. Management of acne vulgaris with trifarotene. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(4):368–374. doi: 10.1177/12034754231163542
4. Saurat JH, Halioua B, Baissac C, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;S0190-9622(24)00002-1. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.038
5. Shields A, Nock MR, Ly S, et al. Evaluation of stigma toward individuals with acne. *JAMA Dermatol*. 2024;160(1):93–98. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4487
6. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2015;25(5):384–391. doi: 10.1684/ejd.2015.2544

7. Del Rosso JQ, Lain E, York JP, Alexis A. Trifarotene 0.005% cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris in patients with skin of color: A case series. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):2189–2200. doi: 10.1007/s13555-022-00788-w
8. Balak DM. Topical trifarotene: A new retinoid. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):231–232. doi: 10.1111/bjd.16733
9. Kassir M, Karagaiah P, Sonthalia S, et al. Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1278–1283. doi: 10.1111/jocd.13340
10. Brumfiel CM, Patel MH, Bell KA, Cardis MA. Assessing the safety and efficacy of trifarotene in the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:755–763. doi: 10.2147/TCRM.S286953
11. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):442–456. doi: 10.1111/bjd.16719
12. Dreno B, Chavda R, Julia V, et al. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745822. doi: 10.3389/fmed.2021.745822
13. Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1691–1699. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.044
14. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):166–173. doi: 10.1111/jdv.15794
15. Alexis A, Weiss E, Browning JC, et al. *Efficacy and safety of Trifarotene cream 50 μ g/g for the treatment of acne induced post-inflammatory hyperpigmentation in subjects with Fitzpatrick Skin Types I–VI: Results from a phase IV trial (LEAP)*. Poster presented at: Maui Derm Hawaii 2024; January 22–26. Wailea, HI; 2024.
16. Schleicher S, Moore A, Rafal E, et al. Trifarotene reduces risk for atrophic acne scars: Results from A phase 4 controlled study [published correction appears in *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(2):559–561]. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3085–3096. doi: 10.1007/s13555-023-01042-7
17. Lee WG, Koh YG, Shin SH, et al. Case series of acanthosis nigricans treated with topical trifarotene cream. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(10):2862–2864. doi: 10.1111/jocd.15777
18. Eichenfield L, Kwong P, Lee S, et al. Advances in topical management of adolescent facial and truncal acne: A phase 3 pooled analysis of safety and efficacy of Trifarotene 0.005% cream. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(6):582–586. doi: 10.36849/JDD.6778
19. Johnson SM, Chavda R, DuBois JC. Subject satisfaction with Trifarotene 50 μ g/g cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris: A case series. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):1165–1173. doi: 10.1007/s13555-020-00417-4

ОБ АВТОРАХ

* Братковская Анна Вадимовна;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4/1;
ORCID: 0000-0002-7284-9113;
eLibrary SPIN: 6012-7555;
e-mail: annabratk24@gmail.com

Снарская Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7968-7663;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-doc@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор,

чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Карловская Елена Дмитриевна;

ORCID: 0009-0002-3445-7503;
e-mail: karlovskaya.e@inbox.ru

Ряbihина Юлия Олеговна;

ORCID: 0009-0000-4209-4939;
e-mail: yuliaryabihina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* Anna V. Bratkovskaya;

address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-7284-9113;
eLibrary SPIN: 6012-7555;
e-mail: annabratk24@gmail.com

Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-7968-7663;
eLibrary SPIN: 3785-7859;
e-mail: snarskaya-doc@mail.ru

Olga Yu. Olsiova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-2482-1754;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Elena D. Karlovskaya;

ORCID: 0009-0002-3445-7503;
e-mail: karlovskaya.e@inbox.ru

Yulia O. Ryabihina;

ORCID: 0009-0000-4209-4939;
e-mail: yuliaryabihina@yandex.ru