

# Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике

А. С. Круглова, С. Р. Майрансаева, Н. В. Грязева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о топическом ретиноиде четвертого поколения трифаротене. Приведены результаты трех крупных международных клинических исследований, доказавших хорошую эффективность и долгосрочную безопасность монотерапии препаратом трифаротен у пациентов с акне умеренной степени тяжести и тяжелой степени в комбинированной терапии. Показано, что трифаротен демонстрирует высокую селективность к рецепторам ретиноевой кислоты RAR-γ, преобладающих в коже, что обеспечивает клиническую эффективность в низкой дозировке (50 мкг/г) и хорошую переносимость.

В статье представлены клинические примеры по использованию трифаротена в лечении больных акне.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акне, топические ретиноиды, трифаротен, эффективность и безопасность в лечении акне

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Trifarotene, a retinoid of the fourth generation, in the treatment of acne: the first experience of use in a real clinical practice

L. S. Kruglova, S. R. Mayransaeva, N. V. Gryazeva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

## SUMMARY

The article presents data on the local retinoid of the fourth generation trifarotene. The results of three large trials have been presented, which have proven good efficacy and long-term safety of monotherapy of the drug trifarotene in patients with moderate acne and in patients with severe acne for combination therapy. It has been shown that trifarotene demonstrates high selectivity to retinoic acid receptors RAR-γ, which are predominant in the skin, which provides clinical efficacy in low concentration and good tolerability.

**KEYWORDS:** acne, topical retinoids, trifarotene, efficacy and safety in acne treatment

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Вульгарные акне (acne vulgaris, AV) – хронический воспалительный дерматоз с поражением сально-волосяного аппарата, проявляющейся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями в виде папул, пустул, узлов [1]. Высыпания разрешаются вторичными элементами с образованием рубцов и поствоспалительной гиперпигментацией, которые представляют собой «симптомокомплекс постакне». По данным эпидемиологических исследований заболевание поражает 9,4% населения, что делает его восьмым по распространенности в мире [2]. Наиболее часто заболеванию подвержены подростки (до 85%), в некоторых случаях воспалительные элементы сохраняются и во взрослом возрасте, преимущественно женского пола (10%) [1]. Примерно у 50% пациентов с акне с высыпаниями на коже лица они также имеются на коже туловища (спина, плечи, грудь) [3].

Патогенез акне сложен и включает в себя несколько факторов, участвующих в развитии воспаления сально-волосяного аппарата: гиперпродукция кожного сала, фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *Cutibacterium acnes* [4]. Первые два фактора приводят

к «закупорке» устья сально-волосяного фолликула. Индукция цитокинов бактериями *C. acnes* активирует Toll-подобные рецепторы, синтез и экспрессию хемокинов и провоспалительных цитокинов (Фактор некроза опухолей Tumor necrosis factor (TNF-α), интерферон (IFN), интерлейкин – 1 (IL 1), IL 6, IL 8, IL 12, IL 23, pro-IL 1 и pro-IL 18) β-дефензины, матриксные металлопротеиназы [5]. В исследованиях А. Jeremy (2003), Е. А. Tanghetti (2013), отмечается перифолликулярное увеличение уровня CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и макрофагов в непораженной коже, тем самым, воспаление наблюдается при всех стадиях заболевания и может нести первичный характер (независимо от присутствия *C. acnes*) [6, 7].

Лечение пациентов с акне должно быть направлено на купирование воспаления, нормализацию процессов гиперкератинизации и снижение гиперпродукции кожного сала, а также нивелирование микробной контаминации.

## Топические ретиноиды

Топические ретиноиды и их комбинации являются стандартом терапии акне, так как они обладают комедонолитическим, противовоспалительным, депигментирующим

действиями. Доказано, что ретиноиды регулируют экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR)-2 и IL-10, миграцию лейкоцитов и фактора активации протеина 1 (AP-1), тем самым действуя на иммунные пути патогенеза воспаления [8, 9]. Их действие реализуется путем воздействия на ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте – RAR (рецепторы ретиноевой кислоты  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) и RXR (ретиноидные X-рецепторы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ), регулирующие пролиферацию и рост клеток. Ретиноиды третьего поколения (тазаротен, адапален) относятся к селективным агонистам RAR- $\beta$  и RAR- $\gamma$ , при этом RAR- $\gamma$  являются наиболее распространенным подтипом рецепторов ретиноевой кислоты в клетках кожи, находясь в ядрах кератиноцитов [10]. Это послужило основной теоретической гипотезы для разработки селективного агониста RAR- $\gamma$  [11].

### Трифаротен

*Трифаротен* – ретиноид 4-го поколения, первый селективный агонист RAR- $\gamma$ , разработанный Galderma Research and Development LLC для лечения акне. Он был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) в США как лекарственный препарат для лечения ламеллярного ихтиоза (2014) и для лечения акне с локализацией на коже лица и/или туловища у пациентов в возрасте 9 лет\* и старше (2019) [12, 13]. Этот препарат обладает высокой селективностью к рецепторам ретиноевой кислоты (RAR- $\gamma$ ), имея в 20 раз большую аффинность к RAR- $\gamma$  по сравнению с RAR- $\alpha$  и RAR- $\beta$  рецепторами, и не обладает аффинностью к RXR – рецепторам, в отличие от существующих ретиноидов первого поколения, которые связываются со всеми тремя типами рецепторов, и ретиноидов третьего поколения, которые связываются с RAR- $\beta$  и RAR- $\gamma$  рецепторами [13].

### Механизм действия

Трифаротен, как и все топические ретиноиды, обладает противовоспалительным, комедонолитическим и депигментирующим эффектами. В исследованиях, проводимых на мышах, подтвердили данные о высокой комедонолитической активности трифаротена, при более низких концентрациях по сравнению с другими ретиноидами, такими как тазаротен и третиноин, и его большем депигментирующем эффекте по сравнению с адапаленом [13].

В 2021 году В. Dreño и др. был опубликован анализ транскриптомных данных изменения экспрессии генов, связанных с акне при лечении трифаротеном по сравнению с плацебо. Анализ IPA (Ingenuity Pathway Analysis) выявил 67 генов участвующих в воспалительном ответе, которые регулируются именно трифаротеном, препарат также способен реверсировать многие из путей, связанных с акне, включая сигнализацию рецепторов LXR/RXR (лиганд-связанный рецептор X/рецептор ретиноевой кислоты), миграцию лейкоцитов, нейтрофилов и Т-клеток. Геномные исследования также выявили, что трифаротен уменьшает

воспалительные реакции, связанные с сигнализацией TNF- $\alpha$  через NF- $\kappa$ B, экспрессию хемокинов, а также воспалительные изменения межклеточного матрикса [15].

Сравнительное исследование экспрессии генов, проведенное J. Aubert и соавторы (2018) выявило три новых пути действия препарата трифаротен, в отличие от других ретиноидов [13]:

- Клеточная адгезия: гены, связанные с процессом клеточной адгезии, могут участвовать в обновлении эпидермальных клеток. В этом контексте снижение выраженности белка плакинов дистонина (BPAG1) может способствовать ослаблению гемидесмосом, адгезии кератиноцитов, повышенной миграции клеток, тем самым, обеспечивая комедонолитическое действие препарата.
- Транспорт/гидратация кожи: активация экспрессии акваглицеропорина 3 (AQP3) и белка PADI1 может улучшать уровень увлажнения кожи и влиять на функцию кожного барьера. AQP3 является каналом, транспортирующим как воду, так и небольшие нейтральные молекулы, такие как глицерин, что важно для поддержания гидратации рогового слоя. PADI1 связан с поздними этапами дифференциации эпидермиса, где он катализирует деградацию филагтрина.
- Протеолиз: трифаротен снижает экспрессию мембранных металлоэндопептидаз (ММЕ). Следует отметить, что повышенная экспрессия ММЕ ассоциируется с разрушением эластиновых и коллагеновых волокон, приводящим к появлению морщин и старению кожи, и напротив, снижение экспрессии ММЕ представляет собой еще один ранее не исследованный путь, связанный с положительным воздействием ретиноидов на старение кожи [13].

### Фармакокинетика и безопасность

В доклинических исследованиях была продемонстрирована высокая метаболическая активность трифаротена в *ex vivo* кератиноцитах человека (> 24 часа) [13]. Препарат быстро метаболизируется микросомами печени (период полураспада < 5 минут), что обеспечивает его высокую активность в коже при низких системных концентрациях. Другие доступные ретиноиды имеют более длительный эффект системного воздействия, такие как тазаротен (57 минут) и адапален (> 60 минут). Быстрое выведение трифаротена печенью важно при нанесении препарата на большие поверхности тела, например, при лечении акне на коже туловища, что позволяет минимизировать возможные проблемы безопасности, связанные с системным всасыванием [13, 16].

Два клинических исследования, включающих группы взрослых (18–34 года) и детей (10–17 лет) с умеренной и тяжелой формой вульгарных акне, использующих крем трифаротен, продемонстрировали, что при ежедневном применении концентрации трифаротена в плазме были обнаружены только у 37% взрослых и 18% детей,

\*Трифаротен под торговым наименованием Акклиф зарегистрирован МЗ РФ как регистрационным органом ЕАЭС у пациентов с 12 лет и старше [14].

использующих дозировку 50 мкг/г, в сравнении с 61 % взрослых и 69 % детей, применявших 100 мкг/г. Системное всасывание было ниже в группе с дозировкой 50 мкг/г (максимальная концентрация (С<sub>max</sub> 5–10 нг/мл у взрослых; 7–9 нг/мл у детей) по сравнению с группой 100 мкг/г (С<sub>max</sub> 11 ± 8 нг/мл у взрослых; 12 ± 12 нг/мл детей). В целом, трифаротен имел короткий период полувыведения (2–9 часов) и не накапливался системно при повторных применениях. Большинство нежелательных явлений со стороны кожи (шелушение, зуд, эритема, сухость) были немного более выраженными в группе 100 мкг/г.

Исследования подтверждают отсутствие нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы; препарат не снижал действие пероральных контрацептивов, таких как левоноргестрел/этинилэстрадиол. При этом анализы безопасности не выявили системного воздействия при применении трифаротена в дозе до 100 мкг/г, что вдвое превышает предполагаемую лечебную дозу. Результаты показали, что крем трифаротен в дозе 50 мкг/г хорошо переносится и безопасен, даже при ежедневном применении у взрослых и детей с тяжелой формой акне [17].

### Клиническая эффективность

PERFECT 1 и PERFECT 2 были первыми крупномасштабными международными исследованиями III фазы для изучения эффективности и безопасности крема трифаротен 50 мкг/г при акне. Двойные слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые, 12-недельные испытания были проведены с 2015 по 2017 гг. в нескольких исследовательских центрах ряда стран (США, Канада, Европа, Россия). Были включены пациенты в возрасте ≥ 9 лет с умеренной степенью тяжести по оценке Global Assessment Investigator (IGA) и Physician Global Assessment (PGA) в 3 балла. IGA и PGA были 5-балльными шкалами (от 0 = чисто до 4 = тяжелое), используемыми для оценки клинических изменений на коже лица и туловища, соответственно. В испытаниях 1214 пациентов получали крем трифаротен 50 мкг/г (612 пациентов – в PERFECT 1 и 602 пациента – в PERFECT 2), и 1206 получали плацебо (основу крема) (596 в PERFECT 1 и 610 в PERFECT 2) [18].

Крем трифаротен 50 мкг/г продемонстрировал доказанную эффективность в терапии акне по сравнению с плацебо. Показатели эффективности по оценке IGA составили 29,4% – в PERFECT 1 и 42,3% – в PERFECT 2 по сравнению с 19,5% и 25,7% для получавших плацебо при  $p < 0,001$  (табл. 1). Пациенты, получавшие трифаротен, достигли значительно большего снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов на лице. Пациенты с локализованными высыпаниями на туловище также положительно отреагировали на терапию: показатели эффективности PGA 35,7% – в PERFECT 1 и 42,6% – в PERFECT 2 по сравнению с 25,0% и 29,9% для плацебо при  $p < 0,001$  (табл. 1) [18].

52-недельное открытое международное клиническое исследование проводилось одновременно с испытаниями PERFECT с 2015 по 2017 гг. в нескольких исследовательских центрах в США и Европе [20]. Основной целью этого исследования была оценка эффективности и долгосрочной

Таблица 1  
Результаты III фазы клинических испытаний трифаротена при вульгарных акне (адаптировано из Brumfiel CM и др., 2021 [19])

Результаты исследования	PERFECT 1		PERFECT 2	
	Трифаротен	Плацебо	Трифаротен	Плацебо
Эффективность IGA (лицо)	29,4%	19,5%	42,3%	25,7%
Эффективность PGA (тело)	35,7%	25,0%	42,6%	29,9%

Примечание: IGA – Global Assessment Investigator; PGA – Physician Global Assessment.

Таблица 2  
Результаты 52-недельного клинического испытания трифаротена при вульгарных акне (адаптировано из Brumfiel CM и др., 2021 [19])

Результаты исследования	12-я неделя	20 недель	38 недель	52 недели
Эффективность IGA (лицо)	26,6%	43,3%	57,6%	65,1%
Эффективность PGA (тело)	38,6%	54,1%	62,5%	66,9%
Улучшение со слов пациента	41,4%	-	-	-

Примечание: IGA – Global Assessment Investigator; PGA – Physician Global Assessment.

безопасности трифаротена 50 мкг/г у пациентов с вульгарными акне. Критерии приемлемости, оценки безопасности и конечные точки эффективности, измеренные исследователями (IGA для лица и PGA для туловища), были параллельны испытаниям PERFECT. Исследование также включало в себя оценки улучшения состояния кожи лица, которое оценивали пациенты по 6-балльной шкале (от 0 = полное улучшение до 6 = ухудшение). Качество жизни измерялось по 30-балльной шкале дерматологического индекса качества жизни (DLQI) (более высокий балл = большее нарушение качества жизни). В общей сложности участвовало 453 пациента, из них 348 пациентов завершили исследование.

Показатели эффективности терапии IGA и PGA, постепенно увеличивались на протяжении всего исследования (табл. 2). Улучшение состояния кожи лица (IGA) увеличилось с 26,6% на 12-й неделе до 57,6% на 38-й неделе и до 65,1% на 52-й неделе. Показатели PGA были немного выше: 38,6% – на 12-й неделе, 62,5% – на 38-й неделе и 66,9% – на 52-й неделе. Пациенты также указывали на эффективность терапии по отношению высыпаний, локализованных на лице. Доля пациентов, сообщивших о заметном улучшении или полном разрешении акне на лице, составила 41,4% на 12-й неделе, 54,8% на 26-й неделе и 66,6% на 52-й неделе.

В выше названных исследованиях пациенты указывали на хорошую переносимость препарата. Нежелательные явления, свойственные ретиноидам, достигали пиковых значений на 1-й неделе применения, после чего постепенно уменьшались. Большинство местных реакций проявлялось легким или умеренным жжением, эритемой, сухостью, шелушением и зудом. Тяжелые побочные эффекты, связанные с применением крема трифаротен наблюдались



Рисунок 1. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 12 недель.



Рисунок 2. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 12 недель.



Рисунок 3. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 2 месяцев.

в 0,3% случаев (зуд, эритема и раздражение на месте применения); 2,9% пациентов прекратили лечение в связи с нежелательными явлениями: раздражение кожи ( $n=10$ ) и ухудшение состояния заболевания ( $n=3$ ). На протяжении всего исследования не было выявлено клинически значимых изменений в лабораторных анализах. По завершении исследования 53,8% пациентов отметили улучшение качества жизни по шкале DLQI [20]. Для уменьшения выраженности дерматологических нежелательных эффектов в месте нанесения препарата рекомендуется использовать увлажняющие косметические средства с первого дня лечения трифаротеном [14, 20].

В 12-недельном исследовании J. Q. Del Rosso (2022) были продемонстрированы клинические случаи эффективного лечения пациентов с акне тяжелой степени (с единичными узлами и кистами) и с III, IV, V и VI фототипами кожи кремом трифаротен 0,005% в сочетании с пероральным антибиотиком доксициклином (дозировка 120 мг) [22].

Трифаротен продемонстрировал выраженные комедонолитические и противовоспалительные свойства, а также была доказана его эффективность в борьбе с поствоспалительной гиперпигментацией. Международные клинические исследования, данные которых приведены выше, а также ряд других исследований с трифаротеном, показали клиническую эффективность и хорошую переносимость

трифаротена в монотерапии у пациентов с акне средней степени тяжести, а в комбинации с пероральным антибиотиком у пациентов с тяжелыми акне (с единичными узлами и кистами).

Согласно Общей характеристике лекарственного препарата Акклиф, крем следует наносить тонким слоем на всю пораженную 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 оценить терапевтический эффект по состоянию пациента после 3-х месяцев лечения [14].

Приводим клинические примеры пациентов, которые мы наблюдали.

### Клинический пример 1

Пациент К. (19 лет) с жалобами на высыпания на коже лица, спины. Высыпания беспокоят пациента в течение 3 лет. За последний год имеется тенденция к ухудшению. Самостоятельно использовал наружные препараты, содержащие салициловую кислоту с незначительным эффектом. Пациент был поставлен диагноз «Акне, средняя степень тяжести». Был назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером. Через 12 недель после использования препарата индекс PGA снизился на 72,5%, индекс IGA снизился на 71,7%, что говорит о высокой эффективности трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Нежелательных явлений у пациента не отмечалось, за исключением сухости, которая прошла к концу первого месяца использования препарата.

### Клинический пример 2

Пациент Ш. (18 лет) с жалобами на высыпания на коже спины. Высыпания беспокоят пациента в течение 4 лет. Ранее пациент не лечился. Был установлен диагноз «Акне, средняя степень тяжести» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером. Через 2 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 63,3%, индекс IGA снизился на 61,6%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Нежелательных явлений у пациента не отмечалось.

### Клинический пример 3

Обратилась пациентка 34 лет с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят с подросткового возраста. Периодически наблюдаются обострения и ремиссия. Самостоятельно лечилась различными лекарственными средствами (антибиотики, салициловая кислота, дерматокосметика), несистемно. Со слов пациентки, эффекта от лечения не замечала. Был установлен диагноз «Акне взрослых» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 2 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 51,9%, индекс IGA снизился на 49,7%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени



Рисунок 4. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 2 месяцев.



Рисунок 5. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 4 месяцев.



Рисунок 6. Клинический пример использования наружного препарата, содержащего трифаротен, 1 раз в день в течение 4 месяцев.

тяжести. Во время лечения пациентка отмечала сухость, которая корректировалась с помощью дерматокосметики.

#### Клинический пример 4

Пациентка Л. (20 лет) с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят в течение 2 лет. Отмечает постепенное ухудшение течения заболевания. Ранее не лечилась. Был установлен диагноз «Акне взрослых» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 4 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 84,4%, индекс IGA снизился на 83,8%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Во время лечения пациентка отмечала сухость, которая корректировалась с помощью дерматокосметики.

#### Клинический пример 5

Пациентка З. (16 лет) с жалобами на высыпания на коже лица. Высыпания беспокоят в течение 3 лет. Самостоятельно использовала спиртосодержащие болтушки, без эффекта. Был установлен диагноз «Акне вульгарное, средняя степень тяжести» и назначен наружный препарат, содержащий трифаротен, 1 раз в день, вечером и дерматокосметика. Через 4 месяца после использования препарата индекс PGA снизился на 74,3%, индекс IGA снизился на 72,1%. Это подтверждает эффективность трифаротена в лечении акне средней степени тяжести. Во время лечения пациентку беспокоила сухость, которая купировалась применением специализированной дерматокосметики.

#### Заключение

Трифаротен – первый в своем классе топический ретиноид четвертого поколения, одобренный FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) как лекарственный препарат для лечения акне с локализацией на коже лица и/или туловища. В клинических исследованиях трифаротен крем 50 мкг/г показал положительные результаты безопасности, переносимости и эффективности у пациентов с акне средней степени тяжести (в монотерапии) и в комбинации с пероральным доксициклином у пациентов с акне тяжелой степени. Трифаротен демонстрирует высокую селективность к рецепторам ретиноевой кислоты RAR- $\gamma$ , преобладающих в коже, что обеспечивает клиническую эффективность в низкой дозировке (50 мкг/г) и хорошую переносимость. Минимальное системное воздействие препарата позволяет его применять на обширные участки туловища. Согласно Общей характеристике лекарственного препарата Акклиф, в РФ крем трифаротен 50 мкг/г показан к применению пациентам в возрасте старше 12 лет и у взрослых пациентов для наружной терапии акне средней и тяжелой степени при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул на коже лица и/или туловища.

#### Список литературы / References

1. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева и др. под ред. Л. С. Кругловой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 208 с. – ISBN 978-5-9704-7755-7, DOI: 10.33029/9704-6063-4-ACN-2021-1-208.
2. Acne and rosacea. Clinical manifestations, diagnosis and treatment / L. S. Kruglova, A. G. Stenko, N. V. Gryazeva and others, ed. L. S. Kruglova. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 208 p. – ISBN 978-5-9704-7755-7, DOI: 10.33029/9704-6063-4-ACN-2021-1-208.
3. Tan J. K., Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172 Suppl 1:3-12. doi: 10.1111/bjd.13462. PMID: 25597339.
4. Del Rosso J. Q., et al. A closer look at truncal acne vulgaris: prevalence, severity, and clinical significance. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(6):597-600.
5. Круглова Л. С., Иконникова Е. В. Результаты открытого сравнительного исследования эффективности и переносимости терапии двумя лекарственными формами адапалена (0,1% крем и 0,1% гель) с применением косметических средств и без них при акне легкой и средней степени. *Клиническая дерматология и венерология*. – 2018. – 17(5). – С. 74-78. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Results of an open comparative study of the effectiveness and tolerability of therapy with two dosage forms of adapalene (0.1% cream and 0.1% gel) with and without the use of cosmetics for mild to moderate acne. *Clinical dermatology and venereology*. – 2018. – 17(5). – С. 74-78.
6. Bhat Y. J., Latief I., Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):298.
7. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121(1):20-27. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x.
8. Tangheff EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(9):27-35.
9. Tenaud L., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol*. 2007; 16(6):500-506. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x.
10. Liu P. T., Krutik S. R., Kim J., Modlin R. L. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol*. 2005; 174(5):2467-2470. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.2467.

10. Aubert J., Piwnica D., Bertino B., Blanchet-Réthoré S., Carlavan I., Déret S., et al. Non-clinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018;179:442–56.
11. Beard R. L., Chandraratna R. A. RAR-selective ligands: Receptor subtype and function selectivity. In: Nau H., Blaner W. S., eds. *Retinoids: The Biochemical and Molecular Basis of Vitamin A and Retinoid Action. Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1999. p.:185–213.
12. Galderma. Galderma trifarotene development program meets key milestone for lamellar ichthyosis orphan disease [media release]; 2016. <http://www.galderma.com/>. Accessed June 9, 2016.
13. FDA. Novel drug approvals for 2019; 2019. <http://www.fda.gov>. Accessed October 15, 2019. 52.
14. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Рег. удостоверение ЛП-№ (001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. General characteristics of the drug Aklif. Reg. certificate LP-No. (001233)-(RG-RU) dated 09.19.2022.
15. Dreno B., Chavda R., Julia V., Khammari A., Blanchet-Réthoré S., Krishnaswamy J.K. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes. *Front Med.* 2021;8:745822. doi: 10.3389/fmed.2021.745822.
16. Chien A. Retinoids in acne management: review of current understanding, future considerations, and focus on topical treatments. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(12):s51–55.
17. Wagner N., Benkali K., Alio Saenz A., Poncet M., Graeber M. Clinical pharmacology and safety of trifarotene, a first-in-class RARγ-selective topical retinoid. *J Clin Pharmacol.* 2020. doi: 10.1002/jcph.1566.
18. Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized Phase 3 evaluation of trifarotene 50 mug/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.
19. 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 Jul 26;17:755–763. doi: 10.2147/TCRM.S286953. PMID: 34345173; PMCID: PMC8324978.
20. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 mug/g cream, a first-in-class RAR-gamma 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.
21. Tan J., et al. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD Int.* 2021;18:5:101–111.
22. DelRosso 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 Sep;12(9):2189–2200. doi: 10.1007/s13555-022-00788-w. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994159; PMCID: PMC9464295.

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

**Сведения об авторах**

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru). eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Майрансаева София Руслановна**, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [sofia.mairansaeva@gmail.com](mailto:sofia.mairansaeva@gmail.com). ORCID: 0009-0000-8395-734X

**Грязева Наталья Владимировна**, к.м.н., врач-дерматовенеролог, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [tytnrik@yandex.ru](mailto:tytnrik@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-3437-5233

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Автор для переписки:** Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Майрансаева С.Р., Грязева Н.В. Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2024; (9): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-73-79>

**About authors**

**Kruglova Larisa S.**, DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru). eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Mayransaeva Sofia R.**, resident at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [sofia.mairansaeva@gmail.com](mailto:sofia.mairansaeva@gmail.com). ORCID: 0009-0000-8395-734X

**Gryazeva Natalya V.**, PhD Med, dermatovenereologist, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [tytnrik@yandex.ru](mailto:tytnrik@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-3437-5233

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Kruglova Larisa S. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**For citation:** Kruglova L.S., Mayransaeva S.R., Gryazeva N.V. Trifarotene, a retinoid of the fourth generation, in the treatment of acne: the first experience of use in a real clinical practice. *Medical alphabet.* 2024; (9): 73–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-73-79>



**Подписка на журнал  
2024 год**



**Медицинский  
алфавит**

«Медицинский алфавит». Серия «Дерматология»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru).

**ООО «Альфмед»**

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ»

г. МОСКВА К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

**Годовая подписка** на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Дерматология» (2 выпуска в год).

Цена: 1400 руб. (печатная версия) или 1000 руб. (электронная версия) в год.

**Как подписаться**

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto:medalfavit_pr@bk.ru) или [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru).
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».