دانستنی‌هایی درباره تریفاروتن داروی جدید ضدآکنه و لگاریس

دکتر مرتضی ثمینی
استاد فارماکولوژی

۱ـ رتینوییدها از لحاظ شیمیایی مرتبط با ویتامین A یا رتینول هستند. این‌ها گروهی از مولکول‌ها شامل ترکیبات طبیعی با فعالیت ویتامین A و نیز ترکیبات سنتتیک مشابه رتینول یا اسید رتینوییک می‌باشند.

۲ـ سابقاً رتینوییدها به سه نسل تقسیم‌بندی می‌شدند.

نسل اول: رتینوییدهای nonaromatic مثل تره‌تینویین و ایزوتره‌تینویین

نسل دوم: رتینوییدهای منوآروماتیک مثل آسی‌تره‌تین و اتره‌تی‌نیت

نسل سوم: رتینوییدهای پلی‌آروماتیک مثل آداپالن، بکساروتن و تازاروتن.

اخیراً نسل چهارم رتینوییدها به جمع این داروها اضافه شده که اولین آن‌ها تریفاروتن (Trifarotent) می‌باشد.

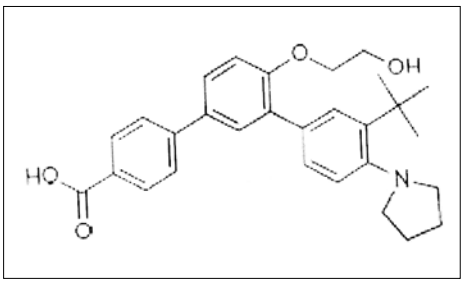
نسل اول و سل سوم رتینوییدها، درمان اصلی و مؤثر برای آکنه هستند ولی اثر انتخابی روی گیرنده‌های اسیدرتینوییک ندارند. **تریفاروتن** که اولین رتینویید نسل چهارم است، به‌طور انتخابی گیرنده‌های اسیدرتینوییک گاما ($RAR\gamma$) را هدف قرار می‌دهد که این گیرنده‌ها در پوست به تعداد فراوان وجود دارد. ضمناً به علت متابولیز شدن سریع در کبد و کارآیی خوب داروی مناسب و سالم برای درمان آکنه می‌باشد.

۳ـ رتینوییدهای آندوژن: رتینوییدها (۱۳ـ سیس‌ـ رتینوییک اسید) یا ایزوتره‌تینویین و ترنس‌ـ رتینوییک اسید یا تره‌تینویین، داروهای ضد آکنه هستند که عملکرد و کراتینیزه شدن غدد سباسه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. رتینوییک اسید، هر دو در پلاسمای

خون انسان وجود دارند و معلوم شده که ۱۳ ـ سیس ـ رتینوییک اسید از ایزومریزاسیون ترنس ـ رتینوییک اسید آندوژن مشتق می‌شود در حالی که ترنس ـ رتینوییک اسید از مبداء مواد مغذایی و به‌عنوان محصول فرعی متابولیسم رتینول تولید می‌شود. نشان داده شده که در بیماران مبتلا به آکنه، کمبود رتینوییدهای آندوژن وجود داشته و مصرف رتینوییدها در درمان آکنه سودمند واقع می‌شود. نتیجه‌گیری می‌شود که ویتامین A و مشتقات آن (رتینوییدها) در ساخته شدن و سلامت پوست، مو و غدد سباسه بسیار ضروری بوده و کمبود ویتامین A و رتینوییدهای آندوژن در پاتوژنز آکنه دخیل می‌باشد.

۴ـ گیرنده‌های اسیدرتینوییک (RAR): دلایل متقاعدکننده‌ای وجود دارد که اثرات رتینوییدها از طریق گیرنده‌های هسته‌ای RAR (گیرنده اسیدرتینوییک) و RXR (گیرنده Retinoidx) که برای هر دو نوع گیرنده، Subtype به نام RARα ، RARβ و RARγ وجود دارد که هر کدام از این‌ها توسط ژن‌های متفاوت رمزگذاری می‌شوند. به‌علاوه، برای هر Subtype، چند ایزوفرم شناسایی شده است. RXR اختصاصاً به ۹ ـ سیس ـ رتینوییک اسید متصل می‌شود در حالی که RAR، هم به all - trans - retinoic acid و هم به ۹ ـ سیس ـ رتینوییک اسید متصل می‌شوند. امروزه معلوم شده که آگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های RARγ مثل تریفاروتن، نسل جدیدی از داروهای ضدآکنه هستند که ضمن سالم‌تر بودن، کارآیی بهتری نسبت به داروهای قبلی دارند. داروهای قبلی آگونیست‌های غیراختصاصی با اثر دوجانبه بر RARβ و RARγ بوده و اثرات جانبی بیشتر از آگونیست‌های اختصاصی دارند.

۵ـ فرمول مولکولی تریفاروتن $C_{29}H_{33}NO_4$ و فرمول ساختاری به‌صورت شکل (۱) دارد. این دارو در آب نامحلول است.



شکل ۱ ـ ساختار شیمیایی تریفاروتن

۶ـ کرم ۰/۰۰۵ درصد تریفاروتن برای درمان آکنه facil (پیشانی، گونه‌ها و چانه) و truncal (سینه، شانه‌ها و پشت) مصرف می‌شود. دارو، عصرها، یک بار در روز به‌صورت یک لایه نازک به نواحی مبتلا به آکنه مالیده می‌شود.

۷ـ مکانیسم اثر تریفاروتن: تریفاروتن، آگونیست گیرنده‌های اسیدرتینوییک (RAR) با فعالیت ویژه روی ساب‌تایپ گاما (RARγ) است که با تحریک گیرنده اسیدرتینوییک منجربه تنظیم عملکرد ژن‌های هدفی می‌شود که در ارتباط با تمایز سلولی و ایجاد التهاب می‌باشند. تنظیم فعالیت ژن از طریق تنظیم transcription (تبدیل DNA به RNA) انجام می‌شود و به این جهت به این گیرنده‌ها transcriptional regulators اطلاق می‌شود. مکانیسم دقیق ایجاد بهبودی آکنه توسط تریفاروتن روشن نشده است.

۸ـ فارماکوکینتیکس تریفاروتن: حداکثر غلظت پلاسمایی این دارو در بیماران بزرگسال با مصرف یک

جدول ۱ـ درصد بروز بیشترین اثرات جانبی مساوی یا کمتر از ۱ درصد

Adverse Reactions Occurring in <1.0% of Subjects with Acne Vulgaris of the Face and Trunk in the Two 12-week Phase 3 Clinical Trials		
Preferred Term	**AKLIEF Cream (N=1220)**	**Vehicle Cream**
Application site irritation	91 (7.5)	4 (0.3)
Application site pruritus	29 (2.4)	10 (0.8)
Sunbun	32 (2.6)	6 (0.5)

بار در روز از کرم آن بین ۵ تا ۱۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بوده است. ۹۹/۹ درصد تریفاروتن در خون به پروتئین متصل می‌شود. نیمه عمر این دارو بین ۲ تا ۹ ساعت بوده و عمدتاً توسط ایزوآنزیم‌های CYP_3A_4، CYP_2C_9 و CYP_2C_8 و به مقدار کم توسط CYP_2B_6 متابولیزه شده و عمدتاً توسط روده دفع می‌شود.

۹ـ کرم تریفاروتن (Aklief) ضایعات التهابی را در عرض دو هفته در صورت و چهار هفته در پشت، شانه‌ها و سینه به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد، این کرم به خوبی تحمل شده و بیشترین اثرات جانبی مشاهده شده با آن، ایجاد تحریک، خارش و آفتاب سوختگی در ناحیه تحت درمان بوده است. این اثرات جانبی مساوی یا کمتر از ۱ درصد در بیماران گزارش شده است (جدول ۱). نتایج، از دو مطالعه بالینی از نوع randomizod, double-blind, Vehicl - Controlled که روی ۲۴۰۰ بیمار و به مدت ۱۲ هفته تحت درمان بوده‌اند گزارش شده است. درصد کمتری از بیماران نیز در ۴ هفته اول درمان آریتم، خشکی پوست و احساس سوزش در ناحیه مصرف نشان داده‌اند (جدول ۲) که با ادامه درمان، شدت این عوارض کاهش یافته است.

بهتر است بیمار در طول درمان کمتر در معرض اشعه اولتراویوله مثل نور خورشید قرار گیرد و در صورتی که این مورد غیر ممکن باشد باید ناحیه تحت درمان با لباس یا فرآورده‌های ضدآفتاب (SunScreen) حفاظت شود.

۱۰ـ موارد احتیاط در طول درمان با تریفاروتن: در موقع مصرف کرم تریفاروتن باید از تماس چشم‌ها، لب‌ها و مخاط بینی با دارو اجتناب شده و دارو نباید روی پوست ناسالم مبتلا به اگزما و دچار آفتاب‌سوختگی مالیده شود. از مصرف همزمان تریفاروتن با سایر فرآورده‌های موضعی محرک باید خودداری شود. در مادران شیرده باید از مالیدن کرم تریفاروتن روی نوک سینه و ناحیه تیره رنگ اطراف آن اجتناب شود.

۱۱ـ مصرف تریفاروتن در خانم‌های حامله و شیرده: استفاده از کرم تریفاروتن توسط خانم حامله روی جنین اثر مضر دارد یا نه هنوز روشن نشده است. خانم‌های شیرده باید کرم تریفاروتن را در کمترین سطح پوست و کوتاه‌ترین مدت ممکن استفاده کنند.

۱۲ـ مصرف پدیاتریک تریفاروتن: سالم بودن و سودمندی این فرآورده در بچه‌های زیر ۹ سال محرز نشده است.

۱۳ـ تداخل اثر تریفاروتن با قرص ضدحاملگی: به نظر نمی‌رسد استفاده از کرم موضعی تریفاروتن، غلظت

جدول ۲ـ اثرات جانبی با درصد کمتر

Face	AKLIEF N = 1214 Maximum Severity during Treatment			Vehicle Cream N = 1194 Maximum Severity during Treatment		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Erythema	30.6%	28.4%	6.2%	21%	6.8%	0.8%
Scaling	37.5%	27.1%	4.9%	23.7%	5.6%	0.3%
Dryness	39%	29.7%	4.8%	29.9%	6.8%	0.8%
Stinging/Burning	35.6%	20.6%	5.9%	15.9%	3.8%	0.5%
Trunk		**N=1202**			**N=1185**	
Erythema	26.5%	18.9%	5.2%	12.7%	4.4%	0.4%
Scaling	29.7%	13.7%	1.7%	13.2%	2.6%	0.1%
Dryness	32.9%	16.1%	1.8%	17.8%	3.9%	0.1%
Stinging / Burning	26.1%	10.9%	4.3%	9.2%	2.2	0.5%

خونی اتینیل اســترادیول و لوونورژســترل موجود در قرص کنتراسپتیو را تحت تأثیر قرار دهد.

۱۴ـ نتیجه‌گیــری: مصــرف یــک بــار در روز کرم تریفاروتن که آگونیســت اختصاصی گیرنده RARγ است داروی ســالم، به خوبی قابل تحمل و مؤثر در بیماران مبتلا به آکنه صورت و بدن اســت که اثرات جانبی کمتر از رتینوییدهای با اثر غیراختصاصی دارد.

منابع

1. Aubert J. Nonclinical and human pharmacology of the potenta selective topical retioid agonist trifarotene. Br J Dermatol 2018; 179(2): 442-456.

2. Ballow M. Expression and regulation of nuclear netinoic acid receptors in human lymphoid cells. J Clin Immunol 2003; 23: 46-49.

3. Blume-peytavi U. Long-term safety and efficacy of trifaroten 50μg/g craam, a first-in-class RARγ gelective topical retinoid, in patient with moderat facial and truncalacne. J Eup Acta Dermatol Venerel 2019; I 1-20.

4. Everts HB. Endogenous vetinoids in the hair follicle and Sebaceous yland. Biochem Biophys Acta 2012; 182(11): 222-229.

5. Germain P. International union of pharmacology. LX. Retionoic Acid Receptors. Pharmacol Rev 2006; 58(4): 712-725.

6. Keller H. Learn more about Retionic Acid Derivative molecular and cellular Endocrinology. Principles medical Biology; 1997.

7. Matsuoka LY. are endogenous Retionids involved in the pathogenesis of Acne? Arch Dermatol. 1991; 127(7): 1072-1073.

8. Thoreau E. Structure - based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RARγ agonist for the treatment of acne. Bioorganic Med Chem Lett 2018; 28(10): 1736-1741.

9. https://www.rxlist.com/akief-drug.htm#description