



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010116918/15**, **28.04.2010**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **28.04.2010**(45) Опубликовано: **10.08.2011** Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **BARDAZZI F. Et al. Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. Dermatol Online J. 2007 Oct 13; 13(4):4. RU 2008122964 A, 20.12.2009. СКРИПКИН Ю.К. Кожные и венерические болезни. - М.: Гэотар-Медиа, 2009, с.129-135. ПАНКРАТОВ В.Г. Использование сумамеда (азитромицина) в дерматовенерологической практике. Мед. новости, 1997, №9, с.49-51.**

Адрес для переписки:

**620076, г.Екатеринбург, ул. Щербакова, 8,
ФГУ УрНИИДВиИ Росмедтехнологий, Г.И.
Мелиховой**

(72) Автор(ы):

**Кунгуров Николай Васильевич (RU),
Кохан Муза Михайловна (RU),
Шабардина Ольга Владимировна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное учреждение
"Уральский научно-исследовательский
институт дерматовенерологии и
иммунопатологии Федерального агентства
по высокотехнологичной медицинской
помощи" (ФГУ "УрНИИДВиИ
Росмедтехнологий") (RU)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано для лечения больных акне средней степени тяжести. Лечение проводят путем приема по схеме азитромицина. Азитромицин принимают 3 раза в неделю в течение 6 недель. Причем первые 3 недели

азитромицин принимают по 500 мг, а последующие три недели - по 250 мг. Способ является щадящим для больных акне, обеспечивает сокращение продолжительности терапии и курсовой дозы, что позволило существенно повысить клиническую эффективность терапии при снижении риска возникновения побочных эффектов. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)**A61P 17/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010116918/15, 28.04.2010**(24) Effective date for property rights:
28.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: **28.04.2010**(45) Date of publication: **10.08.2011 Bull. 22**

Mail address:

**620076, g.Ekaterinburg, ul. Shcherbakova, 8, FGU
UrNIIDViI Rosmedtekhnologij, G.I. Melikhovoj**

(72) Inventor(s):

**Kungurov Nikolaj Vasil'evich (RU),
Kokhan Muza Mikhajlovna (RU),
Shabardina Ol'ga Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Ural'skij nauchno-issledovatel'skij institut
dermatovenerologii i immunopatologii
Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoj
meditsinskoj pomoshchi" (FGU "UrNIIDViI
Rosmedtekhnologij") (RU)****(54) METHOD OF TREATING MODERATE ACNE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: treatment is carried out by administration of azythromycin according to the schedule. Azythromycin is taken 3 times a week for 6 weeks. For the first 3 weeks, azythromycin is taken in a dose 500 mg, and for the following three weeks -

in a dose 250 mg.

EFFECT: method is sparing for the patients suffering acne, provides reduced length of treatment and a course dose that has allowed to provide essentially higher clinical effectiveness with reduced risk of side effects.

2 ex, 1 tbl

RU 2 425 682 C1

RU 2 425 682 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии, и может быть использовано для лечения больных акне средней степени тяжести (папуло-пустулезной формы акне).

Акне - наиболее часто встречающееся заболевание в практике врача дерматовенеролога (Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003; с.14-119.). Частота встречаемости у подростков и лиц молодого возраста достигает по данным разных авторов 65,0-95,0% (Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / А.А.Кубанова, В.И.Кисина, Л.А.Блатун, А.М.Вавилов и др. М.: Литтерра, 2005; 882 с).

Акне - хроническое заболевание, которое характеризуется поражением кожи лица, спины, груди.

Заболевание характеризуется сложным этиопатогенезом с первичным поражением сально-волосяной единицы. В патогенезе имеют значение четыре взаимосвязанных фактора: фолликулярный гиперкератоз, андрогениндуцированная гиперсекреция сальных желез, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и воспаление.

В развитии воспалительного процесса в сально-волосяных фолликулах принимают участие следующие условно-патогенные микроорганизмы: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Malassezia* и др. (Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 1:9-15, Leeming J.P., Holland K.T., Cunliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. Brit. J. Derm., 1988, 118 (2), 203-8).

Лечение угревой сыпи представляет сложную задачу в связи с возрастающей резистентностью возбудителей акне к применяемым антибактериальным препаратам. Системная терапия угревой сыпи патогенетически обоснована при локализации кожных элементов (папул и пустул) на коже лица, груди, плечах, спине и отсутствии эффекта от топической терапии. В лечении акне наиболее часто применяется тетрациклин, доксициклин, ко-тримоксазол, эритромицин.

Рекомендован 2- или 3-кратный ежедневный прием одного из перечисленных препаратов в течение 14-28 дней (Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / А.А.Кубанова, В.И.Кисина, Л.А.Блатун, А.М.Вавилов и др. М.: Литтерра, 2005; 882 с.). По данным зарубежных рекомендаций продолжительность терапии составляет от 8 недель до 6 месяцев. Однако формирование резистентности *P.acnes* к данным системным антибактериальным препаратам неуклонно увеличивается с 70-х годов (Aamir Haider, MD, PharmD; James C.Shaw, MD, FRCPC. Treatment of Acne Vulgaris. JAMA. 2004; 292:726-735.), что приводит к поиску новых препаратов и схем их применения в терапии акне.

Интерес к препарату макролидного ряда - азитромицину вызван широким спектром действия препарата, хорошей антибактериальной активностью в отношении *P.acnes*, длительностью сохранения в очагах инфекции. Побочные эффекты при лечении азитромицином наблюдаются значительно реже, чем у эритромицина и тетрациклина. Однако пролонгированное применение чаще является причиной возникновения побочных эффектов препаратов, что снижает комплаентность к терапии акне.

Наиболее близким техническим решением к заявляемому является схема применения азитромицина в дозе 500 мг 3 раза в неделю продолжительностью 8

недель (Bardazzi F. et al. Azithromycin: A new therapeutical strategy for acne in adolescents / Federico Bardazzi MD, Francesco Savoia MD, Gianluca Parente MD, Michela Tabanelli MD, Riccardo Balestri MD, Giuseppe Spadola MD, Emi Dika MD // Dermatology Online Journal 2008. - 13 (4):4 (<http://dermatology.cdlib.org/134/original/azithromycin/bardazzi.html>).

Несмотря на благоприятное воздействие азитромицина (у 32 пациентов из 52 на 8 неделе терапии, т.е. 61,5%), у 11,5% наблюдалось незначительное улучшение и появление свежих элементов на фоне лечения, у 5,8% наблюдались побочные явления: изжога и тошнота.

Задачей изобретения является повышение эффективности лечения больных акне.

Технический результат, который будет достигнут от использования изобретения заключается в снижении риска побочных эффектов проводимой терапии.

Технический результат достигается тем, что способ лечения акне средней степени тяжести осуществляют путем приема азитромицина 3 раза в неделю в течение 6 недель, причем первые 3 недели по 500 мг, а последующие три недели - по 250 мг.

Сущность изобретения заключается в схеме применения азитромицина.

Азитромицин - антибиотик широкого спектра действия. Является представителем новой подгруппы макролидов - азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Азитромицин (Сумамед) активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp. групп C, F и G, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*; анаэробных бактерий: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. Препарат также активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5-7 дней после приема последней дозы. Антибактериальные свойства препарата обосновывают его применение в лечении инфекций кожи и мягких тканей. Противопоказанием для приема препарата является повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов. Применяется per os за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Препарат принимают 1 раз в сутки.

Применение азитромицина в течение 6 недель по предложенной схеме обеспечивает положительную клиническую динамику, которая, как правило, начиналась в первые 14 дней терапии и выражалась регрессом папул и пустул, в прекращении появления новых воспалительных элементов. К моменту завершения курса лечения азитромицином у больных наблюдалось отсутствие появления свежих элементов, отсутствие воспалительных элементов, сохранение гиперпигментированных рубчиков и пятен на месте прежних элементов.

Из анализа научно-технической и патентной литературы заявляемой схемы лечения акне средней степени тяжести, приводящей к значительному (резкому) снижению риска побочных эффектов проводимой терапии, нами не выявлено, что соответствует критериям патентоспособности изобретения «новизна» и «изобретательский уровень».

Изобретение осуществляется следующим образом.

Способ лечения применяется в амбулаторных условиях.

Больным акне назначали азитромицин в терапевтической дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 3-х недель, в последующие 3 недели 250 мг 3 раза в неделю. Курсовая

доза составила 6,75 г.

При оценке клинической эффективности данным способом лечения больных акне учитывали следующие критерии:

- 1) динамику объективных клинических проявлений (подсчет угревый высыпаний);
- 2) наличие побочных явлений.

Использование предлагаемого способа терапии поясняется следующими примерами.

Пример 1. Больная Е-а, 15 лет. Обратилась в поликлинику с жалобами на множественные высыпания на коже лица и спины. Болея данным заболеванием в течение 1,5 лет, когда впервые на коже лица появились единичные пустулы, папулы. Обращалась к дерматологу по месту жительства, назначались витамин А, препараты цинка, наружно-спиртовые растворы с кратковременным положительным эффектом. Ухудшение отмечает в течение 5 месяцев в виде значительного увеличения количества высыпаний, длительно не проходящих воспалительных проявлений, в связи с чем была направлена в поликлинику УрНИИДВиИ. На основании данных анамнеза, клинической картины больной был выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести».

Общее состояние на момент обращения в поликлинику оценивалось как удовлетворительное. При осмотре больной: высыпания имеют распространенный характер, расположены преимущественно на коже лица, спины, представлены многочисленными ярко гиперемизированными папулами и пустулами до 0,8-1,0 см в диаметре. Кроме этого, на коже спины отмечены крупные папулы, диаметром до 1,5 см. Множество комедонов и гиперпигментированных рубчиков.

Больной было назначено лечение: азитромицин (сумамед) 500 мг 3 раза в неделю per os в течение 3-х недель, затем в дозе по 250 мг в течение 3-х недель.

В результате проводимой терапии с 14 дня лечения отмечалось улучшение состояния кожного процесса: значительное уменьшение новых элементов, регресс прежних папул. К 42 дню терапии заявленным способом у больной была зафиксирована клиническая ремиссия (отсутствие свежих высыпаний и воспалительных элементов). Побочных реакций и осложнений терапии не отмечалось. В динамике дальнейшего наблюдения повторные курсы антибактериальной терапии не назначались в связи с сохранением ремиссии.

Пример 2. Больной Г-в, 18 лет. Пациент обратился в поликлинику с жалобами на крупные множественные высыпания преимущественно на коже спины. Болен около 3 лет, когда впервые на коже лица появились единичные пустулы, папулы. Лечился у дерматолога по месту жительства, преимущественно наружными спиртовыми растворами, короткими курсами антибактериальной терапии (доксциклин). Ухудшение отмечает в течение 3 месяцев в виде значительно увеличения количества высыпаний, в связи с чем самостоятельно обратился в поликлинику УрНИИДВиИ. На основании данных анамнеза, клинической картины, больному был выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести».

Общее состояние на момент обращения в поликлинику оценивалось как удовлетворительное. При осмотре больного: высыпания имеют распространенный характер, расположены преимущественно на коже спины, представлены многочисленными папулами и пустулами до 0,5-0,8 см в диаметре, единичные до 1,2 см. Сальность кожи повышена, множество комедонов и гиперпигментированных рубчиков.

Больному было назначено лечение: азитромицин 500 мг 3 раза в неделю per os в

течение 3 недель, затем в дозе 250 мг 3 раза в неделю в течение 3 недель.

В результате проведенной терапии после первой недели лечения отмечалось улучшение состояния кожного процесса: значительное уменьшение новых элементов, регресс прежних папул. К окончанию терапии (6 недель) заявленным способом у пациента была зафиксирована клиническая ремиссия (полное отсутствие свежих высыпаний и воспалительных элементов). За время лечения не было побочных реакций и осложнений терапии не отмечалось. Ремиссия сохранялась в течение 5 месяцев.

Предложенный способ был применен в лечении 12 больных акне средней степени тяжести, в возрасте от 15 до 24 лет, в том числе 9 женщин и 3 мужчин. Давность заболевания составляла от 1,5 до 6 лет. Диагнозы были установлены в клинике УрНИИДВиИ. Уже в первые 14 дней терапии наблюдалась положительная клиническая динамика, которая выражалась регрессом папул и пустул, в прекращении появления новых воспалительных элементов. К моменту завершения курса азитромицина (сумамеда) у больных наблюдалось отсутствие появления свежих элементов, отсутствие воспалительных элементов, сохранение гиперпигментированных рубчиков и пятен на месте прежних элементов.

Продолжительность ремиссии заболевания составила 4 месяца при продолжении топической терапии (отсутствовала необходимость применения других системных антибактериальных препаратов по кожному процессу). Сравнительные данные показателей клинической эффективности по заявляемому способу и способу по прототипу приведены в таблице.

Сравнение показателей клинической эффективности лечения			Таблица
Показатели	Bardazzi F. et al., 2008 - прототип (n=52)	Заявляемый способ (n=12)	
1. Общая результативность лечения в сроке 6 недель (процент регресса угревого счета)	75,3%	79,6%	
2. Клиническая эффективность (6 недель терапии):			
- Полная ремиссия (более 75% регресса угревого счета)	-	83,3%	
- Значительное улучшение (20-50% регресс угревого счета)	46,1%	16,7%	
- Без эффекта (менее 20% регресса угревого счета)	11,5%	-	
3. Курсовая доза антибиотика (6 недель лечения)	9,0 г	6,75 г	
4. Курс лечения	8 недель	6 недель	
5. Побочные явления	5,8%	-	

Как видно из таблицы, пациенты, получившие курс лечения в поликлинике УрНИИДВиИ, имели прогрессивное снижение количества угревых элементов от начала лечения к моменту окончания терапии на 79,6% (с 21,6 до 4,4 баллов в среднем по группе). Общая результативность лечения пациентов с акне, описанная в статье (прототип), была ниже и составила 75,3% на 6 неделе терапии (с 27,4 до 6,7 в среднем по группе).

У всех пациентов поликлиники УрНИИДВиИ после окончания терапии азитромицином была достигнута более высокая клиническая эффективность: 83,3% (10 больных) имели полную ремиссию заболевания (75% и более регресса воспалительных проявлений), у 16,7% (2 больных) было зарегистрировано улучшение (50% регресса воспалительных проявлений). Отсутствовали пациенты без эффекта от лечения.

По данным прототипа большинство пациентов имело клиническое улучшение (20-50% регресса угревого счета) - 46,1%. Незначительный эффект от проведенного

лечения был у 11,5% (6 пациентов). Наибольшая антибактериальная нагрузка была у больных, получавших 8-недельный курс азитромицина (курсовая доза составила 9 г).

В нашем случае, достижение клинической ремиссии у больных акне средней степени тяжести сопровождалось назначением значительно меньших курсовых доз антибактериального препарата (6,75 г) и меньшей продолжительностью приема, что предотвращало наступление побочных эффектов и существенно снижало риск наступления осложнений от проводимой терапии.

За время наблюдения пациентов в поликлинике УрНИИДВиИ не было зарегистрировано побочных явлений, что было значительным преимуществом по сравнению с прототипом (побочные эффекты были у 5,8% больных).

Анализ данных таблицы позволил выявить различия в количественных и качественных показателях клинической эффективности у больных акне при проведении заявляемой схемы терапии и схемы терапии по прототипу.

Таким образом, апробирован новый, щадящий способ лечения больных акне, включающий назначение антибактериального препарата, сокращающий продолжительность терапии и курсовой дозы, что позволило существенно повысить клиническую эффективность терапии при снижении риска побочных эффектов.

Формула изобретения

Способ лечения акне средней степени тяжести путем приема по схеме азитромицина, отличающийся тем, что азитромицин принимают 3 раза в неделю в течение 6 недель, причем первые 3 недели по 500 мг, а последующие три недели - по 250 мг.