

Трансдермальные системы доставки местных средств: новые перспективы

✉ С.Г. Гаврилов^{1, 2}

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

¹ Кафедра факультетской хирургии № 1 Лечебного факультета

² Научно-исследовательский институт клинической хирургии

Обзор посвящен анализу возможностей применения топических средств для уменьшения или устранения проявлений хронических заболеваний вен с использованием липосомальных и ниосомальных трансдермальных систем доставки. Представлены современные концепции механизмов ускорения чрескожной диффузии активных компонентов топических средств. Рассмотрены преимущества и недостатки липосомальных и ниосомальных систем, проведен анализ используемых топических средств для уменьшения или устранения симптомов заболеваний вен. Даны описание и характеристика нового средства Венарус Гель, оценены перспективы его дальнейшего применения во флебологической практике.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, топические средства, трансдермальные системы доставки, ниосомы, Венарус Гель.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) — группа нозологий, основой которых служит нарушение венозного оттока [1, 2]. Это обуславливает схожие клинические проявления варикозной и посттромботической болезней, ангиовенозных дисплазий, выраженность которых наиболее объективно представлена в классификации CEAP (Clinical—Etiological—Anatomical—Pathophysiological — клинические проявления—этиология—анатомическая локализация—патогенез) [3]. Тяжесть, боль, телеангиоэктазии, варикозные вены, отек, кожные трофические изменения являются общими клиническими симптомами и признаками этих заболеваний. Различные способы коррекции (как немедикаментозные, так и медикаментозные) направлены на купирование именно этих проявлений ХЗВ.

Современная концепция лечения ХЗВ основана на проведении комплекса меро-

приятий, включающих фармакотерапию, применение компрессионных и местных (топических) средств и хирургические вмешательства. Несмотря на высокую распространенность указанной патологии (по разным данным, от 15 до 60% населения) [4, 5], хирургическое лечение показано лишь 10% пациентов с ХЗВ, у остальных же основным методом лечения служит консервативная терапия. Это обусловлено тем, что в эпидемиологические исследования включают пациентов с любыми проявлениями ХЗВ. В структуре данной когорты довольно большую часть составляют пациенты с начальными проявлениями заболевания, такими как утомляемость и тяжесть в нижних конечностях, внутрикожный варикоз, преходящий отек лодыжек, болевые ощущения, коррекция которых возможна лишь с помощью топических средств и системной фармакотерапии. Флеботропные препараты (флеботоники, венотоники) представляют собой разнородную группу лекарственных средств, использующую-

Контактная информация: Гаврилов Сергей Геннадьевич, gavriloffsg@mail.ru

ся для лечения ХЗВ [2, 6]. Большинство этих препаратов являются натуральными флавоноидами, извлеченными из растений. Синтетические продукты, содержащие флавоноиды, также используют для лечения венозных заболеваний. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению их фармакологических и клинических характеристик, механизм действия флеботоников до конца не ясен [2, 7, 8]. Эти препараты действуют на макро- и микроциркуляторном уровне, улучшая венозный тонус и снижая капиллярную проницаемость [9, 10]. Несмотря на высокую клиническую эффективность пероральных веноактивных лекарств, согласно данным последнего кокрейновского обзора, побочные эффекты и неблагоприятные события на фоне венотонической терапии возникают у 0,4–9,5% пациентов, а риск их развития колеблется от 0,6 до 1,5 (95% доверительный интервал 0,5–6,6) [1]. Кроме того, следует отметить, что проведение пероральной флеботропной терапии целесообразно при С3–С6 классе ХЗВ по классификации CEAP, и в подавляющем большинстве исследований оценивается эффективность лечения венотониками у пациентов именно с тяжелыми формами хронической венозной недостаточности (отек, трофические нарушения, венозная язва).

Как указано выше, у большей части пациентов с ХЗВ имеют место С0–С2 классы заболевания по CEAP, и у таких больных актуально купирование обратимых функциональных нарушений и субъективных неприятных ощущений в нижних конечностях (парестезии, тяжесть, боль, утомляемость), когда использование веноактивных средств не совсем оправданно. В то же время у этой группы пациентов вполне обосновано применение топических средств. Безусловно, местные средства используют и у пациентов с венозными язвами, но их назначение продиктовано совсем другими задачами, нежели устранение дискомфорта в нижних конечностях.

Топические средства

Топические средства включают в себя разнообразные мази, гели, спреи и эмульсии. Исторически использование подобных средств, вероятно, наиболее древний метод лечения заболеваний вен, не теряющий своей актуальности. Надо отметить, что до сих пор в качестве местного средства лечения венозных язв используют мед, и результаты такого лечения сопоставимы с применением современных раневых покрытий [11].

Среди топических средств, применяемых во флебологической практике, следует указать препараты, в основе которых содержатся самые разнообразные **активные компоненты (АК)**, воздействующие на клинические проявления заболевания (флебоактивные/венотонизирующие, противовоспалительные, анальгезирующие и др.).

Местные венотонизирующие средства чаще всего используют в случае развития побочных эффектов системных препаратов или при ранних формах ХЗВ. Эффективность этих средств в значительной мере зависит от способа трансдермальной доставки веноактивного агента (см. ниже).

Гепаринсодержащие топические препараты обеспечивают клинический эффект у пациентов с варикотромбофлебитом, постинъекционным тромбофлебитом, после флебэктомии для ускорения редукции подкожных кровоизлияний.

Противовоспалительные мази и гели применяют в лечении флебитов и тромбофлебитов, индуративного целлюлита при С4 классе ХЗВ по CEAP. Эти же средства оказывают анальгезирующий эффект благодаря добавлению в них лидокаина.

Глюкокортикостероидные местные средства необходимы для лечения пациентов с тяжелыми формами ХЗВ, при варикозной экземе, дерматите, кожных аллергических реакциях на веноактивные и гепаринсодержащие препараты, протеолитические и гидрофильные мази, используемые в лечении венозных язв. В редких случаях такие средства применяют у пациентов с аллергией на латекс, каучук, эластан.

Противогрибковые мази необходимы для устранения грибковой инфекции, зачастую присутствующей у пациентов с запущенными формами ХЗВ.

Общий принцип назначения местных флебологических средств зависит от состояния кожи: если она сухая, целесообразно использовать мазь (некоторые гели также содержат активные вещества, способствующие смягчению кожи), в случае наличия дерматита и экземы показано применение геля [12].

Трансдермальные системы доставки АК местных средств

Кожа является уникальным барьером, защищающим организм человека от неблагоприятных воздействий внешней среды. Она состоит из нескольких слоев: наружного — *эпидермиса* (0,05–0,1 мм), покрытого роговым слоем и являющегося основным барьером для проникновения АК; *дермы* (до 2–3 мм), состоящей из коллагеновых и эластических волокон, фибробластов, гистиоцитов, макрофагов и др. и содержащей субпапиллярное сосудистое сплетение; *гиподермы* (2–5 см) — жировой клетчатки, организованной из адипоцитов, объединенных в компактные дольки, разделенные септами, в которых расположено множество венозных и лимфатических сосудов и нервных волокон.

Огромное количество фармакологических продуктов предназначено для нанесения на кожу. Вместе с тем молекулы с соответствующими физико-химическими свойствами могут лишь в небольшом объеме преодолеть роговой слой, вызывая системный эффект [13]. **Трансдермальные системы доставки** (ТСД) позволяют осуществлять альтернативный путь введения препаратов, когда пероральный/парентеральный путь введения менее эффективен из-за нестабильности АК в желудочно-кишечном тракте, узкого терапевтического окна, короткого периода полураспада, аллергических реакций или когда нецелесообразно использование классических таблетирован-

ных и инъекционных форм в лечении определенного заболевания. Основной проблемой при использовании топических средств служит их способность к проникновению через кожу. Классические мази и гели обладают низкой биодоступностью, что снижает их возможный фармакотерапевтический потенциал и вызывает обеспокоенный скепсис у врачей и пациентов [14].

Одним из эффективных способов повышения всасывания средств через кожу служит применение ТСД, имеющих в своем составе катализаторы, т.е. усилители всасывания, или так называемые энхансеры (enhancers) [15].

Идеальная система доставки направляет АК к очагу поражения со скоростью, диктуемой потребностями организма в период лечения, доставляет его исключительно к месту действия [16] и направляет терапевтический агент специфически на желаемый участок с минимальным взаимодействием или без взаимодействия с тканями, не являющимися мишенями. Новые подходы, используемые для доставки АК, включают применение липосом, микросфер, микроэмульсий, антител, магнитных микрокапсул и ниосом [17].

Рассмотрим две энхансер-системы: липосомальную и ниосомальную ТСД.

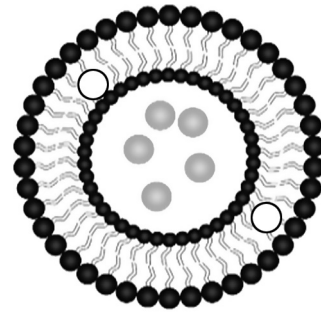
Липосомы представляют собой сферические везикулы, имеющие мембраны и содержащие внутри АК [18, 19]. Установлено, что фосфолипиды, являющиеся основным компонентом клеточных мембран, могут самостоятельно образовывать в воде замкнутые мембранные оболочки, способные захватывать часть водного раствора [20]. Образующая их фосфолипидная оболочка обладает свойствами полупроницаемой мембраны. Липосомы способны самопроизвольно заключать в себя среду, в которой находятся, и переносить заключенные в них молекулы АК. Фармакотерапевтические преимущества липосом обусловлены природной биосовместимостью, избирательностью депонирования относительно клеток, находящихся в состоянии

гипоксии, возможностью регулировать свой липидный состав и тем самым изменить фармакокинетику и фармакодинамику [21]. Липосомальные системы можно рассматривать не только в качестве носителей АК, но и как самостоятельные факторы фармакологической коррекции патологических состояний [15]. Вероятно, механизм действия липосом заключается в модификации фосфолипидного окружения ионных каналов, мембранных рецепторов и ферментов, и при его изменении меняется и их активность. Модифицируя липидный состав липосом, можно таргетно изменять их фармакологические эффекты. Липосомы активно разрабатывают в качестве переносчиков для кожных аппликаций АК. Эссенциальные фосфолипиды способствуют формированию липосом, которые выступают в роли ТСД [22].

Недостатками липосом служат содержание в их структуре амфифильных фосфолипидов, обладающих высокой способностью к окислению (прогорканию), наличие остаточных количеств канцерогенных растворителей (хлороформа, метанола), используемых при изготовлении липосом, а также значительные затраты механической энергии для формирования везикулы [23, 24].

Более современной и инновационной ТСД по сравнению с липосомами является доставка АК при помощи ниосом. Ниосомальная система доставки лекарств – один из лучших примеров большой эволюции в технологии и нанотехнологии доставки лекарств [25].

Ниосомы. Типичная ниосома – это везикула с оболочкой, состоящей из амфифильного, т.е. неионного, **поверхностно-активного вещества (ПАВ)**, которое обычно стабилизируется добавлением холестерина и небольшого количества анионного ПАВ, такого как дицетилфосфат, который также помогает в стабилизации везикул [25]. В ниосомы могут быть включены как гидрофильные, так и гидрофобные АК. Схематично структура ниосомы представлена на рис. 1.



- Гидрофильные молекулы (троксерутин)
- Полярная головка (гидрофильная часть)
- Гидрофобные молекулы
- Гидрофобный хвост
- Оболочка/мембрана из ПАВ

Рис. 1. Структура ниосомы.

Бислой ниосом не содержит фосфолипидов и состоит только из одноцепочечных ПАВ, обеспечивающих наибольшую эластичность, что ведет к максимальной способности АК, заключенных в ниосому, проникать через кожный барьер.

Ниосомы в качестве ТСД АК обладают следующими преимуществами [24]:

- они более удобны в применении и оказывают лучший терапевтический эффект, чем обычные масляные препараты;
- ниосомы можно использовать для доставки широкого спектра как лекарственных, так и косметических средств, поскольку они способны удерживать гидрофильные, липофильные, а также амфифильные действующие вещества;
- они обеспечивают контролируемое и продолжительное высвобождение АК из-за способности образовывать депо;
- форму, размер, состав, текучесть ниосом можно контролировать по мере необходимости;
- они обладают большей биодоступностью, чем обычные формы топических лекарственных и косметических средств;
- ниосомы эффективно используются для таргетной доставки АК в различные органы и ткани;
- они более стабильны и осмотически активны, чем липосомы;

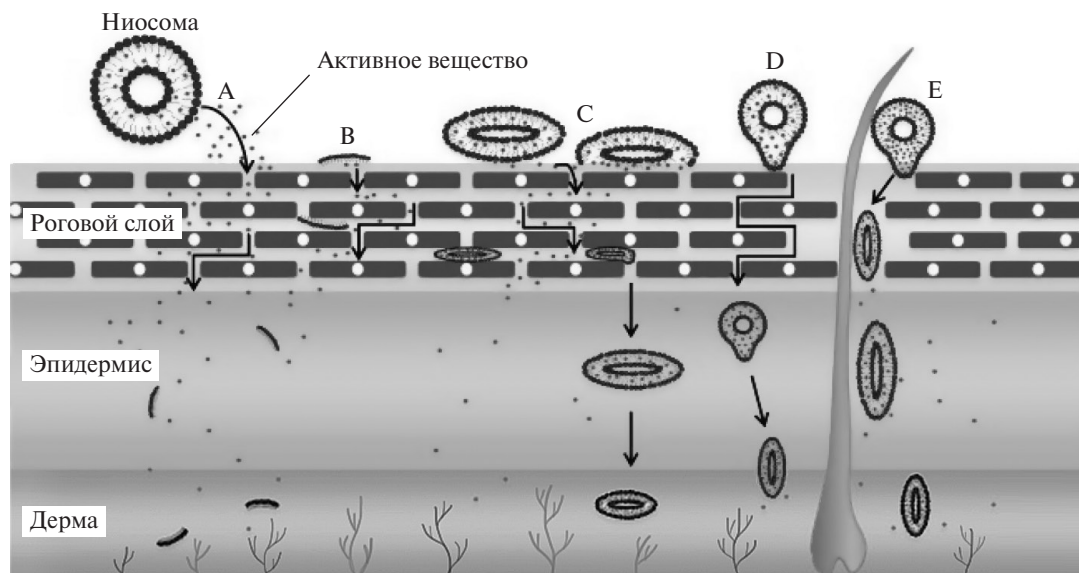


Рис. 2. Возможные механизмы проникновения ниосом: А – молекулы активного вещества высвобождаются ниосомами; В – компоненты ниосомы действуют как усилитель проникновения; С – адсорбция ниосом и/или слияние с роговым слоем; D – проникновение интактной ниосомы через неповрежденную кожу; E – проникновение ниосомы через волосяные фолликулы и/или волосяной покров (по [26], с изменениями).

- ниосомы увеличивают проникновение средств через кожу;
- их можно вводить различными путями, как перорально или парентерально, так и местно;
- ниосомы абсолютно биоразлагаемы, биосовместимы и гипоаллергенны;
- ниосомальным системам требуются простые условия обработки, хранения и транспортировки;
- биодоступность АК существенно повышается при использовании ниосом для их доставки;
- ниосома может защищать АК различных средств от биологических ферментов и кислот, тем самым увеличивая стабильность самого средства;
- ниосомы не вызывают раздражения и повреждения тканей.

В таблице приведены основные различия между липосомами и ниосомами.

Процесс трансдермальной доставки АК с использованием ниосом представлен на рис. 2.

Таким образом, использование ниосомальной системы доставки АК, содержащихся в местных средствах, позволяет усиливать степень их проникновения и доставлять АК глубоко в кожу, достигая кровеносных сосудов, находящихся в дерме [17, 24].

По данным разных авторов, ниосомы способствуют существенному усилению доставки АК. J.Y. Fang et al. выявили, что усиливающий эффект проникновения эноксацина через кожу при использовании ниосом был больше, чем у липосомного комплекса, состоящего из димиристоил-фосфатидилхолина [27]. M. Manconi et al. доказали, что более высокая стабильность третиноина была получена при его включении в ниосомы, нежели при включении в липосомы [28].

Еще в одном исследовании сравнивали ниосомный и этосомальный гель лопинавир [29]. Ниосомный препарат, содержащий лопинавир, обладал более высокой «улавливающей» способностью. При оценке проникновения через кожу лопинавира

ex vivo было выявлено лучшее накопление этосомального препарата, но более высокая эффузия препарата с ниосомными носителями. Данные гистопатологических исследований продемонстрировали лучший профиль безопасности ниосом по сравнению с этосомами. При исследовании биодоступности *in vivo* была отмечена более высокая степень абсорбции ниосомального геля лопинавира при трансдермальном применении по сравнению с пероральной суспензией. Эти данные свидетельствуют о том, что ниосомальный гель обладает большим потенциалом в качестве нового наноразмерного средства трансдермальной доставки АК [30, 31]. В исследовании L. Tavano et al. ниосомальный гель способствовал повышению биодоступности сульфадиазина и тирозола. Авторы указывают, что ниосомная ТСД служит эффективной системой контролируемой транспортировки различных препаратов в системный кровоток [32].

Продолжением исследований по использованию ниосомальных ТСД служит разработка нового местного комбинированного средства Венарус Гель для уменьшения или устранения симптомов и проявлений заболеваний вен.

Находящийся в составе геля активный комплекс NIO-TROX – это инновационная система доставки 2% троксерутина с помощью ниосом [33].

Троксерутин – флавоноид, производное рутина, обладает Р-витаминной активностью, оказывает противовоспалительное, ангиопротективное, вентонизирующее, противоотечное, антиоксидантное действие, нормализует проницаемость стенок капилляров, повышает их тонус. Инновационная система доставки троксерутина в виде ультрадеформируемых капсул (ниосом), способных изменять форму для наиболее эффективного проникновения и преодолевать защитный барьер кожи за счет осмотического градиента, улучшает проникновение активных ингредиентов через роговой слой кожи, уменьшает ее раздражение, вызванное действием АК,

Различия между липосомами и ниосомами

Липосомы	Ниосомы
Более дорогие	Более дешевые
Фосфолипиды склонны к окислительной деструкции	Неионные ПАВ устойчивы к окислению
Требуются специальные методы хранения, обработки и очистки	Не требуется специальных методов хранения, обработки и очистки
Фосфолипиды могут быть нейтральными или заряженными	Неионные ПАВ оболочки/мембраны не заряжены
Меньшая проникающая способность в сравнении с ниосомами	Более высокая проникающая способность в сравнении с липосомами
Размеры от 20 нм до нескольких сотен микрометров	Меньший размер – 10–150 нм (т.е. выше степень проникновения глубоко в кожу)

увеличивает временной диапазон действия лекарственных средств и обеспечивает контролируемое высвобождение инкапсулированного троксерутина и значительно более эффективную таргетную доставку по сравнению с другими формами доставки.

Помимо указанной инновационной ниосомальной системы доставки троксерутина в состав Венарус Геля входят другие веноактивные, ангиопротективные и дерматологические компоненты. В целом АК, входящие в состав Венарус Геля, снижают ломкость и проницаемость капилляров, устраняют воспаление, способствуют нормализации трофики тканей, уменьшают отечность и внешние проявления варикозных вен и капиллярной сети, снимают ощущение тяжести в ногах.

Благодаря содержанию эсцина *экстракт конского каштана* обладает противоотечными и вазоактивными свойствами, уменьшает количество и размер мелких пор стенок капилляров, улучшает венозный тонус за счет усиления резистентности капилляров и снижения их проницаемости. *Экстракт красного винограда* оказывает антиоксидантное воздействие, нормализует проницаемость капилляров, препятствует появле-

нию венозных отеков, сопровождающихся асимметричным расширением вен. Входящий в состав геля *витамин РР (ниацинамид)* является периферическим вазодилататором. Он улучшает микроциркуляцию и состояние кожи, снижая выраженность гиперемии, стимулирует синтез коллагена, снижает трансэпидермальную потерю влаги, усиливает и ускоряет воздействие других активных веществ. *Масло виноградных косточек*, являясь природным источником ω_6 -полиненасыщенной жирной кислоты (линолевой), ω_9 -мононенасыщенной жирной кислоты (олеиновой), полифенолов, фитостеролов и каротиноидов, оказывает антиоксидантное, противовоспалительное, успокаивающее и смягчающее действие на кожу. Олеиновая кислота обладает заживляющими и иммуносупрессивными свойствами, способствует доставке АК. Линолевая кислота восстанавливает барьерную функцию кожи, увлажняет ее, предотвращает развитие воспалительных процессов. Полифенолы масла виноградных косточек способствуют улучшению микроциркуляции. *Пантенол* способствует регенерации кожи, оказывает противовоспалительное действие, успокаивает раздраженную и чувствительную кожу.

Клинический эффект Венарус Геля заключается в устранении чувства тяжести и усталости в нижних конечностях, восстановлении ощущения легкости и комфорта в ногах, смягчении и защите кожи ног. Эти симптомы часто встречаются у наиболее многочисленной когорты пациентов с начальными проявлениями ХЗВ. Производитель рекомендует применять средство 2 раза в день или чаще (по мере необходимости). Нужно выдавить необходимое количество геля и легкими массирующими движениями распределить его от лодыжки к бедру [33]. Указаний на развитие и частоту побочных и нежелательных явлений не представлено.

В настоящее время имеются единичные исследования, посвященные изучению влияния Венарус Геля на симптомы и проявления ХЗВ. В исследовании О.В. Голо-

вановой и соавт. местное средство Венарус Гель при ежедневном 2-разовом применении в течение 1 мес способствовало снижению частоты и выраженности таких симптомов ХЗВ, как ощущение тяжести и усталости в ногах, отечность, боль и судороги, у пациентов с ХЗВ С0–С3 класса по СЕАР. В большинстве случаев пациенты положительно оценивали органолептические свойства средства, в том числе было отмечено, что гель легко впитывается, охлаждает и смягчает кожу ног [34].

Заключение

Можно полагать, что Венарус Гель служит одним из перспективных топических средств для уменьшения или устранения проявлений ХЗВ. Инновационная система доставки троксерутина NIO-TROX, обеспечивающая высокое проникновение троксерутина через кожу, и другие активные компоненты обладают рядом положительных флеботропных эффектов, позволяют устранить дискомфортные ощущения в нижних конечностях. Применение **геля** целесообразно не только у пациентов с начальными проявлениями ХЗВ (С0–С1 класса по СЕАР), но и при классах С2–С3 по СЕАР. Вместе с тем нет оснований не использовать Венарус Гель в составе комплексной консервативной терапии ХЗВ как с любыми системными венотониками, так и, например, в сочетании с компрессионным лечением, так как его клинические эффекты могут минимизировать у ряда больных такие негативные моменты эластической компрессии, как избыточное шелушение и сухость кожи, контактный дерматит. Окончательный же вердикт “жизнеспособности” Венарус Гелю вынесут, как всегда, пациенты и время.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

ВЕНЫ В НОРМЕ – НОГИ В ФОРМЕ



ЛЕГКО ВПИТЫВАЕТСЯ



ОХЛАЖДАЕТ



СМЯГЧАЕТ КОЖУ НОГ



КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ ЕАЭС № RU Д-РУ.НВ32.В.15801/20 ОТ 03.11.2020