

ISSN 0023-1207 (Print)
ISSN 2309-5628 (Online)

ХИРУРГИЯ

Журнал имени Н.И. Пирогова



4'2014

Научно-практический журнал

Основан в 1925 г.

МЕДИА  СФЕРА

Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей

Д.м.н., доц. Ю.В. ЧЕРВЯКОВ^{1, 2*}, к.м.н., доц. И.Н. СТАРОВЕРОВ^{1, 2}, Е.Г. НЕРСЕСЯН¹, О.Н. ВЛАСЕНКО¹, А.А. ИСАЕВ³, канд. мед. наук Р.В. ДЕЕВ³

¹Кафедра хирургии института последипломного образования Ярославской государственной медицинской академии Минздрава РФ; ²отделение сосудистой хирургии Ярославской областной клинической больницы; ³Институт стволовых клеток человека, Москва

The opportunities for genic therapy of chronic obliterating diseases of lower limbs arteries

YU.V. CHERVYAKOV, I.N. STAROVEROV, E.G. NERSESYAN, O.N. VLASENKO, A.A. ISAEV, R.V. DEEV

Chair of Surgery, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical Academy of the Ministry of Health, Russian Federation; Department of vascular surgery, Yaroslavl Regional Clinical Hospital; Institute of Human Stem Cells, Moscow

Ключевые слова: ключевые слова: генная терапия, артерии нижних конечностей, хронические заболевания.

Key words: genic therapy, lower limbs arteries, chronic obliterating diseases.

Введение

Ишемические поражения нижних конечностей занимают важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости. Распространенность этого заболевания среди населения старше 50 лет составляет 5—8%, а при наличии таких факторов риска, как гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет достигает 30% [18]. Перемежающейся хромотой страдает около 5% лиц пожилого возраста в Российской Федерации, т.е. около 2 млн человек [3]. У 50% больных заболевание может протекать бессимптомно, 40% страдают от перемежающейся хромоты, у 5—10% развивается критическая ишемия [22]. Таким образом, количество больных, нуждающихся в постоянном специализированном лечении и наблюдении, в РФ составляет около 1 млн. Прогрессирование хронической ишемии нижних конечностей приводит к ампутации с той же частотой, что 30 лет назад [20, 22].

Несмотря на бурное развитие сосудистой хирургии за последние три десятилетия, внедрение новых технологий в лечении больных облитерирующим атеросклерозом (эндоваскулярная ангиопластика и стентирование), общее количество хирургических вмешательств на сосудах в нашей стране невелико. По данным А.В. Покровского и В.Н. Гонтаренко [10], в 2012 г. число реконструкций в бедренно-берцово-гольной зоне, выполненных в специализированных

отделениях сосудистой хирургии, составило около 14 тыс. Л.А. Бокерия и Б.Г. Алекян [2] в отчете о состоянии сердечно-сосудистой хирургии в РФ за 2012 г. представили цифру 3745 эндоваскулярных процедур при поражении аналогичного артериального сегмента. Таким образом, за год в Российской Федерации выполняется менее 18 тыс. вмешательств при поражении артерий инфраингвинальной зоны. Еще около 10 тыс. операций выполнено, по данным тех же авторов, при поражении аортобедренного сегмента. По мнению А.В. Покровского и В.Н. Гонтаренко [10], число операций на артериях должно быть больше в десятки раз. Так, по данным Egorov и соавт. (J Vasc Surg 2010; 51: 878—885), в США за 2007 г. было выполнено 162 реконструкции артерий нижних конечностей на 100 000 населения. В РФ в 2012 г. на 100 000 населения выполнено 37 артериальных реконструкций, включая эндоваскулярные. Из всего сказанного выше можно сделать вывод, что большая часть больных хроническими облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ХОЗАНК) даже при критической ишемии не имеют возможности получать помощь в условиях специализированных стационаров и лечатся в условиях общехирургических отделений.

Одним из новых путей в лечении этой группы больных может быть использование генно-терапевтических технологий, направленных на индукцию и стимуляцию процесса неоангиогенеза в пораженных

конечностях. Опыт зарубежных коллег и отечественных исследователей показывает возможности генной терапии как метода, способствующего сохранению конечности, увеличивающего дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ) и улучшающего показатели качества жизни больного эффективнее, чем стандартная фармакотерапия [1, 4, 6, 14, 22].

В TASC второго пересмотра (2007) уделялось особое внимание положениям, касающимся генной терапии при ХОЗАНК [20]. Международное сообщество (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) относит подобные методики к категории перспективных способов лечения, чья эффективность при критической ишемии нижних конечностей на сегодняшний день в должной степени не доказана, а при II стадии ХОЗАНК уже имеет определенную доказательную базу [1, 8, 12]. Российские сердечно-сосудистые хирурги и ангиологи в Национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (2013) относят применение генно-терапевтических конструкций к классу доказательности IIА [9].

Концепция терапевтического ангиогенеза берет начало от инновационных работ J. Folkman [17] в 70-х годах прошлого века, который заметил, что развитие и поддержание достаточного количества микрососудов имеют важное значение для роста опухолевых тканей. Вскоре, после идентификации ангиогенных факторов роста, исследователи начали проверять гипотезу улучшения кровоснабжения в ишемизированных тканях с помощью стимуляции ангиогенеза независимо от операций на сосудах [22]. Ангиогенез — это рост новых кровеносных сосудов, являющийся важным естественным процессом, необходимым для репарации тканей и улучшения микроциркуляции при ряде заболеваний. Он начинается с индукционных сигналов на клетки эндотелия, которые приводят к их миграции в межклеточное пространство в направлении закладывающегося сосуда. Основными молекулярными факторами, инициирующими и контролирующими данный процесс, являются в большей степени различные виды сосудистых эндотелиальных факторов роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), в меньшей степени фибропластические факторы роста (fibroblast growth factor — FGF). Таким образом, перенос генов этих факторов в клетки сосудов ишемизированной ткани может инициировать их рост и развитие [15, 16]. К настоящему времени несколько вариантов этих генов (*vegf* 165 и *vegf* 121; *fgf* 1 и *fgf* 4) прошли I и II фазы клинических испытаний в качестве терапевтических агентов [19, 21], причем убедительно показано, что как при ишемии конечностей, так и при ишемии миокарда препараты на основе *vegf* 165 безусловно лидируют по критериям как безопасности, так и эффективности [8, 11].

Наиболее безопасной и эффективной стратегией переноса нужного гена в клетки-мишени является использование невирусных систем, в частности плазмид. В клинической практике в большинстве наблюдений, раствор плазмиды вводят пациентам внутримышечно, так как ДНК имеет слабую устойчивость при контакте с кровью [5]. При любом способе введения отмечается экспрессия трангена в мышечных волокнах ишемизированной ткани, местное повышение концентрации продуцируемого белка, в частности *vegf*, и улучшение перфузии тканей за счет развития новых капилляров [5, 7, 13]. Анализ эффективности использования этих субстанций в лечении больных ХОЗАНК и послужил поводом для выполнения настоящего исследования.

Материал и методы

На базе Института стволовых клеток человека (Москва) был разработан новый препарат Неоваскулген, представляющий собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды рCMV-*vegf* 165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Препарат создан для лечения перемежающейся хромоты у больных с хронической ишемией конечности. Особенно это актуально для больных, которым не может быть проведена стандартная реваскуляризация по поводу окклюзионного поражения периферических артерий (многоэтажное поражение артерий нижних конечностей, дистальная форма атеросклероза, в том числе в сочетании с диабетической ангиопатией).

В ходе доклинического исследования (Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург, 2008) показано, что Неоваскулген стимулирует пролиферацию клеток эндотелия человека, чем обеспечивает рост кровеносных сосудов (в эксперименте на мышах). Препарат относится к группе с низкой токсичностью, не оказывает местно-раздражающего действия на кожу и не обладает алергизирующими свойствами. Не установлено побочного влияния препарата на функциональную активность, морфологическую структуру внутренних органов экспериментальных животных. Не выявлено эмбриотоксических, мутагенных и канцерогенных свойств.

Клиническое исследование (фазы 1—2а и 2б—3) проводили одновременно в трех медицинских центрах на основании разрешений на проведение клинических исследований (№250 от 03.07.09 и №177 от 21.04.10), выданных Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ [12]. Протоколы исследований одобрены Национальным комитетом по этике (выписка из протокола №36 от 27.05.09 и №62 от 07.04.10).

Общий дизайн исследования: проспективное, простое, открытое. По результатам проведенного в трех центрах комплекса исследований был составлен итоговый отчет о безопасности и эффективности препарата и направлен для принятия решения о регистрации нового лекарственного средства в Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 28 сентября 2011 г. Неоваскулген внесен в Государственный реестр лекарственных средств; регистрационный номер ЛП-000671.

Цель настоящего исследования — проследить ближайшие и отдаленные результаты, характеризующие безопасность и эффективность использования генно-терапевтического препарата на основе гена *vegf* 165 в течение 3 лет у больных ХОЗАНК.

Одними из важнейших критериев включения в исследование были: 1) полная проходимость проксимального артериального русла исходно или после операции (более 3 мес) — гемодинамически незначимый стеноз аортобедренного сегмента до 50%; 2) наличие неоперабельного дистального поражения или анатомо-функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока; 3) хроническая ишемия нижней конечности II или III стадии по А.В. Покровскому—Фонтейну. Кроме того, больные должны быть в возрасте старше 40 лет. Обязательными были подписание добровольного информированного согласия для участия в исследовании, способность пациентов понять суть исследования, выполнить требования протокола. Критерии исключения: декомпенсация функции любого органа или системы, инфекционные заболевания, онкологическое заболевание в течение последних 5 лет, наличие гнойно-трофических изменений на нижних конечностях.

За период с сентября 2009 г. по декабрь 2010 г. в отделении сосудистой хирургии Ярославской областной клинической больницы проведено консервативное лечение 45 больным ХОЗАНК IА, IБ, III стадий по А.В. Покровскому—Фонтейну. Возраст больных варьировал от 40 до 78 лет и в среднем составил $63,3 \pm 5,8$ года. Мужчин было 36 (75%), женщин — 9 (25%). У 29 больных отмечены сопутствующие кардиальные заболевания. Ишемической болезнью сердца страдали 20 больных, из них 4 в анамнезе перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ). Артериальная гипертензия выявлена у 12 человек. В 6 наблюдениях имелась ишемическая болезнь головного мозга на фоне атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий. Два пациента в анамнезе перенесли острое нарушение мозгового кровообращения без выраженного неврологического дефицита.

Все больные проходили стандартный курс сосудистой терапии в условиях стационара, который включал внутривенное введение пентоксифиллина 200 мг №10, внутримышечное введение никотино-

вой кислоты 20 мг 2 раза в сутки, *per os* трентал 400 мг 2 раза в сутки и *per os* тромбо-асс 100 мг/сут. Из немедикаментозных средств применяли магнитотерапию на голени, стандартизованную нагрузочную ходьбу 3—5 км в день. На амбулаторном этапе больным назначали пентоксифиллин в дозе 1000—1200 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины, антиатеросклеротическую диету, дозированную нагрузочную ходьбу 3—5 км в день. Рекомендовали категорический отказ от курения. Кроме того, все пациенты получили двукратное введение препарата Неоваскулген 1,2 мг в мышцы пораженной конечности с интервалом 1 и 2 нед.

Методы исследования. Основным критерием эффективности выбрано изменение ДБХ, что является основополагающим элементом классификации ХОЗАНК, критерием оценки качества жизни пациентов, показанием к хирургическому лечению. Этот показатель определяли при проведении тредмил-теста — ходьба по ровной дорожке (угол наклона 0°) со скоростью движения дорожки 1 км/ч). Регистрировали и оценивали вторичные критерии эффективности, к которым отнесли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); чрескожно (транскутанно) определяемое парциальное давление (напряжение) кислорода (ТКНК, мм рт.ст.); среднее значение линейной скорости кровотока (ЛСК) по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования задней большеберцовой артерии, а при ее окклюзии на всем протяжении — передней большеберцовой артерии. В 35% наблюдений проводили ангиографическое исследование дистального артериального русла перед началом лечения и через 6 мес после введения препарата. Клинико-лабораторные показатели исследовали у всех больных до введения препарата, через 2 нед, 1, 3, 6 мес, через 1, 2 и 3 года от начала клинического исследования. Через 1, 2 и 3 года проводили скрининговое обследование на онкологическое заболевание.

Методы статистического анализа. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, доверительный интервал (ДИ) 90 и 95%. Межгрупповые различия оценивали с помощью теста Манна—Уитни. Для повторных измерений использовали критерий Вилкоксона. Для анализа зависимостей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости был принят 0,05.

Результаты

Для изучения клинической эффективности больные разделены на три группы в зависимости от стадии ХОЗАНК: группа А — стадия IА ($n=5$), группа В — стадия IБ ($n=22$), группа С — стадия III ($n=18$). Ближайшие и отдаленные результаты прослежены у всех больных в сроки до 3 лет.

Изменения ДБХ, ЛПИ, ТКНК, ЛСК у больных групп В и С после генной терапии в зависимости от стадии ишемии нижних конечностей и сроков наблюдения

Показатели	Исходно (при включении в исследование)		Через 6 мес.		Через 1 год		Через 2 года		Через 3 года	
	В	С	В	С	В	С	В	С	В	С
	ДБХ, м	115±65	32±25	402±123*	128±45*	571±342*	200±107*	583±455*	274±72*	563±315*
ЛПИ	0,53±0,05	0,23±0,09	0,54±0,04	0,29±0,05	0,57±0,04	0,37±0,06	0,59±0,04	0,36±0,03	0,57±0,05	0,34±0,03
ТКНК, мм рт.ст.	70,1±9	46,3±15	86,8±11*	73,5±9*	89,9±7*	77,8±8*	91,2±5*	87,4±9*	90,6±7*	87,0±8*
ЛСК, см/с	15,3±2,1	8,5±9	16,4±3,5	12,3±7	21,2±2,5*	13,6±8*	21,4±2,4*	14,1±12*	20,5±2,1*	15,6±7*

Примечание. * — изменения статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

В группе А во всех наблюдениях отмечено увеличение всех вторичных критериев эффективности, но, учитывая небольшое число больных, статистически оценивать эти данные нецелесообразно. ДБХ в среднем увеличилась на 850 м. Этот показатель достоверно не изменился и в течение последующих лет наблюдения, т.е. у всех больных заболевание из ПА стадии перешло в I стадию.

Первые положительные изменения в группах В и С в виде потепления дистальных отделов исследуемой нижней конечности и увеличения ДБХ были субъективно отмечены больными уже через 2 нед от начала лечения. У больных группы С отмечалось значительное уменьшение интенсивности болей в ноге в покое. Через 1 мес у всех больных боли в покое были купированы. Достоверный прирост ДБХ в группе В в процессе наблюдения составил к 3 мес в среднем 42,7% ($p=0,001$), в группе С — 30,3% ($p<0,05$). Увеличение ЛПИ в обеих группах было статистически мало значимо. Динамика показателя ТКНК в течение первых 3 мес: в группе В превышение исходных показателей на 21,8% ($p<0,05$), в группе С — на 43,1% ($p=0,001$). Также отмечено изменение показателя ЛСК у больных группы В: увеличение составило 25,4% ($p<0,05$). В группе С достоверных изменений ЛСК за этот период не получено. Дальнейшую динамику первичного и вторичных критериев эффективности можно проследить по таблице.

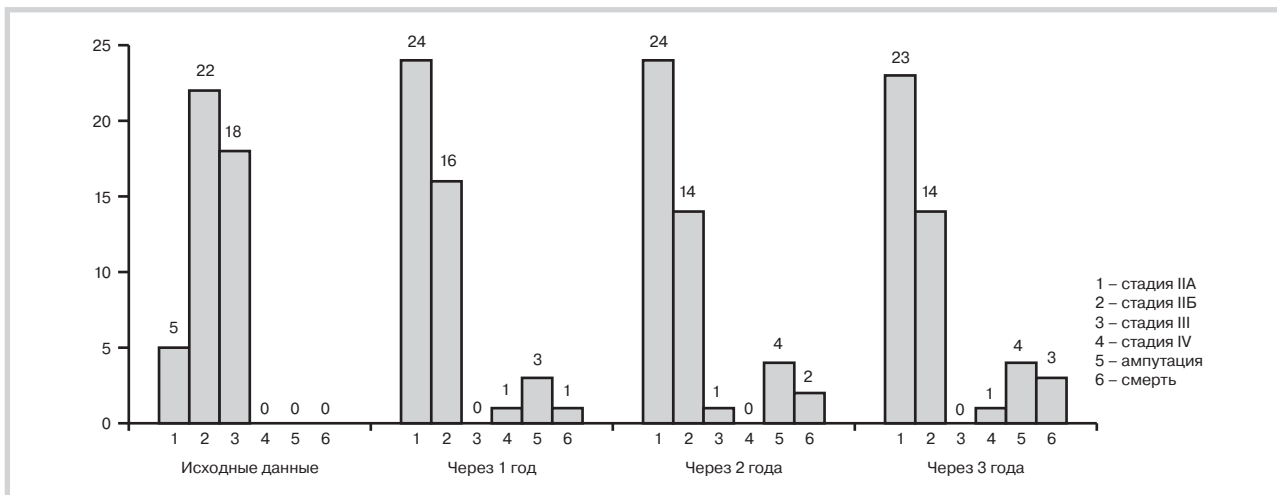
Заметное изменение показателей за 1 год наблюдения демонстрировали больные группы В: увеличение ДБХ по тредмил-тесту составило 456 м (95% ДИ от 100 до 800) — со среднего значения 115±65 до 571±342 м. К концу второго года наблюдения прирост составил 468 м (95% ДИ от 70 до 810) — до среднего значения 583±455 м. Через 3 года ДБХ достоверно снизилась по отношению к двум предшествующим годам наблюдения и составила 563±315 м. Прирост по отношению к исходным данным составил 448 м (95% ДИ от 100 до 740) (см. таблицу). Увеличение ЛПИ у больных к концу первого года составило 0,04 (90% ДИ от 0 до 0,18) — со среднего значения 0,53±0,05 до 0,57±0,04. В отдаленном периоде (2 года) отмечено небольшое повышение показателя до 0,06 (90% ДИ от 0 до 0,20). Среднее зна-

чение 0,59±0,04. Через 3 года ЛПИ составил 0,57±0,03. Изменения этого критерия эффективности были статистически мало значимы.

Отчетливую положительную динамику в течение всего срока наблюдений можно было констатировать по косвенному признаку развития микрососудистой сети — ТКНК. Увеличение через 1 год составило 19,8 мм рт.ст. (95% ДИ от 10 до 31) — со среднего значения 70,1±9 до 89,9±7 мм рт.ст. К концу второго года этот показатель составил 91,2±5 мм рт.ст. (+21,1 мм рт.ст.; 95% ДИ от 9 до 28) Через 3 года ТКНК оставался на стабильно высоком уровне — 90,6±4 мм рт.ст. (+20,5 мм рт.ст.; 95% ДИ от 8 до 26). При оценке следующего критерия эффективности — ЛСК также выявлены положительные стабильные сдвиги. В течение первого года увеличение ЛСК составило 5,9 см/с (90% ДИ от 2 до 17) — со среднего значения 15,3±2,1 до 21,2±2,5 см/с. В отдаленном периоде отмечена стабилизация состояния: через 2 года наблюдения среднее значение показателя 21,4±2,4 см/с, прирост составил 6,1 см/с (90% ДИ от 3 до 15). Через 3 года ЛСК 20,5±2,1 см/с (+5,3 см/с; 90% ДИ от 2 до 19).

Следовательно, у больных группы В выявлены статистически достоверные результаты, свидетельствующие об улучшении кровообращения в ишемизированных нижних конечностях по данным ДБХ, ТКНК и ЛСК. В то же время динамика ЛПИ оказалась статистически мало значимой. Клиническое улучшение через 1 год отмечено в 90,5% наблюдений — у 19 из 21 больного (1 больной умер от ОИМ через 6 мес после включения в исследование). При этом заболевание у 62% ($n=13$) больных перешло из ПБ в ПА стадию. За второй год еще в 2 наблюдениях заболевание перешло в более легкую стадию, общее число таких больных составило 71,4% ($n=15$). В течение третьего года отмечена стабилизация клинического течения ХОЗАНК у всех больных. Один больной умер от ОИМ на третьем году наблюдения.

В группе С получены следующие результаты. Увеличение ДБХ в первый год наблюдения составило 168 м (95% ДИ от 80 до 275) — со среднего значения 32±25 до 200±107 м. В дальнейшем положительная динамика нарастала, и этот показатель достиг значения 274±72 м. Средний прирост ДБХ за 2 года



Изменение стадии заболевания до проведения генной терапии и через 1, 2 и 3 года наблюдения.

составил 242 м (95% ДИ от 70 до 230). Через 3 года первичный критерий эффективности стабилизировался на значении 271 ± 63 м. Средний прирост ДБХ за 3 года составил 239 м (95% ДИ от 65 до 221). Все изменения были статистически значимыми на протяжении всех 3 лет. В течение первого и последующих годов наблюдения в группе С отмечен статистически малозначимый прирост ЛПИ, который за первый год составил $0,14$ (95% ДИ от $0,13$ до $0,20$) — со среднего значения $0,23 \pm 0,09$ до $0,37 \pm 0,06$. В дальнейшем показатель достоверно не изменился и через 2 года составил $0,36 \pm 0,03$ ($+0,13$; 95% ДИ от $0,15$ до $0,21$), через 3 года — $0,34 \pm 0,03$ ($+0,11$; 95% ДИ от $0,09$ до $0,23$). Динамика изменения ТКНК: средний прирост за 1 год $31,5$ мм рт.ст. (95% ДИ от 14 до 22) — со среднего значения $46,3 \pm 15$ до $77,8 \pm 8$ мм рт.ст. Через 2 года средний прирост составил $41,1$ мм рт.ст. (95% ДИ от 5 до 30) — до среднего значения $87,4 \pm 9$ мм рт.ст. Через 3 года отмечена стабилизация состояния: средний прирост составил $40,7$ мм рт.ст. (95% ДИ от 7 до 15) — до среднего значения $87,0 \pm 8$ мм рт.ст. Все изменения были статистически значимыми на протяжении 3 лет. Годовое увеличение ЛСК составило $5,1$ см/с (90% ДИ от 3 до 7) — со среднего значения $8,5 \pm 9$ до $13,6 \pm 8$ см/с. При 2-летнем наблюдении среднее значение ЛСК незначительно увеличилось — до $14,1 \pm 12$ см/с ($+5,6$ см/с; 90% ДИ от 1 до 12). Но даже через 3 года продолжала регистрироваться положительная динамика. Среднее значение ЛСК составило $15,6 \pm 7$ см/с ($+7,1$ см/с; 90% ДИ от 7 до 13). Динамика прироста ЛСК в течение всего периода наблюдения оказалась статистически значимой.

В ходе наблюдения за больными группы С получены статистически достоверные данные об улучшении кровообращения в нижних конечностях по результатам измерения ДБХ, ТКНК и ЛСК в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Изменения

ЛПИ на всех сроках наблюдения оказались статистически малозначимыми. Клиническое улучшение отмечено в 77,7% наблюдений. При этом у 44,4% ($n=8$) больных по клиническим данным заболевание перешло в более легкую стадию — IБ, у 6 (33,3%) больных — даже во IА стадию. В 3 наблюдениях в течение первого года и в 1 — в течение второго года выполнена ампутация нижних конечностей на уровне бедра в связи с прогрессированием хронической ишемии (1 больной умер в послеоперационном периоде).

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания до проведения лечения и через 1, 2 и 3 года наблюдения представлено на рисунке.

Клинико-лабораторные показатели, которые регулярно исследовали в течение всего периода лечения и наблюдения за всеми больными, не демонстрировали заметных отклонений от первоначальных значений. За весь период наблюдения не отмечено нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, не выявлено онкологических заболеваний.

Таким образом, использование генной терапии в комплексном лечении больных хронической ишемией нижних конечностей эффективно. Клиническое улучшение при IБ стадии ХОЗАНК отмечено более чем в 90% наблюдений. При этом в течение 2 лет более чем в 70% наблюдений заболевание перешло во IА стадию. На протяжении третьего года наблюдения отмечена стабилизация клинического течения ХОЗАНК у всех больных. При III стадии хронической ишемии клиническое улучшение отмечено у 78% больных. Во IА стадию заболевание перешло у 33% больных.

Использование генно-терапевтической конструкции *vegf* 165 безопасно, технически несложно и хорошо переносится больными. Число наблюдений использования препарата Неоваскулген при

ХОЗАНК на территории РФ на период до 2014 г. еще не велико — около 300 больных. Необходимо накапливать опыт генной терапии у больных с разными стадиями ХОЗАНК, продолжать всестороннее изучение воздействия препарата, контролировать эффектив-

ность его применения в максимально отдаленные сроки. Широкое использование генной терапии в условиях общехирургических стационаров позволит значительно расширить возможности комплексного лечения этой многочисленной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. Возможности использования генных и клеточных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2004; 3: 19—38.
2. Бокерия Л.А., Алякин Б.Г. Отчет о состоянии сердечно-сосудистой хирургии в РФ за 2012 г. М 2013; 73.
3. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Кузубова Е.А. Современные возможности и перспективы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Ангиол и сосуд хир 2002; 8: 4: 80—86.
4. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6: 3: 84—85.
5. Григорян А.С., Шевченко К.Г. Возможные молекулярные механизмы функционирования плазмидных конструкций содержащих ген VEGF. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6: 3: 24—28.
6. Деев Р.В., Калинин Р.В., Червяков Ю.В. и др. Результаты применения гентерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей; 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 6: 4: 20—26.
7. Деев Р.В., Червяков Ю.В., Калинин Р.Е. и др. Теоретические и практические аспекты применения препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей эндотелиальный сосудистый фактор роста («Неоваскулген»). Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru, 2011. — режим доступа к журн.: http://www.angiologia.ru/journal_angiologia/001_2011/
8. Деев Р.В., Григорян А.С., Потанов И.В. и др. Мировой опыт и тенденции генной терапии ишемических заболеваний. Ангиол и сосуд хир 2011; 17: 2: 145—154.
9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. Ангиол и сосуд хир (Приложение) 2013; 19: 2: 1—67.
10. Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 г. М 2013; 53.
11. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И., Воробьева О.Н. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6: 3: 89—98.
12. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (II Б — III фаза клинических испытаний). Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6: 3: 76—83.
13. Шойхет Я.Н., Хорев Н.Г. Клеточные технологии в лечении заболеваний периферических артерий. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2011; 6: 3: 15—23.
14. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты. Ангиол и сосуд хир 2012; 3: 19—27.
15. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature Medicine 2003; 9: 669—676.
16. Ferraro B., Cruz Y.L., Baldwin M. et al. Increased perfusion and angiogenesis in a hind limb ischemia model with plasmid FGF-2 delivered by noninvasive electroporation. Gene Therapy 2010; 17: 763—769.
17. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 21: 1182—1186.
18. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 6: 1239—1312.
19. Nicol S. Viral or non-viral angiogenesis gene transfer — New answers to old questions. Cardiovasc Res 2007; 73: 443—445.
20. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33: 1—70.
21. Sylvén C. Angiogenic gene therapy. Drugs of today 2002; 38: 819—827.
22. Tongers J., Roncalli J.G., Losordo D.W. Therapeutic Angiogenesis for Critical Limb Ischemia. Microvascular Therapies Coming of Age 2008; 118: 9—16.

Поступила 07.03.14

Для заметок

Для заметок



НЕОВАСКУЛГЕН[®]

НОВЫЕ СОСУДЫ - ДЛЯ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

- Представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды рCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов
- Первый в мире препарат для терапевтического ангиогенеза
- Когда невозможно проведение реконструктивной или эндоваскулярной операции в лечении ишемии нижних конечностей* в связи с характером и распространенностью поражения
- Когда нужно увеличить расстояниеходимое без боли в 3 раза

* синдром хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза, включая хроническую критическую ишемию нижних конечностей.

Регистрационное удостоверение: № ЛП-000671.

www.neovascugen.ru

1. При запосе Gene Therapy www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&search ue&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=SNumber=&searchGenericType=generics 2. При запосе Therapeutic Angiogenesis www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Remit&searchType=ti&taxonomyPat h=&treeNumber=&searchGenericType=generics 3. Государственный реестр лекарственных средств от 11.11.2011. Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России 4. П.Г.Швальб, А.В.Гавриленко, Р.Е.Калинин, Ю.И.Червяков и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Клеточная Трансплантология и Тканевая Инженерия. 2011. Том VI, №3. 5. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и соавт. Результаты применения генералептического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011. Том VI, №4.