

Опыт использования ангиогенной терапии в лечении больных с хронической ишемией нижних конечностей

Е.Ю.Белоусов, В.В.Сорока, С.П.Нохрин,
А.Н.Рязанов
НИИ Скорой помощи им. И.И.Джанелидзе,
Санкт-Петербург

В нашем наблюдении представлены результаты лечения 12 пациентов в возрасте от 52 до 76 лет с различной степенью хронической ишемии нижних конечностей, причиной которой был атеросклероз. Данным больным выполнить реконструктивные вмешательства было невозможно в связи с отсутствием дистального сосудистого русла, тяжестью сопутствующей патологии, либо выполнение эндоваскулярной ангиопластики оставалось без положительного результата. Наблюдаемым пациентам помимо стандартной терапии (дезагреганты, антикоагулянты, препараты никотиновой кислоты, реополиглюкин, обезболивание) выполняли внутримышечные инъекции стимулятора репарации тканей Неоваскулген. В комплексе обследования помимо физикально-лабораторных методов исследования использовались ангиография нижних конечностей, УЗДГ (Angiodin-PC), тредмил-тест, транскутанная оксиметрия (Radiometer TCM400), опросник визуально-аналоговой шкалы боли. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что включение в состав комплексной терапии генного препарата Неоваскулген в лечение хронической ишемии нижних конечностей существенно повышает эффективность консервативного лечения.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, атеросклероз, стимулятор репарации тканей, Неоваскулген, генная терапия, транскутанная оксиметрия, микроциркуляция.

Experience of Aniogetic Therapy in the Treatment of Patients with Chronic Lower Limb Ischemia

E.Yu.Belousov, V.V.Soroka, S.P.Noehrin,
A.N.Ryazanov
I.I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine, St. Petersburg

The paper presents treatment response in 12 patients aged 52–76 years with chronic lower limb ischemia due to atherosclerosis. In this patients surgery was either impossible because of absence of distal vasculature and severity of patients' comorbidities or if there were no positive results after the endovascular angioplasty. Alongside with standard preparations (disaggregants, anticoagulants, nicotinic acid, rheopolyglucin, pain treatment) patients received intramuscular injections of Neovaskulgen (stimulator of tissue reparation). In addition to physical and laboratory examination, lower limb arteriography, USDG - ultrasound dopplerography (Angiodin-PC), treadmill test, transcutaneous oxymetry (Radiometer TCM400) and questionnaire of Visual Analog Scale for Pain were carried out. It was concluded that usage of Neovaskulgen as a part of combined therapy in chronic lower limb ischemia considerably improved the efficiency of drug treatment.

Keywords: chronic lower limb ischemia, atherosclerosis, stimulator tissue of reparation, Neovaskulgen, gene therapy, transcutaneous oxymetry, microcirculation.

Введение

Хроническая ишемия нижних конечностей остается весьма актуальным и распространенным заболеванием. Так, по данным различных авторов, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей страдают 2–3% населения от общей численности и около 10% лиц пожилого возраста. В действительности число таких больных благодаря субклиническим формам в 3–4 раза больше [1]. У 15–20% больных с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей, что составляет 400–1000 больных на 1 млн населения в год, при прогрессировании заболевания развивается критическая ишемия нижних конечностей, свидетельствующая о декомпенсации кровообращения [2]. При первичном обращении только 50% пациентов возможно выполнение реваскуляризации, 25% пациентов потребуются первичная ампутация конечности и 25% пациентов будет производиться консервативное лечение, вследствие невозможности выполнения оперативного вмешательства. В литературе прогноз этого заболевания сравнивается с прогнозом больных со злокачественными заболеваниями. Спустя год из общего количества этих больных у 25% явления критической ишемии будут купированы, у 20% критическая ишемия будет присутствовать, 25% умрут, 30% больных будут жить с ампутированной конечностью [3]. Результаты хирургических вмешательств при дистальном типе поражения зачастую оказываются неудовлетворительными [3]. Традиционная консервативная терапия, включающая в себя антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы и реологические препараты оказывается недостаточно эффективной и сопровождается ампутацией конечности у 37% больных в течение года [4]. Таким образом, проблема комплексного лечения хронической ишемии нижних конечностей является одной из наиболее актуальных и трудоемких в сосудистой хирургии.

Поиск оптимального метода консервативного

Сведения об авторах:

Белоусов Е.Ю. – сердечно-сосудистый хирург, НИИ им. Джанилидзе, Санкт-Петербург

Сорока В.В. – д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии НИИ им. Джанилидзе, Санкт-Петербург

Нохрин С.П. – д.м.н., научный руководитель отделения сосудистой хирургии, НИИ им. Джанилидзе, Санкт-Петербург

Рязанов А.Н. – сердечно-сосудистый хирург, НИИ им. Джанилидзе, Санкт-Петербург

лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей остается до сих пор важной и не до конца решенной задачей. Консервативное лечение хронической ишемии нижних конечностей представляет собой тяжелую задачу, решение которой позволяет не только сохранить неоперабельному пациенту конечность и улучшить качество его жизни, но и существенно продлить срок жизни.

Последнее время активно исследуются геннотерапевтические препараты способные индуцировать развитие микроциркуляции сосудов. Безусловно, развитие микроциркуляции в ишемизированных мышцах нижних конечностях способствует оксигенации тканей, снижает общее периферическое сопротивление, а на уровне окклюзии образованные сосуды способны формироваться в функциональные коллатерали. В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств России включен геннотерапевтический препарат (Неоваскулген), активным веществом которого является сверскрученная плазмида с геном VEGF 165 (vascular endothelial growth factor) [5]. Механизм действия препарата Неоваскулген основан на проникновении в клетку плазмидной конструкции. Далее она обеспечивает временный синтез фактора роста VEGF 165, который выступает в качестве ауто- и паракринного регулятора роста сосудов *in situ*. Его безопасность и эффективность были исследованы в ходе контролируемых рандомизированных исследований, показано достоверное увеличение дистанции безболевого ходьбы, показателей микроциркуляции в пораженной конечности [6–8]. Препарат предназначен для включения в комплексную терапию пациентов с IIa–III ст. хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (по А.В.Покровскому–Фонтейну) атеросклеротического генеза. Препарат вводится по 1,2 мг местно внутримышечно двукратно с интервалом в 14 сут.

Материал и методы

За период с июня 2013 г. по январь 2014 г. в отделении сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе (г. Санкт – Петербург) находилось под наблюдением 12 больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, которым выполняли инъекции препарата Неоваскулген (табл. 1). Возраст пациентов составил от 55 до 76 лет (средний возраст – 66 лет), среди которых было 8 мужчин (66%) и 4 женщины (33%). Условием выполнения инъекций Неоваскулгена явилось наличие хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей с многоэтажным поражением сосудистого русла, либо отсутствием дистального сосудистого русла или тяжелой сопутствующей патологией, и как следствие выполнение реконструктивных вмешательств на артериях было невозможным. Во всех случаях этиологией заболевания являлся атеросклероз, из них у 5 (42%) пациентов на фоне сахарного диабета. Все пациенты были отягощены сердечно-сосудистой патологией: 12 (100%) пациентов страдали ИБС, 6 (50%) пациентов ранее перенесли острый инфаркт миокарда, 4 (33%) пациента ранее перенесли ОНМК. У 3 (25%) пациентов на момент включения в исследование имелись трофические изменения на коже нижних конечностей в виде язв, у 1 (8%) пациента – в виде сухого некроза V пальца. Все пациенты страдали болевым синдромом различной интенсивности, в том числе у 6 (50%) боль имела постоянный характер. Длительность заболевания колебалась от 10 мес до 8 лет, явления

Показатель	Мужчины (n=8)	Женщины (n=4)
Возраст	68 (55–76)	64 (59–72)
Этиология – облитерирующий атеросклероз	8 (100%)	4 (100%)
ИБС, n (%)	8 (100%)	4(100%)
Перенесенный ОИМ, n (%)	4 (50%)	2 (50%)
Перенесенное ОНМК, n (%)	3 (38%)	1 (25%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	6 (75%)	4(100%)
Сахарный диабет, n (%)	4 (50%)	1 (25%)
Табачокурение, n (%)	5 (62%)	2 (50%)
Уровень окклюзии:		
подвздошно-бедренный сегмент	0	0
бедренно-подколенный сегмент	3(38%)	2 (50%)
артерии голени	8 (100%)	4(100%)
Трофические изменения кожи, n (%)	3 (38)	1 (25%)
Степень ишемии (класс Fontaine-Покровского):		
IIб	1 (12,5%)	1 (12,5%)
III	3(38%)	2 (50%)
IV	4 (50%)	1(25%)
Выраженность боли по визуально-аналоговой шкале, до лечения (от 1 до 10 баллов)	9	8

критической ишемии присутствовали у 5 (42%) пациентов длительностью от 3 до 12 нед. 9 (75%) пациентов ранее перенесли различные оперативные вмешательства, направленные на улучшение кровоснабжения нижних конечностей («открытые» реконструктивно-восстановительные операции, эндоваскулярные ангиопластики, поясничные симпатэктомии).

В данную госпитализацию 9 (75%) пациентам выполнялась ангиография нижних конечностей. В начале лечения, в период лечения и по окончании курса лечения больным, помимо физикально-лабораторных методов исследования, использовались: УЗДГ артерий нижних конечностей (Angiodin-PC); при локации задней большеберцовой артерии (ЗББА) определяли систолическую линейную скорость (Vs), среднюю скорость кровотока (Vm), пульсационный индекс (PI), рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ); лазерная доплеровская флоуметрия (ЛАКК-02); измерение чрескожного напряжения кислорода (Radiometer TCM400), опросник визуально-аналоговой шкалы боли по десятибалльной шкале, с помощью которого оценивалась интенсивность болевого синдрома. На основании классификации Fontain-Покровского перед и после окончания курса лечения оценивалась степень ишемии конечности. Неоваскулген вводился внутримышечно в дозе 1,2 мг, дважды, с интервалом 14 дней, по возможности в место, максимально близкое к ишемизированному участку. Разведенный согласно инструкции препарат после стандартной обработки кожи, соблюдая правила асептики, вводили дробно через несколько вколов. Наблюдение за пациентами после окончания курса лечения производили в сроки от 3 до 12 мес.

Результаты и обсуждения

При обследовании на контрольных визитах через 3 и 6 мес после введения препарата Неоваскулген установлено улучшение у большинства пациентов (n=9, 90%) показателей микроциркуляции кровото-

Показатель	День первой инъекции	3 мес	6 мес
Тс рО ₂ , мм рт. ст.	34	44 (26%)	52 (53%)
ДБХ, м	80	120 (50%)	180 (125%)
ЛПИ	0,44	0,48	0,6 (36%)
ЛСК, м/с	11,5	12,8	13,5
Выраженность боли, балл	8,5	6	4

Примечание. Тс рО₂ – тканевое напряжение кислорода в пораженном сегменте, ДБХ – длина безболевого ходьбы, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс ЛСК – линейная скорость кровотока.

ка в нижних конечностях. При измерении трансктанной оксиметрии (первый межпальцевой промежуток пораженной конечности) выявлена положительная динамика (+53%). Так же пациенты отмечали увеличение дистанции безболевого ходьбы (+125%), уменьшение жалоб на онемение и похолодание конечности. Трофические изменения имели положительную динамику, появилась грануляция ткани, что способствовало рубцеванию язв (табл. 2). У 1 (10%) пациента положительный клинический результат отсутствовал, ишемия нижней конечности прогрессировала, постепенно появились трофические изменения кожи стопы, интоксикации, что потребовало выполнение ампутации бедра (через 7 мес после введения препарата).

Стоит отметить, что при выполнении инъекций препарата Неоваскулген каких-либо нежелательных явлений, побочных реакций, осложнений отмечено не было. Введение препарата происходило безболезненно, местных реакций отмечено не было.

Клинический пример. Пациент Ж., 76 лет, с жалобами на периодически возникающую боль в покое в левой стопе, слабо купируемую приемом аналь-

Артерии	Справа	Слева
Общая бедренная	Без г/з стенозов	Без г/з стенозов
Поверхностная бедренная	Без г/з стенозов	Без г/з стенозов
Глубокая бедренная	Без г/з стенозов	Без г/з стенозов
Подколенная	Без г/з стенозов	Окклюзирована в дистальной части
Тибиоперонеальный ствол	Окклюзирован	Окклюзирована
Задняя большеберцовая	Окклюзирована	Окклюзирована
Малоберцовая	Окклюзирована	Окклюзирована
Передняя большеберцовая	Окклюзирована	Окклюзирована

гетиков, трофические изменения в V пальце левой стопы обратился в отделение сосудистой хирургии. Больному выполнены исследования: УЗДС сосудов н/к, ангиография н/к, измерение Тс рО₂, клинико-лабораторные исследования. Установлен диагноз сосудистым хирургом: Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Окклюзия левой подколенной артерии, артерий голени с двух сторон. Критическая ишемия левой нижней конечности. Сухой некроз V пальца левой стопы. По результатам ангиографии выявлен дистальный тип поражения сосудистой системы нижних конечностей (табл. 3). От выполнения «открытой» реконструктивной операции решено отказаться. Попытка эндоваскулярной ангиопластики осталась без положительного результата. Учитывая вышеуказанное больному выполнены инъекции препарата Неоваскулген с положительным результатом. Отмечалась положительная динамика показателей микроциркуляции, регресс трофических изменений V пальца стопы, отсутствие боли покоя, дистанция безболевого ходьбы составляет 50 м (лимитирующим фактором ходьбы является боль за грудиной, проявление стенокардии).

Информация о препарате

НЕОВАСКУЛГЕН® (Гематологический научный центр, Россия)

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения по 1,2 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Неоваскулген представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды rCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Рекombинантная плазмидная ДНК состоит из следующих компонентов: фрагмента регуляторного участка (22 нуклеотидных пар), который определяет транскрипцию гена, минигена VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот, сигнала сплайсинга, сигнала полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40, обеспечивающие синтез зрелой РНК гена и вспомогательных областей, необходимых для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента *Escherichia coli*. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза. Существуют два разных, но структурно близких, рецептора VEGF, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Эти рецепторы, известные как рецептор VEGF 1 типа (Flt-1) и рецептор VEGF 2 типа (KDR/Flk-1) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с лигандом VEGF подвергаются фосфорилированию. Активация этих рецепторов ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез.

Проникновение плазмиды внутрь клеток является спонтанным процессом, причем размножаться в клетках млекопитающих плазмидная ДНК не может. Молекулярная масса плазмиды – 2817091,85 г/моль. Размер – 4559 пар оснований. Особенностью сверхскрученной кольцевой ДНК является чувствительность к разрыву одной из 9116 фосфодиэфирных химических связей. Молекула ДНК с единственной разорванной связью теряет сверхскрученность, переходя в релаксированную кольцевую форму (родственное соединение).

В эксперименте Неоваскулген стимулировал пролиферацию клеток эндотелия человека, сравнимо с рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов, а также Неоваскулген значительно стимулировал рост кровеносных сосудов мыши. Препарат создан в качестве лечебного средства для снижения частоты ампутации и смертности в популяции больных с хронической ишемией конечности, в особенности у пациентов, которым не может быть проведена стандартная реваскуляризация по поводу окклюзионного поражения периферических артерий.

ПОКАЗАНИЯ

В комплексной терапии для реваскуляризации при ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза (IIa–III степени по А.В.Покровскому-Фонтейну).

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания для применения, Применение при беременности и в период грудного вскармливания, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по медицинскому применению.

Выводы

1. Использование генноинженерных стимуляторов ангиогенеза в комплексной терапии расширяет возможности успешного лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у неоперабельных больных, что проявляется снижением болевого синдрома, регрессом трофических явлений, уменьшением количества ампутаций и сохранением конечности.
2. Эффективность комплексной терапии с применением препарата Неоваскулген доказана как клинически, так и инструментально.
3. Безопасность и эффективность препарата Неоваскулген позволяет рекомендовать его для применения пациентам с нереконструктабельным поражением артерий нижних конечностей и тяжелой сопутствующей патологией.

Литература

1. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. М.: 2010; 22.
2. Российский консенсус Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей.
3. Dormandy J., Heeck L., Vig S. Intermittent claudica: a condition with underrated risk. *Semin. Vasc. Surg.* 1999; 11: 3: 97–110.
4. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина. 1997; 40.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 19: 2: Приложение. 67.
6. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др. Эффективность и безопасность препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *КТТИ.* 2011; 6 (3): 98.
7. 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. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18 (3):19.
8. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенез: ближайшие и отдаленные результаты. *КТТИ.* 2011; VI (3): 84–88.

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



 **НЕОВАСКУЛГЕН**[®]
НОВЫЕ СОСУДЫ - ДЛЯ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

- Представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-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 расстояние проходимое 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 запросе Gene Therapy www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&search=ue&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=SNumber=&searchGenericType=generics 2. При запросе Therapeutic Angiogenesis www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Flanding%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 Минздравсоцразвития 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 генотерапевтического 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.