

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
АНГИОГЕНЕЗ



НЕОВАСКУЛГЕН®

Инновация.
Показания.
Результат.



ОТВЕТЫ
НА ВОПРОСЫ

Содержание

С. **5** Неоваскулген®
Инновация

С. **15** Неоваскулген®
Показания

С. **27** Неоваскулген®
Результат

Эта информационная брошюра предназначена для ответа на наиболее актуальные и часто задаваемые вопросы об инновационности, показаниях к применению и результатах использования препарата Неоваскулген®

ИННОВАЦИЯ



На вопросы отвечает
Артур Александрович Исаев,
генеральный директор
Института Стволовых Клеток Человека

Какие основные направления деятельности Института Стволовых Клеток Человека?

Какие продукты и услуги включает в себя инновационное направление генетической медицины?

Основные направления деятельности Института Стволовых Клеток Человека (ИСКЧ) – это научные исследования и разработки, коммерциализация и продвижение на рынке собственных инновационных медицинских препаратов и услуг на основе клеточных, генных и постгеномных технологий.

ИСКЧ развивает направление персонализированной медицины, регенеративной медицины, биологического страхования и использования знаний о генетике человека для профилактики и лечения заболеваний. Проекты над которыми работает Компания, охватывают пять основных отраслевых сегментов: регенеративная медицина, биострахование, медицинская генетика, генная терапия, биофармацевтика (в рамках международной партнерской программы «СинБио»).

В перечне продуктов компании первый российский генно-терапевтический препарат Неоваскулген® для лечения пациентов, страдающих ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза (хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК), включая критическую (КИНК)). Механизм действия Неоваскулгена® открывает новый подход в лечении ишемии — применение эволюционно запрограммированного процесса образования и роста кровеносных сосудов. Данный подход называют терапевтическим ангиогенезом. Неоваскулген® прошел все необходимые доклинические и клинические исследования, и на основании их результатов 28 сентября 2011 года был включен в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения РФ (РУ № ЛП-000671).

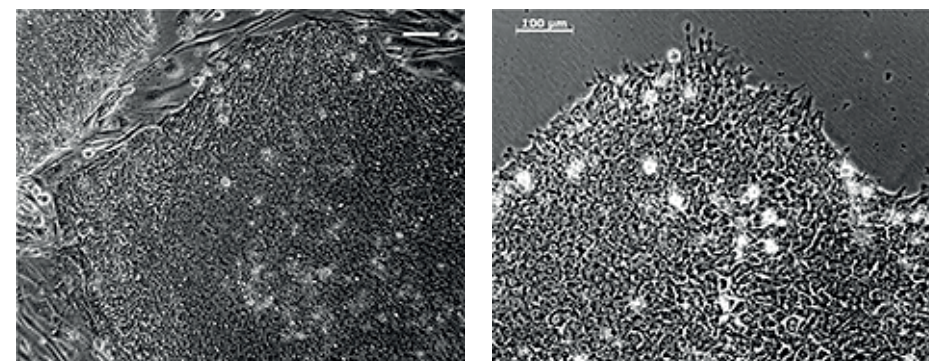
Препарат представляет собой кольцевую ДНК, несущую человеческий ген VEGF 165, кодирующий синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor). Стимулируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неваскулген® призван оказать длительный лечебный эффект и улучшить качество жизни пациентов.

Терапевтический ангиогенез – это комплекс методов, обеспечивающих образование новых сосудов гемомикроциркуляторного русла.

Генная терапия (ГТ) – это группа методов лечения наследственных, мультифакториальных и ненаследственных заболеваний путем введения генетического материала в клетки пациентов или путем коррекции свойств собственных генов для направленного изменения генных дефектов и (или) придания клеткам новых свойств.

Еще одно R&D направление ИСКЧ – «Искусственные хромосомы человека» (human artificial chromosome, HAC), которые представляют собой созданные методами хромосомной инженерии «микрочромосомы», содержащие один или несколько терапевтических генов. Главное достоинство HAC – стабильная долгосрочная экспрессия без влияния на геном клетки, что открывает значительные возможности для разработки продуктов для лечения пациентов с генетически обусловленными заболеваниями.

В Лаборатории Клеточных Технологий (исследовательское подразделение ИСКЧ) впервые в России были получены iPS-клетки (от англ. induced pluripotent stem cells – стволовые клетки с индуцированной плюрипотентностью, т.е. обладают возможностью дифференцироваться во все типы клеток, кроме внешних эмбриональных тканей). Перспективы применения iPS-клеток очень широки. ИСКЧ планирует разрабатывать тест-системы для испытания фармпрепаратов, предназначенных для лечения заболеваний нервной системы с выраженным наследственным компонентом, а также технологии масштабного получения клеток нейрональной дифференцировки для целей восстановительной клеточной терапии.



*Рисунок 1. Плюрипотентные клетки человека.
Фотография предоставлена С.Л. Киселевым.*

Со 2 квартала 2013 года генетическая лаборатория ИСКЧ, в сотрудничестве с Институтом Репродуктивной Генетики (RGI, Чикаго) — мировым лидером в области преимплантационной диагностики, начинает оказывать полный спектр услуг по PGD для клиник ЭКО Российской Федерации. PGD (preimplantation genetic diagnosis) – преимплантационная диагностика эмбриона на наследственные генетические заболевания и хромосомные аномалии. Цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), проведенный под строгим генетическим контролем, дает возможность определить, какие из эмбрионов не являются носителями генетических мутаций, выявленных у родителей, и, соответственно, могут быть рекомендованы для переноса в полость матки. Кроме того, существует возможность параллельной диагностики эмбрионов и по другим генетическим характеристикам, в том числе спектру антигенов гисто-совместимости или наличию хромосомных aberrаций.

ИСКЧ планирует работать в направлении создания новых генно-терапевтических препаратов, базирующихся на других конструкциях и генах, поддерживая статус лидера в области разработки и продвижения генной терапии на фармацевтическом рынке.

Что влияет на ценообразование инновационных препаратов, таких как Неоваскулген®?

Все инновационные препараты делятся на два типа – «препараты-прорывы» или «первые в классе» («Breakthrough» или «First-in-class» и «препараты-подобные» («Me-too»). Неоваскулген® относится к препаратам «first-in-class», так как он единственный в мире генно-терапевтический препарат, в основе действия которого лежит принцип терапевтического ангиогенеза.

«First-in-class» препараты – это лекарства, содержащие в своем составе новое активное вещество, относящееся к новому классу, или уже существующее, регистрируемое для новых терапевтических показаний.

Стоимость препаратов «first-in-class» обычно существенно выше, чем на препараты «me-too» и на неоригинальные препараты («дженерики») и обусловлена следующими факторами:

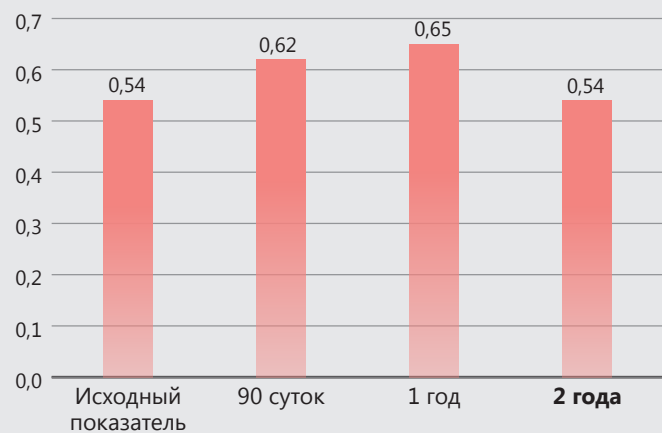
- производство препаратов «first-in-class» требует создания новых стандартов, регламентов, так как опыт производства таких препаратов отсутствует;
- «препараты-прорывы» не имеют аналогов и при их создании проводятся фундаментальные и глубокие прикладные исследования, требуются более обширные доклинические и клинические исследования для оценки безопасности и эффективности этих препаратов.

Рассматривает ли система государственного финансирования включение таких инновационных препаратов как Неоваскулген® в программы оказания специализированной помощи?

Инновационный препарат Неоваскулген® предназначен для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК). Заболевание обусловлено клиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов ног (сужение просвета сосудов и уменьшение их проходимости). В России им страдают около 1,5 млн. человек. Ежегодно у 144 тысяч человек заболевание выявляется в тяжелой форме, грозящей необходимостью ампутации – так называемая критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). Ампутация конечности выполняется каждый год 30-40 тысячам больных.

По-моему мнению, препарат Неоваскулген, который значительно улучшает качество жизни пациентов с ХИНК и КИНК (рисунок 2), должен присутствовать в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), перечне препаратов программы ОНЛС (программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами, бывшая ДЛО).

Динамика лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)



Динамика дистанции безболевого ходьбы, м.

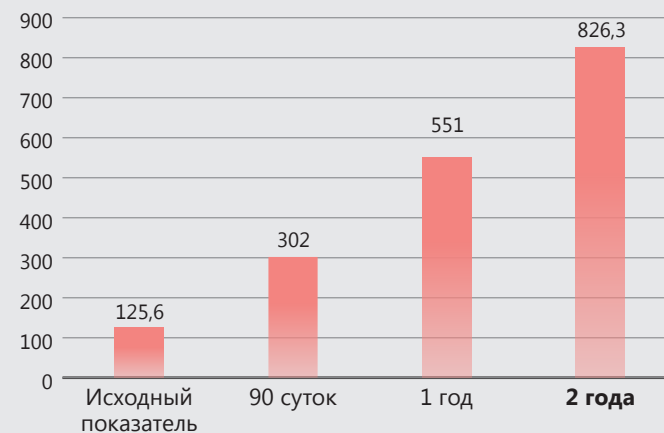
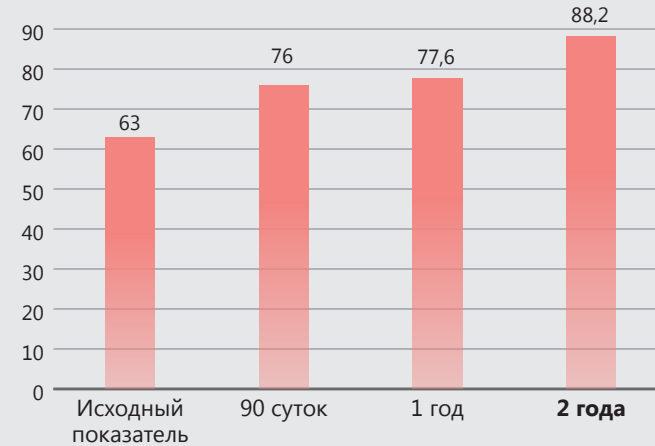


Рисунок 2.
Результаты применения препарата Неоваскулген.

Деев РВ., Червяков Ю.В., Калинин РЕ. и др. Теоретические и практические аспекты применения препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей эндотелиальный сосудистый фактор роста (Неоваскулген®). *Angiologia*. ru. 2011; 1: 43-50.

Динамика транскутанного напряжения кислорода, мм рт.ст.



Показания



На вопросы отвечает
Роман Вадимович Деев,
директор по науке
Института Стволовых Клеток Человека,
к.м.н.

Оказывает ли Неоваскулген® системное действие на организм человека?

Препарат Неоваскулген® вводится внутримышечно, при этом определенная его концентрация создается именно местно — в объеме мышечной ткани для того, чтобы обеспечить проникновение плазмиды внутриклеточно. Вся та часть препарата, которая не проникла внутрь клетки будет достаточно быстро разрушена ферментами — рестриктазами, которых особенно много в крови. В этой связи создать концентрацию препарата в крови, необходимую для оказания системного действия невозможно. Об этом же косвенно свидетельствуют и собственные долгосрочные клинические наблюдения за пациентами, которым инъекции производились в мышечный массив только одной конечности. Зафиксировано несколько случаев, когда приходилось ампутировать контрлатеральную ногу по отношению к конечности, в чей мышечный массив производили введение препарата.

Возможно ли применение препарата при синдроме диабетической стопы? Имелись ли пациенты с диагнозом сахарный диабет в клинических исследованиях препарата Неоваскулген®?

В клинических исследованиях препарата Неоваскулген® декомпенсированный сахарный диабет являлся критерием исключения для того, чтобы оценить «чистый» эффект на относительно однородной по отсутствию данного компонента популяции больных. Однако, у пациентов с компенсированным сахарным диабетом результаты лечения с применением препарата соответствуют обязательным требованиям безопасности и эффективности.

Таблица 1. Мировой опыт применения плазмидных конструкций, кодирующих ген VEGF165 с целью терапевтического ангиогенеза

№	Авторы исследования, год	Кол-во пациентов	Описание группы пациентов	Критерии оценки	Способ и место введения	Результаты	Длительность наблюдения
1	Isner J. et al., 1998 [1]	6 (7 конечностей)	КИНК (болезнь Бюргера): боли в покое, незаживающие ишемические язвы (4 недели и более без улучшения в ответ на стандартную терапию), невозможность хирургической или чрескожной реваскуляризации. ЛПИ меньше 0,6; ППИ менее 0,5. Ангиографически: сегментарная окклюзия артерий голени и пальцев, дистальные поражения бедренной артерии, подколенной артерии.	Исследование безопасности	Дважды с интервалом в 4 недели, внутримышечно в мышцы голени или дистальные отделы бедра, в 4 произвольно выбранных участка	Явления отека (3 из 7 конечностей), признаки улучшения перфузии тканей: ЛПИ увеличился на 0,1 в 3 конечностях, МРТ признаки улучшения перфузии в 7 конечностях, ангиографически - новые коллатеральные сосуды в 7 конечностях. Плетизмография: восстановление пульсовой волны в большом пальце. Клинически: заживление гангрены пальца и исчезновение болей в покое (3 случая), улучшение ДБХ (2 случая)	14 месяцев (от 3 до 18)
2	Baumgartner I. et al., 1998 [2]	9	КИНК: боли в покое, незаживающие ишемические язвы (4 недели и более без улучшения в ответ на стандартную терапию), невозможность хирургической или чрескожной реваскуляризации. ЛПИ меньше 0,6; ППИ менее 0,3.	Исследование безопасности	Дважды с интервалом в 4 недели, внутримышечно в мышцы голени или дистальные отделы бедра, в 4 произвольно выбранных участка	Явления отека (6 из 9), признаки улучшения перфузии тканей: увеличение ЛПИ с 0,33 до 0,48; ангиографически - новые коллатеральные сосуды в 7 случаях; МРТ признаки улучшения дистальной перфузии в 8 случаях. Клинически: заживление гангрены пальца и исчезновение болей в покое	6 месяцев (от 2 до 11)
3	Makinen K. et al., 2002 [3]	17	ХИНК, атеросклеротическая окклюзия или стеноз ниже паховой складки, доступные для баллонной ангиопластики	1. Анализ кровоснабжения (методом цифровой субтракционной ангиографии) 2. Частота рестеноза, стадия ишемии по классификации Рутерфорда, ЛПИ	10 минутная инфузия через баллон-катетер после баллонной ангиопластики	1. Улучшение кровоснабжения (через 3 месяца) — по результатам цифровой субтракционной ангиографии 2. Клиническое улучшение, но без достоверной разницы с контрольной группой Клинически: субъективное улучшение клинического состояния у 88% пациентов	3 месяца

№	Авторы исследования, год	Кол-во пациентов	Описание группы пациентов	Критерии оценки	Способ и место введения	Результаты	Длительность наблюдения
4	Kou-Gi Shyu et al., 2002 [4]	21	КИНК, боли покоя, незаживающие ишемические язвы, боли в покое, незаживающие ишемические язвы (4 недели и более без улучшения в ответ на стандартную терапию), невозможность хирургической коррекции. ЛПИ меньше 0,6; ангиографические признаки поражения поверхностной бедренной артерии или подколенного сегмента.	Безопасность и эффективность	Дважды с интервалом в 4 недели, внутримышечно в пораженную конечность	Улучшение перфузии ткани (по данным МРТ) Клинически: регрессия болей покоя в 20 из 24 ишемизированных конечностей; заживление в 12 из 16 конечностей с язвенными поражениями.	6 месяцев
5	Kusumanto Y. et al., 2006 [5]	54	КИНК (сахарный диабет): боли в покое и(или) язвы не заживающие минимум 2 недели, несмотря на обычную терапию; систолическое давление на лодыжке менее 50мм, систолическое давление на пальце ноги менее 30мм	1. Снижение частоты ампутаций через 100 дней 2. увеличение на 15% ЛПИ, ППИ, клиническое улучшение (боль, качество жизни), безопасность.	Двукратное внутримышечное введение в бедро и голень пораженной конечности дважды с интервалом 4 недели	Клиническое улучшение, улучшение гемодинамики (по ЛПИ и ППИ) в 7 случаях, уменьшение болей в 5 случаях, заживление язв в 7 случаях.	3 месяца
6	Демидова О., 2002 [6]	15	ХИНК, у 92% пациентов в анамнезе операция — реконструкция проксимального сегмента	Изучение эффективности. Сравнение внутриартериального и внутримышечного введения препарата	Однократное внутриартериальное введение в магистральную артерию (9 пациентов) Однократное внутримышечное обкалывание икроножной мышцы через 4-5 вколов (6 пациентов)	Через 3 месяца клинический эффект у 100% пациентов, через 6 месяцев — у 81% (клиническое улучшение, увеличение ДБХ, ЛПИ, ТКНК). Выраженность клинического эффекта достоверно не зависит от способа введения, однако изменение ТКНК свидетельствует о преимуществе внутримышечного введения	6 месяцев

№	Авторы исследования, год	Кол-во пациентов	Описание группы пациентов	Критерии оценки	Способ и место введения	Результаты	Длительность наблюдения
7	Талицкий К. и др., 2008 [7]	20	ХИНК, больные с ишемией нижних конечностей (III-IV степень ишемии по А.В. Покровскому-Фонтейну) и ЛПИ менее 0.9, которым не планируется выполнение хирургической или чрескожной реваскуляризации нижних конечностей	Безопасность и эффективность	Двукратное внутримышечное введение, 0,29 мг/кг (20 инъекций в ишемизированные мышцы) с интервалом 7 дней	Осложнений терапии не наблюдалось, отсутствие отрицательной динамики ЭКГ и лабораторных показателей, у 40% больных неинтенсивная боль в местах инъекций, проходящая через 12-18 часов; отсутствие фебрильных реакций, гематом, инфекционных осложнений; ни одного случая отеков и гемангиом; отсутствие значимого прироста уровня VEGF крови; ни одного случая онкопатологии при двухлетнем наблюдении; отсутствие динамики уровней онкомаркеров. Клиническое улучшение (увеличение ДБХ, увеличение перфузии по данным сцинтиграфии, увеличение артериального кровотока голени по данным МРТ с контрастированием, увеличение ЛПИ, ТКНК)	6 месяцев

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ДБХ – дистанция безболезненной ходьбы, ППИ - пальце-плечевой индекс, МРТ – магнитно-резонансная томография, ТКНК – транскутанное напряжение кислорода.

Возможно ли применение Неоваскулгена® при трофических язвах?

В клинические исследования препарата Неоваскулген® не включались пациенты с IV степенью ишемии нижних конечностей (язвенно-некротической формой). В инструкции по применению Неоваскулгена® в показаниях указаны IIa – III степени ишемии. Но имеется ряд исследований зарубежных авторов, которые применяли плазмидные конструкции, кодирующие ген VEGF165 у пациентов и с IV степенью ишемии при хронической ишемии нижних конечностей.

Есть ли данные по использованию препарата Неоваскулген® у пациентов с ревматическими васкулитами, с облитерирующим тромбоангиитом?

В клинические исследования препарата Неоваскулген® пациенты с ревматическими васкулитами и облитерирующим тромбоангиитом не включались, в связи с чем в инструкции по применению препарата данное показание отсутствует.

Какие группы пациентов были включены в исследование?

Пациенты со IIa – III степенью ишемии атеросклеротического генеза. Включение пациентов с «терапевтической» стадией заболевания обусловлено тем, что, как показали недавние исследования, уже на этой стадии в мышечной ткани происходят необратимые морфо-функциональные преобразования, способствующие прогрессии поражения мышц. При формировании дизайна исследования мы исходили из возможности разорвать данный порочный круг при помощи развития микрососудов и улучшения оксигенации пораженных мышц.

При I степени ишемии значительно повышается концентрация белка VEGF-A, стимулирующего неоангиогенез. Максимальный уровень VEGF-A наблюдается при IIa степени ишемии, у пациентов же со IIb степенью он снижается в 2,7 раза. Можно сказать, что при I степени ишемии имеются только начальные признаки метаболической перестройки мышц нижних конечностей, приводящие к снижению аэробного обмена и преобладанию анаэробного метаболизма со значительным увеличением интенсивности стимулирования неоангиогенеза. [8]

К появлению IIb степени ишемии подобные компенсаторные механизмы значительно снижаются, увеличивается доля анаэробного обмена и падает концентрация белка VEGF-A, стимулирующего неоангиогенез. [8]

В связи с этим можно заключить, что у подавляющего числа больных со IIb степенью ишемии, морфо-функциональная перестройка мышечных волокон нижних конечностей становится стойкой (а в ряде случаев, возможно и необратимой) либо требующей для этого значительного временного интервала после восстановления магистрального артериального кровотока. [8]

Можно ли вводить препарат при подозрении на онкологический процесс в организме? При повышении онкомаркеров?

Введение Неоваскулгена® при онкологических заболеваниях или подозрении на них противопоказано.

Какое лечение получали пациенты, включенные в исследование, на протяжении всего периода наблюдений?

Пациенты обеих групп (клинической и контрольной), прошедшие лечение в исследовательских центрах, получали стандартное консервативное лечение, включающее в условиях стационара стандартный набор препаратов, улучшающих реологические свойства крови (Рефортан, Гепарин, Тикло), препараты, улучшающие регенерацию и циркуляцию крови (Актовегин), никотиновую кислоту.

Амбулаторно: пентоксифиллин, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел.

Результат



На вопросы отвечает
Дмитрий Александрович Воронов,
доцент, сердечно-сосудистый хирург
высшей категории, к.м.н.,
РНЦХ им. академика Б.В. Петровского

Как влияет на эффективность лечения препаратом Неоваскулген® полная обструкция поверхностной и (или) глубокой бедренной артерии?

Имеющегося опыта применения как препарата Неоваскулген®, так и других геннотерапевтических конструкций, кодирующих гены факторов роста, пока во многом недостаточно, чтобы обоснованно и доказательно осветить особенности применения и сравнительную эффективность в различных клинических ситуациях и у конкретных подгрупп больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК). Препарат прошел 2б – 3 фазы клинических испытаний, результаты которых свидетельствуют о его потенциальной высокой эффективности и безопасности в комплексном консервативном лечении больных с ХИНК. Поэтому ответы на данные вопросы основываются на результатах теоретических, экспериментальных и клинических исследований, проводимых за рубежом и в России, в отношении схожих с Неоваскулгеном по механизму действия рекомбинантных генных конструкций, изучаемых в отношении их способности стимулировать ангиогенез.

Переходя собственно к ответу на поставленный вопрос надо отметить, что применение Неоваскулгена®, равно как и других существующих на сегодняшний день или разрабатываемых препаратов, не предлагается как альтернатива хирургической реваскуляризации в случае возможности ее выполнения. Многочисленными многоцентровыми исследованиями доказано преимущество хирургических методов лечения над консервативными у пациентов с IIб – IV ст. ХИНК. Поэтому в случае возможности выполнения реваскуляризации (например, при окклюзиях аорто-подвздошного сегмента или при окклюзии поверхностной бедренной артерии и удовлетворительном состоянии путей оттока), в особенности у пациента с выраженной

(а уж тем более критической) ишемией, соответствующая сосудистая операция должна быть проведена в кратчайшие сроки. В тех случаях, когда речь идет о ситуациях, когда анатомический вариант поражения сосудов нижних конечностей является неблагоприятным для выполнения сосудистой реконструкции, а подчас даже и непрямой реваскуляризации, возможно применение Неоваскулгена®. Прежде всего, речь идет о выраженных диффузных поражениях «путей оттока» (чаще всего артерий голени), а также о т.н. «дистальных» формах поражения артерий нижних конечностей, когда высокое периферическое сопротивление максимально повышает вероятность тромбоза шунта иногда даже в ближайшем послеоперационном периоде. Именно у данной категории пациентов (в отношении которых результаты сосудистых реконструкций в настоящее время неудовлетворительны, а используемые повсеместно фармако-терапевтические средства малоэффективны) применение методов стимуляции ангиогенеза, в т.ч. и препарата Неоваскулгена®, может рассматриваться как эффективный и патогенетически обоснованный подход к лечению.

В этих случаях при выборе категорий пациентов для применения Неоваскулгена® следует руководствоваться следующим. С одной стороны, в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что наиболее эффективно эти препараты работают именно в ишемизированных тканях, т.е. в условиях тканевой гипоксии, т.к. именно в условиях последней запускается каскад ряда биохимических реакций, с которыми связано действие Неоваскулгена®. Поэтому можно предполагать, что в более ишемизированных тканях эффективность действия подобных препаратов выше, чем в менее ишемизированных. С другой стороны, следует иметь в виду, что синтез ростовых факторов, который происходит при введении данных препаратов, равно как и последующие механизмы ангиогенеза – это энергозатратные и энергоемкие процессы, кроме того требующие некоторого времени, поэтому говорить о возможности эффективного действия Неоваскулгена® в условиях глубокой необратимой ишемии тканей вряд ли целесообразно. Таким образом, для эффективного действия данных препаратов, с одной стороны, степень ишемии ткани должна быть достаточной для запуска соответствующего каскада реакций, а с другой стороны, «остаточное» кровообращение в ткани должно быть способно обеспечить энергетическую составляющую соответствующих процессов.

Применительно к конкретным клиническим ситуациям, в отношении тотальных поражений, когда гемодинамически значимые поражения имеются на всех уровнях артериального русла

конечности (от аорто-подвздошного до подколенно-тибиального сегмента), терапевтический ангиогенез вряд ли покажет ожидаемый результат. Предположительно, наиболее эффективными данные препараты могут быть у пациентов с ХИНК IIб – III ст.: а) с изолированными поражениями артерий голени (собственно истинные «дистальные» формы заболевания) и б) при окклюзионно-стенотических поражениях бедренно-подколенного артериального сегмента в сочетании с выраженными поражениями артерий голени (при низкой вероятности успешного выполнения сосудистой реконструкции). В отношении последней группы, действие препарата вероятнее всего будет более эффективным в случае, если артерии голени не поражены тотально. В случае же тотального поражения артерий голени, дополнительное внимание, возможно, следует обратить на функционирование глубокой артерии бедра. Сохраненный кровоток по ней с высокой вероятностью может обеспечить транспорт в мышцы голени достаточного для обеспечения механизма действия Неоваскулгена® количества энергетических субстратов. В случае же гемодинамически значимого поражения глубокой артерии бедра в сочетании с поражением поверхностной бедренной артерии и тотальным поражением артерий голени, эффективность изолированного применения Неоваскулгена® без восстановления кровотока хотя бы в одном из означенных бассейнов, вероятнее всего будет низкой, аналогичной фактически таковой при обсуждаемых выше тотальных поражениях. В противоположной ситуации, при сохранной проходимости артерий голени и изолированном поражении аорто-подвздошного или бедренно-подколенного сегментов применение данной группы препаратов так же вряд ли целесообразно: в этом случае в первую очередь должен обсуждаться вопрос о хирургической реваскуляризации.

Рисунок 3

Результаты клинического исследования 1 – 2а фазы отечественного геннотерапевтического препарата Неоваскулген® (на основе плазмидной конструкции VEGF165, кодирующей синтез фактора роста эндотелия сосудов) в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIA – III ст. по Фонтейну-Покровскому):

А – изменение дистанции безболевого ходьбы при II а степени ишемии,

Б – изменение дистанции безболевого ходьбы при II б степени ишемии,

В – изменение дистанции безболевого ходьбы при III степени ишемии

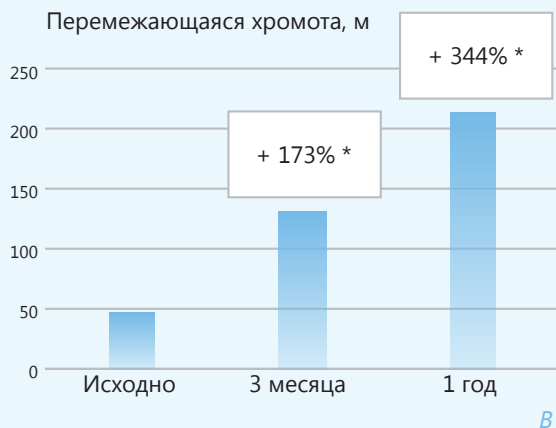
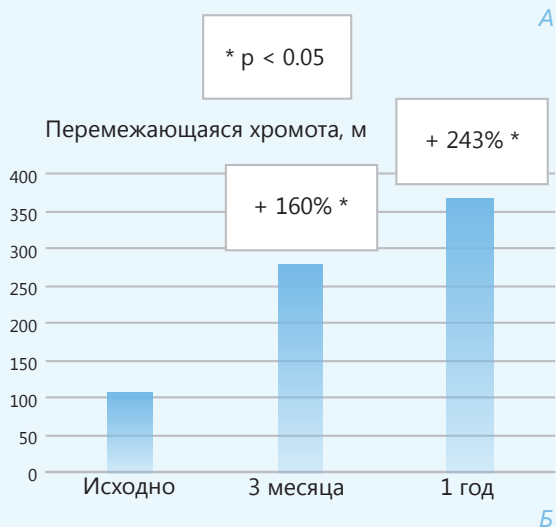
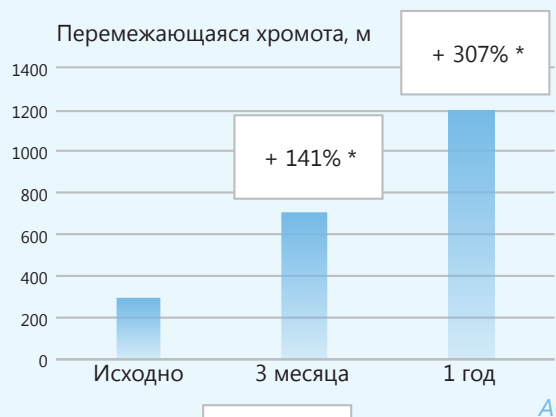


Рисунок 4

Результаты клинического исследования 1 – 2а фазы отечественного геннотерапевтического препарата Неоваскулген® (на основе плазмидной конструкции VEGF165, кодирующей синтез фактора роста эндотелия сосудов) в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIA – III ст. по Фонтейну – Покровскому):

Г – изменение лодыжечно-плечевого индекса при IIa степени ишемии,

Д – изменение лодыжечно-плечевого индекса при IIб степени ишемии,

Е – изменение лодыжечно-плечевого индекса при III степени ишемии.

Данные предоставлены Д.А. Вороновым

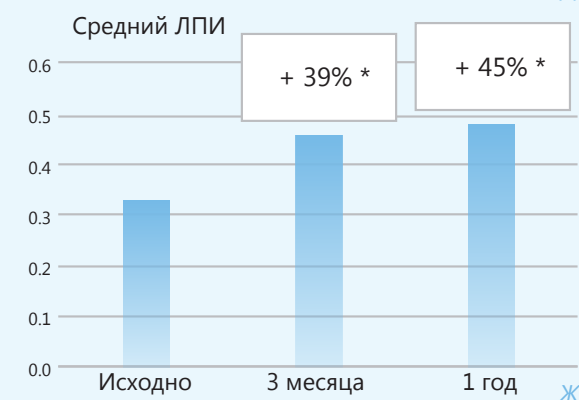
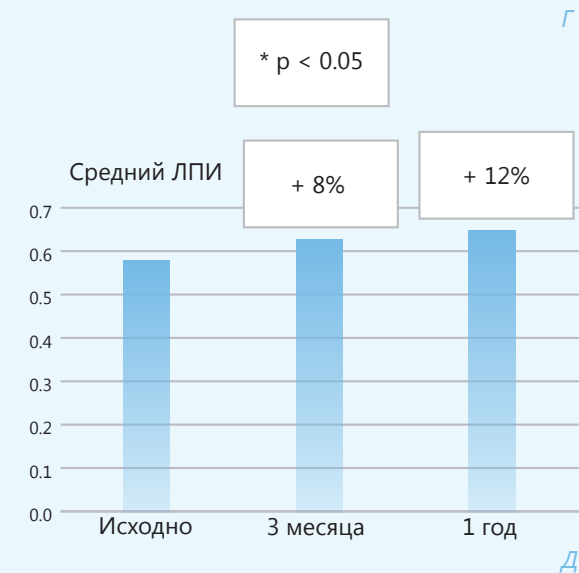
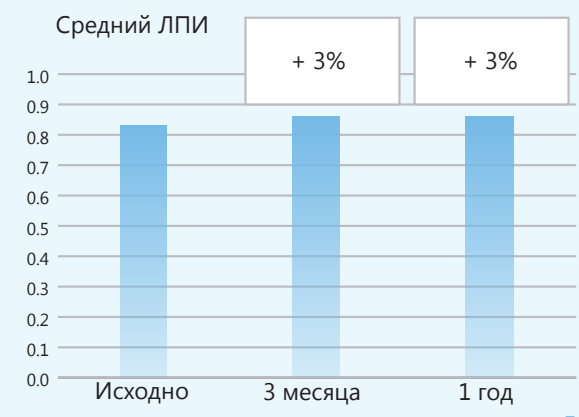


Таблица 2. Результаты применения терапевтического ангиогенеза и сравнительная эффективность в различных клинических ситуациях на примере геннотерапевтического препарата Неоваскулген® и генно-инженерных конструкций с генами фактора роста эндотелия сосудов, ангиогенина. Данные предоставлены Д.А. Вороновым.

Показатель	Консервативная терапия (препарат Неоваскулген®)	Консервативная терапия (другие геннотерапевтические конструкции)*	Реконструктивные операции + консервативная терапия (другие геннотерапевтические конструкции)**
Дистанция ходьбы	Улучшение	Улучшение	Улучшение
ЛПИ	Улучшение	Без изменений	Улучшение
Функциональный резерв	Улучшение	Улучшение	Улучшение
Качество жизни	Улучшение	Улучшение	Улучшение
Степень ишемии	III > II	II > III	III > II
Уровень поражения	Дистальный	Дистальный	Проксимальный + дистальный
Пол/возраст/анамнез	Не влияет	Не влияет	Не влияет

*Результаты контролируемого исследования по использованию терапевтического ангиогенеза в комплексном консервативном лечении больных с ХИНК IIБ – III ст. ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна на базе РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (генно-инженерные конструкции с генами фактора роста эндотелия сосудов, ангиогенина).

**Результаты контролируемого исследования по использованию терапевтического ангиогенеза в сочетании с реконструктивными сосудистыми операциями больных с ХИНК IIБ – III ст. ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна на базе РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (генно-инженерные конструкции с генами фактора роста эндотелия сосудов, ангиогенина).

Насколько целесообразно комбинировать лечение Неоваскулгеном® с эндоваскулярной операцией или открытой артериальной реконструкцией?

Отметим, что сравнительных клинических исследований, дающих ответ на данный вопрос, не проводилось. Опираясь на прямые и косвенные данные ряда экспериментальных и клинических исследований можно предполагать следующее. С одной стороны, успешная реваскуляризация снижает степень ишемии конечности, а значит возможно ухудшает условия реализации механизма действия данного препарата (подробно этот вопрос обсуждался выше). С другой стороны, в соответствии с теми же вышеизложенными доводами, реваскуляризация может обеспечить необходимые энергетические условия функционирования геннотерапевтических конструкций, особенно у пациентов с исходно критической ишемией. На наш взгляд, чаша весов в принципиальном ответе на этот вопрос перевешивает в пользу второго довода. Комплексное применение индукторов ангиогенеза с реконструктивными (открытыми, эндоваскулярными) сосудистыми операциями может рассматриваться как один из путей улучшения отдаленных результатов последних, в особенности у уже неоднократно обсуждаемой здесь категории пациентов с поражениями дистального артериального русла. В этом случае хирургическое вмешательство будет направлено на восстановление магистрального кровотока, а применение геннотерапевтических препаратов – на ангиогенез, развитие микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение собственно перфузии ткани, что в комплексе может обеспечить высокую эффективность лечения и компенсацию ишемии.

Такой подход, очевидно, целесообразен у пациентов с окклюзиями бедренно-подколенного артериального сегмента и частичным поражением артерий голени, когда хирургические реваскуляризации в принципе могут быть выполнены, но их отдаленные результаты (проходимость шунтов, динамика степени ишемии) значительно хуже, чем в случаях отсутствия поражений артерий голени. Данный подход может быть также интересен у пациентов с проксимальными поражениями аорто-подвздошного сегмента в сочетании с поражениями артерий голени. В этом случае стимуляция ангиогенеза может являться дополнительным механизмом улучшения кровотока в дистальных отделах конечности после выполнения операции

на аорто-подвздошном сегменте. Кроме того, выше нами обсуждалась потенциальная роль функционирования глубокой артерии бедра в прогнозировании эффективности применения Неоваскулгена®. Соответственно, у пациента с тотальным поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента, успешное выполнение профундопластики или реваскуляризации через глубокую артерию бедра (например, при выполнении аорто-глубокобедренного шунтирования), может создать условия для реализации механизмов действия данной группы препаратов, и, соответственно, комбинация хирургической реваскуляризации с введением Неоваскулгена® может существенно повысить результат использования каждого из этих методов в отдельности.

Конкретные обоснованные рекомендации по данному вопросу могут быть даны только с накоплением опыта использования Неоваскулгена® и проведения дальнейших клинических исследований в этой области.

Чем необходимо руководствоваться при выборе места введения препарата? Как учитывать локальный статус и результаты инструментальных методов обследования? Как учитывать уровень и распространенность окклюзий артерий голени?

В подавляющем большинстве исследований, проводимых в отношении данной группы препаратов, последние вводились в пораженную конечность: в мышцы голени и иногда – нижней трети бедра. С учетом патогенеза заболевания и особенностей механизма действия данного препарата наиболее целесообразным и эффективным способом его введения являются инъекции в мышцы пораженной голени. Объективные данные о преимуществе введения в конкретные места или части (верхняя, нижняя, наружная, внутренняя и т.д.) голени в настоящее время отсутствуют. Очевидно, при этом необходимо руководствоваться исключительно позициями удобства введения, надежности попадания препарата в мышцы голени и безопасности этих инъекций (в соответствии с расположением анатомических структур, прежде всего сосудистых и нервных).

Рекомендовано при этом вводить данные препараты в несколько участков мышц голени (фактически, «обкалывая» голень) для более равномерного распределения препарата и охвата большей площади тканей. В то же время делить дозу препарата на множество мелких частей очевидно также нецелесообразно: в ряде экспериментальных исследований показана зависимость эффективности ангиогенеза не только от общей, но и от локальной концентрации препарата. Исходя из практического опыта, в зависимости от объема конечности пациента, общую дозу препарата целесообразно вводить в виде 4 – 6 инъекций, равномерно распределяя их по голени.

Что касается зависимости места и способа введения от конкретного варианта поражения артерий голени (передняя или задняя тиббиальная артерия, средняя или нижняя треть и т.д.), то скорее всего этот вопрос не имеет существенного значения. Более значимым, очевидно, является (ранее уже вскользь обсуждаемый) вопрос остаточного сохраненного функционального резерва кровообращения и микроциркуляции. Вероятнее всего, препараты данного класса в целом и Неоваскулген® в частности, у пациентов с критическим снижением функционального резерва будут действовать наименее эффективно, и наоборот. Возможно даже, что именно этим в первую очередь (а не, например, анатомическими особенностями поражения) определяется различная эффективность действия индукторов ангиогенеза у различных больных.

1. Isner J., Baumgartner I., Rauh G. et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: Preliminary clinical results. *Journal of vascular surgery*. 1998; 6: 964-75.
2. Baumgartner I., Pieczek A., Manor O. et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998; 97:1114-23.
3. Mäkinen K., Manninen H., Hedman M. et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II Study. *Molecular Therapy*. 2002; 1: 127-33.
4. Kou-Gi Shyu, Hang Chang, Bao-Wei W. et al. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. *The American Journal Of Medicine*. 2003; 114: 85-92.
5. Kusumanto Y., Van Weel V., Mulder N. et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Human Gene Therapy*. 2006; 17: 683-91.
6. Демидова О.А. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов ангиогенеза. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва. 2005: 24.
7. Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И. и соавт. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *КТТИ*. 2011; 3: 89 – 98.
8. Тепляков С.А. Особенности морфо-функциональных изменений мышц при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва. 2011: 29.
9. Norgren L., Hiatt W., Dormandy J., et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33 (Suppl 1): 1-75.

Библиография по препарату Неоваскулген®

1. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. и др. Результаты 1/2а фазы клинических испытаний генотерапевтического препарата для терапевтического ангиогенеза. Тезисы докладов 16-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 28 ноября–1 декабря. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010; 6: 262.
2. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Грязнов С.В. и др. Безопасность и краткосрочная эффективность генотерапевтического препарата у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011; 4: 61-6.
3. Деев Р.В., Киселев С.Л., Исаев А.А. и др. Опыт создания и применения (1–2 фаза клинических испытаний) препарата на основе гена VEGF. // Мат-лы 3 Межд. Симпозиума «Актуальные вопросы клеточных технологий», Москва, 27 сентября. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010; 3: 26.
4. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В. и др. Мировой опыт генотерапии ишемических заболеваний. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 2: 145–54.
5. Староверов И.Н., Червяков Ю.В., Кузьмин Р.Н. и др. Результаты лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей препаратом на основе гена, кодирующего сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Материалы симпозиума «Терапевтический ангиогенез. Возможности генной терапии. Мировой и российский опыт» 22я Международная конференция «Нерешенные вопросы сосудистой хирургии». *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 1: 106–7.
6. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е. и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb-III фаза клинических испытаний). *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 3: 76–83.
7. Деев Р.В., Червяков Ю.В., Калинин Р.Е., Исаев А.А. Терапевтические и практические аспекты применения препарата на основе нуклеиновой кислоты, кодирующей эндотелиальный сосудистый фактор роста («Неоваскулген»). *Ангиология* 2012; 1: 43–50.