

Клинические исследования по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, генная терапия, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1, 2].

За последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с заболеваниями периферических сосудов с использованием медицинской, хирургической и перкутанной терапии [3]. Однако, несмотря на эти успехи, все еще существует значительная часть пациентов с критической ишемией конечностей и диабетической нейропатией, которые не являются оптимальными кандидатами для хирургической или чрескожной ре-

васкуляризации. Эти пациенты продолжают страдать от изнурительных симптомов своей болезни и продолжают подвергаться риску потери конечностей или даже смерти. Именно эта клиническая потребность, в сочетании с достижениями в понимании ангиогенеза, обусловила усилия по разработке терапии для пациентов с периферической ишемией путём стимулирования образования новых сосудов.

Фундаментальной проблемой этих пациентов является недостаточное кровоснабжение мышц из-за тяжёлого поражения приводящих сосудов к тканям-мишеням [4]. Вполне логично, что увеличение кровоснабжения ишемизированной ткани будет облегчать симптомы.

Одним из потенциальных средств для достижения этой цели является терапевтический ангиогенез [4]. В настоящее время выяснены молекулярные механизмы, лежащие в основе развития сосудистой сети, и в экспериментах на животных показано, что медиаторы развития сосудов могут быть использованы для создания новых капилляров в ишемической ткани. Эти

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

медиаторы включают в себя ряд цитокинов, в частности фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов. Ангиогенные цитокины могут поставляться в нескольких формах, включая рекомбинантный белок, гены в составе плазмиды или вирусный вектор.

Терапия диабетических нейропатий базируется на трёх основных подходах: интенсивный контроль гликемии и управление факторами риска, патогенетически обоснованные процедуры и симптоматическое лечение боли [5].

В этом обзоре будут представлены клинические испытания невирусной генной терапии для активации терапевтического ангиогенеза у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и заболеваниями периферических сосудов и нервов.

Клинические исследования по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа

По состоянию на 1 июля 2014 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 10 клинических исследованиях по применению генной терапии для лечения СД 1-го типа (**таблица**).

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2006 и 2012 гг. было зарегистрировано по 1 клиническому исследованию, в 2007 г. – 2 исследования, в 2002 и 2010 гг. – по 3 исследования.

Средняя продолжительность исследований составляет около 6 лет и 4 месяцев (от 1 года и 11 месяцев до 18 лет и 2 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2004, 2010, 2013, 2014, 2024 и 2026 гг. – по 1 клиническому исследованию, в 2008 и 2012 гг. – по 2 исследования.

Текущий статус выполнения исследования: «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 2 исследования (20% от общего количества) и «завершён» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) – 8 исследований (80%). В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007 и 2008 гг. – для 1 исследования ежегодно, в 2010 и 2014 гг. – для 2 исследований ежегодно и в 2013 г. – для 4 исследований.

Базовые учреждения исследований расположены в США (9 исследований, или 90%), Корею (2 исследования, или 20%) и Израиле

(1 исследование, или 10%). Исследование NCT00566657 проводилось административными офисами фармацевтической компании «Sanofi-Aventis» в 32 странах: Аргентине, Австралии, Австрии, Беларуси, Бельгии, Бразилии, Великобритании, Венгрии, Германии, Греции, Гонконге, Дании, Испании, Италии, Канаде, Республике Корея, Мексике, Польше, Российской Федерации, Сингапуре, США, Турции, Украине, Финляндии, Франции, Чешской Республике, Чили, Швейцарии, Швеции, Эстонии, ЮАР и Японии.

Базовыми для почти половины исследований (40%) были по 2 специализированных учреждения в США; ещё по 1 исследованию проводилось в 1 и 3 учреждениях США. Исследование NCT00956332 выполняется в 7 учреждениях Израиля. Исследование NCT01064440 выполнялось в 13 учреждениях США и 3 учреждениях Республики Корея, а исследование NCT01475786 – в 13 учреждениях США и 4 учреждениях Республики Корея.

Во всех исследованиях отсутствовали указания на организацию-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности).

В 5 клинических исследованиях был указан Principal Investigator (ответственный исполнитель – лицо, назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования и являющееся главным исполнителем исследования с правами контроля и руководства исследованием, а также подачи информации и публикации результатов исследования), ещё в 5 исследованиях – Study Director (директор исследования – лицо, являющееся ответственным за планирование и контроль исследования, а также сбор, обработку и достоверность информации).

В двух клинических исследованиях (NCT00056290 и NCT00304837) в качестве Study Sponsor (спонсор исследования – инициатор исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) было указано физическое лицо (Douglas W. Losordo, M.D., Division of Cardiology, Tufts School of Medicine/St Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts, USA), ещё в 8 исследованиях – организации, корпорации или агентства.

Все исследования были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, тера-

Огляди

Таблиця. Клинические исследования по применению генной терапии для терапии сахарного диабета 1-го типа

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00056290 (BB-IND 11572; NIH #0104-467) 12.2002 – 04.2008 Завершено 11.2010	p.VGI.1 (VEGF2) Gene Transfer for Diabetic Neuropathy	Caritas St. Elizabeth's Medical Center Cardiovascular Research/DVM-4-SMC, Boston, Massachusetts, United States Columbia University Neuropathy Research Center, Neurological Institute, New York, New York, United States Principal Investigator: Allan H Ropper, M.D. (Steward St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Inc.) Study Sponsor: Losordo, Douglas, M.D.	Биологическое: Vascular Endothelial Growth Factor (3 курса инъекций с интервалами по 2 недели) 60 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст не менее 21 года; • потребность в пероральных антигипергликемических препаратах или инсулине; • периферическая диабетическая нейропатия	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь) Задача: лечение Фаза: I, II
2	NCT00065663 (NIAMS-093, R44 AR46154) 08.2002 – 12.2004 Завершено 11.2007	Growth Factor Gene Therapy for Wound Healing	Foot and Ankle Medical Center, Phoenix, Arizona, United States University of California, San Diego, California, United States Study Director: Barbara Sosnowski, PhD (Tissue Repair Company) Study Sponsor: Tissue Repair Company	Генетическое: GAM501 21 субъект: • мужчины и женщины; • возраст 18 лет и старше; • адекватный контроль заболевания по определению гликозилированного гемоглобина < 10,0%; • кожная язва срединной или боковой поверхности подошвы нижней конечности от 1 до 10 кв. см после хирургической обработки; • наличие язвы > 6 недель; • отсутствие некроза и инфицирования мягких тканей язв; • чрескожное давление кислорода в поражённой конечности > 30 мм рт.ст. при скрининге или пальпируемый пульс задней поверхности большеберцовой кости; • неспособность воспринимать давление 10 грамм в окопавшейся области с применением монофиламента Semmes-Weinstein 5.07	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности Модель: рекомендации производителя Factorial Assignment Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
3	NCT00304837 (BB-IND 11948) 08.2002 – 04.2008 Завершено 04.2008	VEGF Gene Transfer for Critical Limb Ischemia	Cardiology PC, Birmingham, Alabama, United States Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts, United States The Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, United States Study Director: Douglas W. Losordo, MD (Northwestern University) Study Sponsor: Losordo, Douglas, M.D.	Генетическое: pVGI.1 (VEGF-2) Субъекты: • мужчины и женщины; • возраст 21 год и старше; • наличие критической ишемии конечностей; • наличие серьёзных блокад, по крайней мере, в одной артерии поражённой ноги согласно ангиограммы; • наличие незаживающих язв на ногах и/или страдания от сильных болей в состоянии покоя, вторичных по отношению к сильно снижению кровотоку	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: перекрёстное исследование Маскировка: двойное слепое исследование Задача: - Фаза: I

Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направления и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
4 NCT00390767 (MGVS-MGA 001, Protocol #0504-703 (NIH RAC)) 10.2006 – 12.2024 Активный, без набора 05.2013	A Phase I Safety, Dose Escalating Study of MultiGeneAngio in Patients With Peripheral Arterial Disease	University of Michigan and VA Ann Arbor Health Systems, Ann Arbor, Michigan, United States University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania, United States <i>Study Director: Sam L Teichman, MD (Independent consultant)</i> <i>Study Sponsor: MultiGene Vascular Systems Ltd.</i>	Биологическое: MultiGeneAngio (увеличение дозы, внутриартериальное однократное введение одной дозы одному пациенту) 12 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50-80 лет; • перемежающаяся хромота и заболевание периферических артерий с симптомами в одной или обеих ногах продолжительностью не менее 2 месяцев и без изменения тяжести симптомов в течение 2 месяцев до скрининга; • лодыечно-плечевой индекс $\leq 0,80$ или пальце-плечевой индекс $< 0,70$, по крайней мере, для одной ноги после 10 минут отдыха, по данным ультразвуковой доплерографии; • ограничения в ходьбе, вторичные по отношению к хромоте, со средним пиком времени ходьбы от 1 до 10 минут по стандартизированному протоколу для упражнения с бегущей дорожкой; • ангиографические или эквивалентные анатомические доказательства окклюзивных заболеваний ($> 70\%$) в дистальной общей бедренной артерии или поверхностной бедренной артерии и её ветвей, по крайней мере, в одной ноге в течение 12 месяцев до скрининга.	Тип: обследование Распределение: - Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I, II
5 NCT00566657 (EFC6145, 2006-006277-24) 11.2007 – 08.2012 Завершено 07.2013	A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of XRP0038/NV1FGF on Amputation or Any Death in Critical Limb Ischemia Patients With Skin Lesions	Sanofi-Aventis Administrative Office: United States, Argentina, Australia, Austria, Belarus, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hong Kong, Hungary, Italy, Japan, Republic of Korea, Mexico, Poland, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine, United Kingdom <i>Study Director: ICD CSD (Sanofi)</i> <i>Study Sponsor: Sanofi</i>	Биологическое: rifermingene resarplasmid (внутримышечная инъекция по 2,5 мл препарата в ногу с ишемическим поражением) 525 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50 лет и старше; • наличие заболевания периферических артерий в стадии критической ишемии конечности с поражением кожи (либо язва или гангрена); • систолическое давление в области лодыжки < 70 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев ног < 50 мм рт. ст. или резкое падение давления в области пальцев ног < 30 мм рт. ст.; • заболевания периферических артерий не подходят для стандартной реваскуляризации; • отрицательный скрининг на злокачественные заболевания.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь) Задача: лечение Фаза: III

Огляди

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
6	NCT00696124 (US 06-1-001) 03.2007 – 05.2010 Завершено 07.2010	Phase 1, Dose-Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of VM202 in Subjects With Critical Limb Ischemia	Minneapolis Heart Institute Foundation/ Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, United States <i>Principal Investigator: Timothy Henry, MD (Minneapolis Heart Institute Foundation)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (двукратная внутримышечная инъекция по 1, 2, 4 или 8 мг препарата с интервалом в 15 дней) 15 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 20-90 лет; • критическая ишемия конечностей (стадии 4 и 5 по классификации Rutherford); • противопоказания для шунтирования или чрезкожной ангиопластики из-за сопутствующих заболеваний; • отказ от хирургического вмешательства; • значительная окклюзия более одной из следующих артерий: подвздошной, поверхностной бедренной, подколенной и одной или нескольких конечных ветвей подколенных артерий, по данным диагностической ангиографии в течение последних 12 месяцев; • систолическое давление в области лодыжки (либо тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии) в покое ≤ 60 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев поражённой конечности в покое ≤ 40 мм рт. ст.	Тип: исследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
7	NCT00956332 (MGVS-MGA 002) 02.2010 – 05.2026 Активный, без набора 05.2013	Phase I/IIa Safety, Two-dose Study of MultiGeneAngio in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia	Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel Soroka Medical Center, Be'er Sheva, Israel Rambam Medical Center, Haifa, Israel Hadassah University Hospital, Ein Kerem, Jerusalem, Israel Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel Kaplan Medical Center, Rehovot, Israel Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel <i>Study Director: Sam L. Teichman, MD (Independent consultant)</i> <i>Study Sponsor: MultiGene Vascular Systems Ltd.</i>	Биологическое: MultiGeneAngio (однократное внутриаггратное введение низко- и среднетерапевтической дозы препарата) 28 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50-90 лет; • ишемическая боль в покое (стадия 4 по классификации Резерфорда) и/или неживущие раны (стадия 5 по классификации Резерфорда); • лодыжно-плечевой индекс $\leq 0,5$ или пальце-плечевой индекс $\leq 0,3$; • систолическое давление в области лодыжки ≤ 70 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев ног ≤ 50 мм рт. ст.; • отсутствие возможности для стандартной реваскуляризации	Тип: исследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I, II

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
8	NCT01002235 (VMDN-001/D) 02.2010 – 04.2012 Завершено 05.2014	A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of VM202 in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy	Diablo Clinical Research Hospital, Walnut Creek, California, United States Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois, United States <i>Principal Investigator: John Kessler, M.D. (Northwestern Memorial Hospital)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (двукратная внутримышечная инъекция по 2, 4 или 8 мг препарата с интервалом в 14 дней) 12 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 18-75 лет; • задокументированная история заболевания; • гликозилированный гемоглобин < 10,0%; • диабетическая периферическая нейропатия обеих конечностей с болевым синдромом; • медицинское обследование по опроснику Michigan Neuorathy Screening Instrument: ≥3 баллов на момент скрининга; • визуально аналоговая шкала боли: ≥4 см на момент скрининга (0 см = нет боли – 10 см невыносимая боль); • стабильное лечение сахарного диабета в течение не менее 3 месяцев без изменений в схеме приёма препарата и без новых симптомов сахарного диабета; • боль внизу конечностей, по крайней мере, 6 месяцев	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
9	NCT01064440 (VMCLJ-II-09-002/E) 03.2010 – 12.2013 Завершено 04.2014	A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 in Subject With Critical Limb Ischemia	Cardiology PC, Birmingham, Alabama, United States Vascular and Interventional Specialist of Orange County, Orange, California, United States Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois, United States St. Vincent Medical Group, Indianapolis, Indiana, United States Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, United States UNC School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, United States Jobst Vascular, Toledo, Ohio, United States University of Oklahoma HSC, Oklahoma City, Oklahoma, United States The Methodist Hospital, Houston, Texas, United States Texas Heart Institute, Houston, Texas, United States University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States Seoul National University, Seoul, Jongno-gu, Republic of Korea Yonsei University Health System, Severance Cardiovascular Hospital, Seoul, Seodaemun-gu, Republic of Korea Ewha Womans University Medical Center, Seoul, Yangcheon-ku, Republic of Korea <i>Principal Investigator: Emerson Perin, MD (Texas Heart Institute)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (низкая доза препарата: по 16 инъекций по 0,25 мг в 1 и 15 день – всего 8 мг; высокая доза препарата: по 16 инъекций по 0,25 мг в 1, 15, 29 и 43 день – всего 16 мг препарата) 52 субъекта: • мужчины и женщины; • возраст 18-90 лет; • критическая ишемия конечностей (стадии 4 и 5 по классификации Rutherford); • систолическое давление в области лодыжки (либо тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии) поражённой конечности в покое ≤70 мм рт. ст.; • систолическое давление в области пальцев поражённой конечности в покое ≤50 мм рт. ст.; • невозможность измерить систолическое давление в области лодыжки из-за кальцификации сосудов и их несжимаемости (чрескожное давление кислорода ≤30 мм рт. ст.); • противопоказания для шунтирования или чрескожной ангиопластики; • боль в состоянии покоя и/или ишемические язвы и/или очаговая гангрена (<3 см ²) ≥2 недель; • значительный стеноз (≥75%) одной или более следующих артерий: поверхностной бедренной, подколенной, двух или более конечных ветвей подколенных артерий, по данным ангиографии в течение последних 12 месяцев; • клиническая стабильность >30 дней при оптимизированном медицинском режиме.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь, эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II

Огляди

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
10	NCT01475786 (VMDN-002) 07.2012 – 06.2014 Завершено 07.2013	A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy	Diablo Clinical Research, Walnut Creek, California, United States Compass Research, Orlando, Florida, United States Palm Beach Neurological Center, Palm Beach Gardens, Florida, United States Northwestern University, Chicago, Illinois, United States Beth Israel Deaconess, Boston, Massachusetts, United States The Neurosciences Institute Albany Medical College, Albany, New York, United States Mount Sinai Medical Center, New York, New York, United States University of Oklahoma Harold Hamm Diabetes Center, Oklahoma City, Oklahoma, United States The Methodist Hospital, Houston, Texas, United States Houston Neurocare, Houston, Texas, United States University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States East Virginia Medical School Strelitz Diabetes Center, Norfolk, Virginia, United States Rainier Clinical Research, Seattle, Washington, United States Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Bundang-gu, Republic of Korea Yonsei University College of Medicine Severance Hospital, Seoul, Seodaemun-gu, Republic of Korea Sejong General Hospital, Bucheon, Sosa-gu, Republic of Korea The Catholic University of Korea Youido St. Mary's Hospital, Seoul, Yeongdeungpo-gu, Republic of Korea Principal Investigator: John Kessler, M.D. (Northwestern University) Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma	Генетическое: VM202 (низкая доза: по 16 инъекций 0,25 мг препарата в каждую икроножную мышцу на 1 и 15 день – всего 16 мг препарата; высокая доза: по 32 инъекции 0,25 мг препарата в каждую икроножную мышцу на 1 и 15 день – всего 32 мг препарата) 100 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 18-75 лет; • задокументированная история заболевания; • гликированный гемоглобин $\leq 10,0\%$; • диабетическая периферическая нейропатия обеих конечностей с болевым синдромом; • приём пероральных препаратов и/или инсулина; • боль внизу конечностей, по крайней мере, 6 месяцев; • визуально аналоговая шкала боли: ≥ 40 мм на момент первичного скрининга (0 мм = нет боли – 100 мм очень сильная боль); • кратковременный скрининг нейропатической боли: отличие симптомов между правой и левой ногой при первичном скрининге ≤ 5 баллов; • ежедневник боли и сна: средний балл интенсивности дневных болей после отмены медикаментов ≥ 4 при стандартном отклонении ≤ 2 ; • медицинское обследование по опроснику Michigan Neuropathy Screening Instrument: ≥ 3 баллов на момент скрининга; • стабильное лечение сахарного диабета в течение не менее 3 месяцев без изменений в схеме приёма препарата и без новых симптомов сахарного диабета	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь) Задача: лечение Фаза: II

Пояснения к таблице:

колонка «Код и статус исследования»: идентификатор в системе ClinicalTrials.gov, дата начала и завершения исследования, статус исследования и дата последней верификации медицинской документации исследования;

колонка «Название исследования»: официальное название исследования;

колонка «Исполнители исследования»: базовая организация выполнения исследования, главный исследователь и спонсоры исследования;

колонка «Направление и субъекты исследования»: вид вмешательства, количество субъектов исследования и критерии отбора субъектов для исследования;

колонка «Тип и дизайн исследования»: тип исследования, распределение, классификация исследования, маскировка исследования, первичная задача исследования и фаза исследования.

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2014.

певтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «биология» – 4 (40%) и «генетика» – 6 (60%).

Среднее количество участников в исследованиях составило около 92 субъектов (минимальное – 12, максимальное – 525). При этом для исследования NCT01475786 соответствующая информация отсутствовала.

Распределение для 6 исследований (60% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 3 (30%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для исследования NCT00390767 способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 7 исследований были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 исследования (NCT00566657 и NCT01475786) – только для оценки эффективности и 1 исследование (NCT00065663) – только для оценки безопасности.

В 5 исследованиях (50% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, когда участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, в 3 исследованиях (30%) – одиночная группа с однонаправленным исследованием, в 1 исследовании (10%) – перекрёстное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и подвергали другому вмешательству во второй фазе исследования, и в 1 исследовании (10%) – рекомендации производителя, в котором участников подвергали двум или более вмешательствам, каждому в отдельности и в комбинации, а оценку проводили параллельно с контрольной группой.

5 исследований (50% от общего количества) были двойными слепыми (о назначении вмешательства не знали две или более сторон: субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов). В остальных исследованиях (50% от общего количества) заслепление не использовалось, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства.

Основной целью почти всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния). Для исследования NCT00304837 данные отсутствуют. Для исследований были указаны следующие фазы: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) – для 4 исследований (40% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 3 исследований (30%), II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 2 исследований (20%) и III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) – для 1 исследования (10%).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [7, 8]. Хотя в большинстве клинических исследований по применению метода генной терапии при лечении СД 1-го типа не предусматриваются научные публикации результатов, в 3 исследованиях (NCT00390767, NCT00566657 и NCT00956332) были указаны 7 статей.

Анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить научные публикации исполнителей 7 клинических исследований в этом направлении.

Клиническое исследование NCT00065663

Целью клинического исследования NCT00065663 в области генной терапии была оценка способа доставки в ткани, безопасности

и потенциальной клинической эффективности применения «лечебного» гена тромбоцитарного фактора роста Б с использованием технологии ген-активированной матрицы (Gene activated matrix technology, GAM technology) для заживления хронических ран у пациентов с СД [9].

Для этого применяли местные аппликации GAM501 – гена тромбоцитарного фактора роста Б, для которого в качестве проводника используют аденовирус в бычьем коллагеновом геле [9]. Эта композиция способствует миграции клеток заживления ран, которые в дальнейшем вырабатывают лечебный протеин в пределах местного окружения раны.

Согласно данным базы «PubMed», в рамках клинического исследования NCT00065663 были опубликованы результаты оценки безопасности и эффективности применения комбинированного коллагенового геля как в качестве монотерапии, так и в сочетании с Ad5PDGF-B (GAM501) в сравнении со стандартным лечением у пациентов с СД и хроническими нейропатическими язвами стоп размерами от 1,5 см² до 10,0 см², частота излечения которых составила <30% во время периода Run-in [10]. Размер раны оценивали по планиметрии и фотографиям у 124 пациентов. Сравнение наборов данных показало, что результаты планиметрии зачастую показывали завышенные данные для некоторых участков.

Предыдущие исследования на животных заставляют думать о том, что монотерапия коллагеном оказывает незначительное влияние на заживление ран и может служить отрицательным контролем [10]. Неожиданно то, что тенденции повышения частоты полного закрытия раны наблюдались как для GAM501 (41%), так и для комбинированного коллагенового геля (45%) по сравнению со стандартным лечением (31%).

По фотографическим данным, стандартное лечение не оказывало существенного влияния на изменения диаметра раны (мм за неделю) во время периода Run-in до 1-й недели (от $-0,06 \pm 0,32$ до $0,78 \pm 1,53$, $p = \text{НД}$), в то время как значительное увеличение показателей заживления отмечено при применении комбинированного коллагенового геля (от $-0,08 \pm 0,61$ до $1,97 \pm 1,77$; $p < 0,002$) и GAM501 (от $-0,02 \pm 0,58$ до $1,46 \pm 1,37$; $p < 0,002$), которые постепенно снижались в течение последующих недель [10]. GAM501 в сочетании с комбинированным коллагеновым гелем оказался безопасным и хорошо переносимым, а

альтернативные схемы его дозирования могут улучшить динамику полного закрытия раны в адекватно запланированных исследованиях.

Также было показано, что однократное введение GAM501 в одной из трёх доз либо до 4 инъекций с однонедельными интервалами 15 пациентам с хроническими длительно незаживающими язвами, которые получали стандартное лечение, включая хирургическую обработку ран, и были обязаны носить ортопедическую разгрузочную обувь, является безопасной и хорошо переносимой манипуляцией без проявлений системной или локальной токсичности во всех дозах (максимально переносимая доза не была достигнута) [11]. Сывороточные титры антител к тромбоцитарному фактору роста Б и коллагену были отрицательными, а аденовирусная ДНК не была обнаружена в крови. Из 12 пациентов, которые завершили исследование, закрытие язвы наблюдалось к 3-му месяцу у 10 пациентов, семерым из которых GAM501 применили однократно.

Таким образом, GAM501 в биологически активных дозах не оказывает какого-либо токсического эффекта, что делает его потенциально эффективным средством для лечения незаживающих диабетических язв стопы [11].

Клиническое исследование NCT00056290

Целью протокола рандомизированного, двойного слепого клинического исследования NCT00056290 в области генной терапии была оценка безопасности и эффективности применения переноса генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с диабетической периферической нейропатией [12]. Показано, что инъекции генетического материала в мышцы нижних конечностей (3 серии внутримышечных инъекций в 8 стандартных точек в области седалищного, малоберцового и большеберцового нервов одной нижней конечности с интервалами по 2 недели) стимулируют рост новых кровеносных сосудов при различных условиях.

Согласно публикации авторов исследования, через 6 месяцев средняя оценка в баллах по нейропатической шкале улучшилась для обеих нижних конечностей опытной группы по сравнению с плацебо ($-1,2 \pm 0,5$ против $-0,9 \pm 0,5$; $p < 0,01$ после поправки на изменения в нелеченной нижней конечности) и по сравнению с нелеченной нижней конечностью ($-0,7 \pm 0,5$; $p = 0,02$) [13]. В опытной группе уменьшилась область потери чувствительности и улучшилась оценка по визуальной аналоговой шкале боли ($-1,5$ против $-0,5$, $p = 0,01$).

Улучшение общего состояния отмечено у 12 из 39 пациентов, которые получали препарат, по сравнению с 2 из 11 пациентов, которые получали плацебо [13]. Другие показатели, включая потенциалы нервной проводимости, не улучшились. У пациентов, которые получали препарат, было отмечено 84 побочных явлений, из которых 22 были серьёзными; у пациентов, которые получали плацебо, было отмечено 51 побочное явление, из которых 2 были серьёзными.

В открытом дозозависимом исследовании влияния генной терапии с использованием плазмиды, содержащей ген фактора роста эндотелия сосудов, на ишемическую нейропатию у пациентов с ангиографически доказанной критической ишемией нижних конечностей было показано, что при сравнении с контрольными исследованиями инъекции препарата в мышцы поражённой конечности приводят к достоверному клиническому улучшению оценки в баллах по нейропатической шкале ($p < 0,01$), показателя теста на чувствительность кожи ($p < 0,01$), общего показателя теста ($p = 0,01$), двигательной амплитуды голени ($p = 0,03$) и количественного показателя порога ощущения вибрации ($p = 0,04$) [14].

Улучшение показателя сосудистого лодыжечно-плечевого индекса в пролеченных конечностях ($p < 0,01$) соответствует улучшению неврологических показателей в той же конечности [14]. Было отмечено улучшение неврологических показателей у 4 из 6 пациентов с СД, которые завершили исследование. В нелеченных конечностях не наблюдалось улучшение клинических, электрофизиологических или сосудистых показателей.

Клиническое исследование NCT00304837

Целью клинического исследования NCT00304837 являлась оценка безопасности и эффективности внутримышечного переноса генов у пациентов с умеренной и высокой степенью риска развития критической ишемии нижних конечностей по интенсивности болевого синдрома в покое и заживлению язв на ногах за счёт увеличения продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками стенок артерий с последующим образованием новых кровеносных сосудов [15]. В настоящее время отсутствуют публикации результатов клинического исследования.

Клиническое исследование NCT00566657

Целью клинического исследования NCT00566657 являлась оценка эффективности применения riferminogene rescaplasmid для

предупреждения высокой ампутации нижней конечности выше лодыжки или смерти (в зависимости от того, что наступит раньше) у пациентов с критической ишемией конечностей и поражением кожи [16].

Riferminogene rescaplasmid или невирусный фактор роста фибробластов 1 (NV1FGF) является рекомбинантной плазмидой ДНК, которая после внутримышечной инъекции в область ограниченного кровотока активирует экспрессию фактора роста фибробластов человека 1, способствующего росту кровеносных сосудов [17,18].

Программа «TAMARIS» является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием по оценке безопасности и эффективности применения NV1FGF у больных с критической ишемией конечностей и кожными поражениями [18].

В клиническое исследование NCT00566657 были включены 525 пациентов в возрасте от 50 до 92 лет (средний возраст – 70 лет) с критической ишемией конечностей, которым не показана реваскуляризация, из 171 города в 30 странах, включая США, Европейский Союз, Канаду, Японию и Австралию [16, 19]. 259 пациентов получали NV1FGF, а 266 – плацебо.

Результаты наблюдения не различались между группами лечения: высокая ампутация или летальный исход отмечены у 86 пациентов (33%) в группе плацебо и у 96 пациентов (36%) в опытной группе, которые получали NV1FGF (соотношение риска 1,11; 95% ДИ 0.83-1.49; $p = 0,48$) [18, 20]. Не было зарегистрировано существенных проблем по показателям безопасности препарата.

Таким образом, программа «TAMARIS» не представила доказательств эффективности применения NV1FGF с целью снижения количества ампутаций или уровня летальности у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [18,20]. Эта группа пациентов всё ещё остается главным терапевтическим вызовом для клиницистов.

В тоже время, ранее было показано, что введение NV1FGF 51 пациенту с окклюзией периферических артерий и болевым синдромом в покое или некрозом тканей приводило к значительному снижению интенсивности боли ($p < 0,001$) и размера язвы ($p < 0,01$), что было связано с повышением транскутанного давления кислорода ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями до лечения [21]. Также было отмечено значительное увеличение лодыжечно-плечевого индекса ($p < 0,01$).

Кроме того, во время I и II фаз клинических испытаний NV1FGF показал минимальную токсичность, а также эффективно уменьшал количество ампутаций и смертельных исходов у пациентов с перемежающейся хромотой и критической ишемией конечностей [22].

Также в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом европейском многонациональном исследовании NV1FGF с участием 125 пациентов с критической ишемией конечностей и незаживающими язвами было показано достоверное снижение (в 2 раза) риска всех ампутаций (отношение рисков 0,498; $p=0,015$) и больших ампутаций (отношение рисков 0,371; $p=0,015$) [23]. Отмечена тенденция к снижению риска смерти (отношение рисков 0,460; $p=0,105$). В тоже время, динамика заживления ран была одинакова для NV1FGF (19,6%) и плацебо (14,3%, $p=0,514$).

Компания «Multi Gene Vascular Systems»

Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» была создана профессорами Moshe Flugelman и Basil Lewis в Lady Davis Carmel Medical Center (Хайфа, Израиль) в августе 2000 года [24]. Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» разрабатывает терапевтические продукты для лечения заболеваний сердца и кровеносных сосудов у пациентов, которым не может быть оказана помощь существующими терапевтическими методами.

Основная технология компании «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» основана на применении комплексного подхода для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием собственных клеток пациента [24]. Инновационная комбинация двух типов клеток и двух генов (MultiGeneAngio) или комбинации клеток, генов и синтетического трансплантата (MultiGeneGraft), которые работают синергически, в настоящее время используются для обеспечения эффективной терапии у пациентов с заболеванием периферических артерий, болезни коронарных артерий и больных с заболеваниями почек, которые нуждаются в гемодиализе.

Клиническое применение MultiGeneAngio предполагает выделение у пациента под местной анестезией короткого (до 10 см) отрезка вены руки, из которого изолируют эндотелиальные и гладкомышечные клетки, после чего выделенные клетки активируют путём вставки определённых генов и повторно вводят пациенту внутриартериально в месте окклюзии, используя стандартный диагностический катетер [24].

Предполагается, что этот метод улучшает кровоток в ишемизированной конечности за счёт расширения коллатеральных кровеносных сосудов [24]. Результатом переноса клеток может быть секреция множества факторов активированными аутологичными клетками, что напоминает эндогенный процесс формирования и ремоделирования кровеносных сосудов.

I и II фазы клинических испытаний с MultiGeneAngio были проведены в период с февраля 2007 года по август 2011 года [24]. Двенадцать пациентов с перемежающейся хромотой и 23 пациента с хронической критической ишемией конечностей (более выраженный этап заболевания периферических артерий) лечили соответственно в двух ведущих медицинских центрах США (University of Michigan и University of Pennsylvania) и в семи ведущих медицинских центрах Израиля. Результаты показали безопасность препарата и перспективную клиническую эффективность для пациентов, которым не показана стандартная терапия. Кроме того, данные наблюдения динамической нагрузки во время ходьбы указывает на благоприятную тенденцию этого конечного результата в плане эффективности.

В марте 2014 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration) утвердило план исследования для оценки эффективности применения MultiGeneAngio у пациентов с критической ишемией конечностей, которые не являются потенциальными кандидатами на стандартную реваскуляризацию [24].

Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» является Study Sponsor (спонсор исследования – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование) и Responsible Party (ответственная сторона – физическое или юридическое лицо, которое на законных основаниях несёт ответственность за решения или действия и, соответственно, ответственность за результат), а также представляет полную информацию о 2 клинических исследованиях по MultiGeneAngio: NCT00390767 и NCT00956332.

Клиническое исследование NCT00390767

Целью клинического исследования NCT00390767 является оценка безопасности (до 15 лет мониторинга побочных реакций после лечения) и эффективности возрастающих доз

MultiGeneAngio для лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий [25]. Дата завершения клинического исследования – декабрь 2024 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов данного исследования.

Клиническое исследование NCT00956332

Целью клинического исследования NCT00956332 является оценка безопасности и эффективности двух доз MultiGeneAngio для лечения пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей [26]. Дата завершения клинического исследования – май 2026 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов данного исследования.

Компания «ViroMed Co., Ltd.»

Компания «ViroMed Co., Ltd.» была основана в ноябре 1996 года как «ViroMedica Pacific, Inc.» со штаб-квартирой в Сеуле (Корея), а теперешнее название получила в 1999 году [27]. В июле 2011 года было открыто представительство компании в Атланте (США) под названием «VM Biopharma».

Компания «ViroMed Co., Ltd.» – одна из самых наукоёмких R&D биотехнологических компаний по разработке инновационной биофармацевтической продукции для лечения многих заболеваний человека [27]. Компания разработала целый ряд новых био- и фито-препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и иммунных нарушений, клинические исследования по которым проводятся в США, Корее и Китае. Акции компании «ViroMed Co., Ltd.» прошли публичный листинг на фондовой бирже KOSDAQ (Korean Securities Dealers Automated Quotations), на которой представлены более 400 компаний, преимущественно высокотехнологического сектора.

Одной из главных разработок компании «ViroMed Co., Ltd.» является VM202 – ДНК-содержащая плазмида, которая посредством генно-инженерного синтеза двух изоформ человеческого фактора роста гепатоцитов (HGF 723 и HGF 728) при введении вокруг ишемической ткани стимулирует рост эндотелиальных клеток, миграцию гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие, образование новых коллатеральных кровеносных сосудов, увеличивающих приток крови и тканевую перфузию [27].

Компания «ViroMed Co., Ltd.» является Study Sponsor и Responsible Party, а также представляет полную информацию о 4 клинических исследованиях по изучению VM202: NCT00696124, NCT01002235, NCT01064440 и NCT01475786.

Клиническое исследование NCT00696124

Целью клинического исследования NCT00696124 было определение безопасности, переносимости и эффективности внутримышечных инъекций ДНК-содержащей плазмиды, кодирующей синтез фактора роста гепатоцитов (VM202), пациентам с критической ишемией нижних конечностей, у которых отсутствовал эффект стандартной терапии [28].

Согласно данным базы «PubMed», ранее было показано, что в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СД и критической ишемией конечностей внутримышечные инъекции плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов в дозе 4 мг трижды с интервалом в 14 дней приводили к увеличению транскутанного напряжения кислорода ($24,0 \pm 4,2$ мм рт. ст., 95% ДИ от 15,5 до 32,4 мм рт. ст.) по сравнению с эффектами плацебо ($9,4 \pm 4,2$ мм рт. ст., 95% ДИ от 0,9 до 17,8 мм рт. ст.), низких (0,4 мг трижды с интервалом в 14 дней; $11,1 \pm 3,7$ мм рт. ст., ДИ от 3,7 до 18,7 мм рт. ст.) и средних (4 мг дважды с интервалом в 28 дней; $7,3 \pm 4,8$ мм рт. ст., ДИ от -2,2 до 17,0 мм рт. ст.) доз препарата (ANCOVA, $p=0,0015$) [29].

Несмотря на то, что не было выявлено различий между группами по показателям лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов, снижению болевого синдрома, заживлению ран или количеству больших ампутаций, авторы считают оправданным проведение масштабных исследований с целью определения влияния введения плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов на заживление ран и сохранение конечностей у пациентов с критической ишемией [29].

В исследовании с участием 12 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым противопоказана реваскуляризация, оценивали безопасность и переносимость двукратных с интервалом в 2 недели внутримышечных инъекций двух изоформ VM202 в общих дозах от 2 мг до 16 мг, изменения лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов, а также проводили оценку интенсивности боли с использованием визуальной аналоговой шкалы в течение 12 месяцев [30].

В течение 12-месячного наблюдения VM202 показал хорошую переносимость, безопасность (не было зафиксировано ни одного случая смерти), а медианы лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов увеличились от 0,35 до 0,52 ($p=0,005$) и от 0,15 до 0,24 ($p=0,01$) [30]. Уже через 6 месяцев наблюдения медиана визуальной аналоговой шкалы снизилась с 57,5 мм до

Огляди

16,0 мм ($p=0,03$). Эти первые клинические испытания VM202 показали безопасность, хорошую переносимость и обнадеживающие клинические результаты применения препарата.

Клиническое исследование NCT01002235

Целью клинического исследования NCT01002235 была оценка безопасности и переносимости внутримышечных инъекций плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов, который способен стимулировать ангиогенез (VM202), пациентам с диабетической нейропатией и болевым синдромом [31].

В исследовании с участием 12 пациентов с болевой диабетической периферической нейропатией, разделённых на 3 когорты (двукратные инъекции VM202 с интервалом в 2 недели в общих дозах 4, 8 и 16 мг), средняя оценка уровня боли по визуальной аналоговой шкале была снижена по сравнению с исходной на 47,2% ($p=0,002$) через 6 месяцев и на 44,1% ($p=0,005$) через 12 месяцев после лечения с применением VM202 [32]. Оценка уровня боли по этой же шкале для когорт с дозами 4, 8 и 16 мг препарата через 6 месяцев наблюдения уменьшилась дозозависимо на 21% ($p=0,971$), 53% ($p=0,014$) и 62% ($p=0,001$) соответственно. Результаты использования краткой формы вопросника McGill и краткой шкалы болей у пациентов с диабетической периферической нейропатией были сходны с результатами использования визуальной аналоговой шкалы. Серьёзные нежелательные явления не наблюдались.

Таким образом, лечение с применением VM202 оказалось безопасным, хорошо переносимым и достаточным, чтобы обеспечить длительное облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов с болевой диабетической периферической нейропатией.

Клиническое исследование NCT01064440

Целью II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, мультицентрового клинического исследования NCT01064440 была оценка безопасности и эффективности внутримышечных инъекций плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов, который способен стимулировать ангиогенез (VM202), пациентам с критической ишемией нижних конечностей [33].

В исследовании с участием 21 пациента с критической ишемией нижних конечностей (4 когорты с двукратными инъекциями «голой» ДНК, экспрессирующей две изоформы фактора роста гепатоцитов (pСК-HGF-X7), в ишемическую икроножную мышцу и/или в

мышцу бедра с интервалом в 2 недели в общих дозах 4, 8, 12 и 16 мг) оценивали безопасность, переносимость и эффективность препарата, а также оценивали интенсивность болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы, состояние язвы, чрескожное напряжение кислорода и лодыжечно-плечевой индекс [34].

Ни у одного пациента не было отмечено серьёзных неблагоприятных последствий в течение 3 месяцев наблюдения [34]. Согласно средней оценке по визуальной аналоговой шкале у пациентов наблюдалось значительное снижение боли с 5,95 до 1,64 ($p<0,001$). Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса увеличилось с 0,49 до 0,63 ($p=0,026$) в течение 3 месяцев наблюдения. Среднее значение чрескожного напряжения кислорода на тыльной поверхности стопы, передней и задней поверхностях икроножных мышц значительно увеличилось: с 28,25 до 39,28 мм рт. ст. ($p=0,012$), с 22,00 до 30,63 мм рт. ст. ($p=0,046$) и с 32,05 до 47,19 мм рт. ст. ($p=0,001$) в течение 3 месяцев наблюдения соответственно. Улучшение заживления раны наблюдалось у шести из девяти пациентов, которые имели язву в начале исследования.

Клиническое исследование NCT01475786

Целью II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, мультицентрового клинического исследования NCT01475786 была оценка безопасности и эффективности внутримышечных инъекций VM202 в дозах 16 мг и 32 мг препарата пациентам с диабетической периферической нейропатией и болевым синдромом [35]. Дата завершения клинического исследования – июнь 2014 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов клинического исследования.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения генной терапии при лечении сахарного диабета 1-го типа уделяется достаточно серьёзное внимание, а исследования с использованием переноса генов факторов роста помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулиноterapia: вчера, сегодня, завтра // Киев: Медкнига, 2014. – 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow // Kiev: Medbook, 2014. – 192 p.).
2. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes // Diabet Med. 2013, 30, 135-146.
3. Bashir R., Vale P.R., Isner J.M., Losordo D.W. Angiogenic gene therapy: pre-clinical studies and phase I clinical data // Kidney Int. 2002, 61 (suppl. 1), 110-114.
4. Shah P.B. and Losordo D.W. Non-viral vectors for gene therapy: clinical trials in cardiovascular disease. Adv. Genet. 2005, 54, 339-361.
5. Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. Treatment of painful diabetic neuropathy // Ther. Adv. Chronic Dis. 2015, 6, 15-28.
6. ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>
7. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // BMJ. 2012, 344: d7292.
8. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F. et al. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern. Med. 2013, 173, 825-828.
9. NCT00065663 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00065663&Search=Search>
10. Blume P., Driver V.R., Tallis A.J. et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers // Wound Repair Regen. 2011, 19, 302-308.
11. Mulder G., Tallis A.J., Marshall V.T. et al. Treatment of nonhealing diabetic foot ulcers with a platelet-derived growth factor gene-activated matrix (GAM501): results of a phase 1/2 trial // Wound Repair Regen. 2009, 17, 772-779.
12. NCT00056290 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00056290&Search=Search>
13. Ropper A.H., Gorson K.C., Gooch C.L. et al. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial // Ann Neurol. 2009, 65, 386-393.
14. Simovic D., Isner J.M., Ropper A.H. et al. Improvement in chronic ischemic neuropathy after intramuscular phVEGF165 gene transfer in patients with critical limb ischemia // Arch. Neurol. 2001, 8, 761-768.
15. NCT00304837 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00304837&Search=Search>
16. NCT00566657 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00566657&Search=Search>
17. Riferminogene pectaplasmid // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2010, 10, 343-346.
18. Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I. et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia // Lancet. 2011, 377, 1929-1937.
19. Van Belle E., Nikol S., Norgren L. et al. Insights on the role of diabetes and geographic variation in patients with critical limb ischaemia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2011, 42, 365-373.
20. Fowkes F.G. and Price J.F. Gene therapy for critical limb ischaemia: the TAMARIS trial // Lancet, 2011, 377, 1894-1896.
21. Comerota A.J., Throm R.C., Miller K.A. et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial // J. Vasc. Surg. 2002, 35, 930-936.
22. Maulik N. NV1FGF, a pCOR plasmid-based angiogenic gene therapy for the treatment of intermittent claudication and critical limb ischemia // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2009, 10, 259-268.
23. Nikol S., Baumgartner I., Van Belle E. et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia // Mol. Ther. 2008, 16, 972-978.
24. MGVS / <https://mgvs.col.il>
25. NCT00390767 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00390767&Search=Search>
26. NCT00956332 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00956332&Search=Search>
27. Viromed / <https://viromed.co.kr>
28. NCT00696124 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00696124&Search=Search>
29. Powell R.J., Simons M., Mendelsohn F.O. et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia // Circulation. 2008, 118, 58-65.
30. Henry T.D., Hirsch A.T., Goldman J. et al. Safety of a non-viral plasmid-encoding dual isoforms of hepatocyte growth factor in critical limb ischemia patients: a phase I study // Gene Ther. 2011, 18, 788-794.
31. NCT01002235 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01002235&Search=Search>
32. Ajroud-Driss S., Christiansen M., Allen J.A., Kessler J.A. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy // Mol. Ther. 2013, 21, 1279-1286.
33. NCT01064440 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01064440&Search=Search>
34. Gu Y., Zhang J., Guo L. et al. A phase I clinical study of naked DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor to treat patients with critical limb ischemia // J. Gene Med. 2011, 13, 602-610.
35. NCT01475786 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01475786&Search=Search>

(Надійшла до редакції 29.01.2015 р.)

Клінічні дослідження із застосування генної терапії для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді наведено інформацію про клінічні дослідження із застосування генної терапії для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, генна терапія, клінічні дослідження.

Clinical trials on the use of gene therapy for treatment of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

State institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Information on the clinical trials using gene therapy for type 1 diabetes mellitus, is presented.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, gene therapy, clinical trials.