

## ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПОВТОРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ УРОКІНАЗИ МЕДАК ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

М. Б. Горобейко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

## DETERMINATION OF EFFICACY OF SECOND APPLICATION OF UROKINASE MEDAC IN A DIABETIC FOOT SYNDROME

M. B. Gorobeyko

Лікування хворих з приводу СДС, як правило, тривале, потребує застосування численних препаратів та повторних курсів [1–4]. Урокіназа Медак ("Медак ГмбХ" Німеччина) виявилася ефективною при ішемії тканин НК та нейроішемічній формі СДС [5–7]. Проте, з огляду на складний багатофакторний механізм дії препарату [8, 9], виникає запитання щодо ефективності та безпечності повторного курсу його застосування, а саме, чи безпечно вводити препарат через 3–6 міс і чи зберігатиметься його лікувальний ефект.

Метою дослідження є оцінка ефективності та безпечності повторного курсу застосування урокінази у хворих при ішемічній та нейроішемічній формі СДС.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обмежені 37 хворих на ЦД (в усіх II типу, з них 23 — вводили інсулін) з СДС ішемічної або змішаної форми. Основна група включала 16 пацієнтів, яким призначали урокіназу. В усіх пацієнтів до початку першого курсу застосування урокінази виявлене гнійно-некротичне ураження НК на тлі ангіопатії. За класифікацією TASK, в усіх хворих діагностована критична ішемія тканин НК (TcPO<sub>2</sub> у тканинах нижче 30 мм рт. ст.). В групі контролю у 21 хворого на ЦД з приводу СДС, критичної ішемії тканин НК проведено стандартне лікування.

Черезшкірне дослідження TcPO<sub>2</sub> вважали базовим. TcPO<sub>2</sub> є інтегральним показником стану судинної системи, він характеризує прохідність як магістральних, так і дрібних су-

### Реферат

Проаналізовані результати лікування 37 хворих на цукровий діабет (ЦД), у 16 з них з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок (НК) і гнійно-некротичної форми синдрому діабетичної стопи (СДС), поряд з патогенетичною і симптоматичною терапією, проведені 2 курси лікування з використанням урокінази.

Повторне введення Урокінази Медак було ефективним як щодо зменшення рівня фібриногену, так і збільшення кровопостачання тканин НК, що сприяло кращому загоєнню ран. Зменшення рівня фібриногену відбувалося швидше, достовірне поліпшення стану спостерігали з 10-ї доби лікування як під час першого, так і другого курсу. Підвищення парціального тиску кисню (TcPO<sub>2</sub>) у тканинах НК було більш тривалим, достовірне — через 20 днів як при першому, так і другому курсі лікування. Більш високий TcPO<sub>2</sub> зберігався і через 3–4 міс. Позитивну динаміку загоєння ран відзначали і по завершенні першого курсу лікування, більшість виразок зменшувались. Наприкінці другого курсу лікування повне загоєння або активну епітелізацію ран спостерігали у 14 пацієнтів. Зменшення рівня фібриногену пов'язане з компенсацією ЦД, місцевим лікуванням виразок, усуненням гострого гнійно-некротичного процесу.

**Ключові слова:** цукровий діабет; синдром діабетичної стопи; лікування; Урокіназа Медак.

### Abstract

The results of treatment of 37 patients, suffering diabetes mellitus, were analyzed, in 16 of whom — for critical ischemia of the lower extremities (LE) and purulent-necrotic form of a diabetic foot syndrome 2 courses of treatment using urokinase were done together with pathogenetic and symptomatic therapy.

Second introduction of Urokinase Medac was effective for reduction of a fibrinogen level, as well as for increase in a blood supply of a LE tissues, what have promoted a better healing of the wounds. Reduction of a fibrinogen level have had occurred faster, a trustworthy improvement of a state was observed from a 10th day of treatment during the first and the second course. Rising of the oxygen partial pressure in a LE tissues (TcPO<sub>2</sub>) was more durable, trustworthy — in 20 days while doing the first and second courses of treatment. The higher TcPO<sub>2</sub> have lasted in 3–4 mo also. Positive dynamics of the wounds healing was noted also after commitment of the first course of treatment, a majority of ulcers having reduced in size. At the end of the second course of treatment a complete healing or an active epithelization of the wounds were observed in 14 patients. Reduction of the fibrinogen level was connected with achievement of the diabetes mellitus compensation state, with local treatment of ulcers, elimination of an acute purulent-necrotic process.

**Key words:** diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; treatment; Urokinase Medac.

дин. Дослідження проводили до початку лікування та через кожні 5–8 днів з використанням триканальної модифікації апарата TCM — 400 (виробництва "Радиометер", Данія).

Нами розроблений та впроваджений алгоритм дослідження. На попередньому етапі збирають ретельний анамнез, проводять інстру-

ментальні дослідження. В анамнезі необхідно чітко визначити наявність гострого порушення кровообігу головного мозку (дата, тип, наслідки), гострої коронарної недостатності (дата, тип, наслідки), кровотечі (дата, тип, наслідки), артеріопункції, схеми антикоагулянтної терапії, проведення хірургічної

або медикаментозної ревазуляризації.

Загальноклінічні лабораторні дослідження обов'язково включали: розгорнутий загальний аналіз крові (після госпіталізації, через 10 і 20 діб); визначення часу зсідання крові та рівня фібриногену у крові (від 1—ї до 10—ї доби щодня, потім — через кожні 3 доби); загальний аналіз сечі; біохімічне дослідження крові; визначення рівня кальцію та калію; групи крові та резус-фактор; коагулограми.

Визначали тяжкість пошкодження НК у динаміці: розміри виразки, глибину, наявність і вираженість нейропатії.

Інструментальні дослідження: доплерографія судин НК з визначенням судинних індексів; рентгеноваскулярне дослідження (бажано артеріографія), за показаннями; черезшкірне визначення  $TcPO_2$  у тканинах НК у динаміці; визначення тиску на судинах НК у динаміці. Огляд офтальмолога для визначення стану очного дна (наявність проліферативної ретинопатії або крововиливів — протипоказання).

Для об'єктивізації вимірів площі виразки застосовували цифрову фотокамеру та спеціально розроблений спільно з співробітниками НТУУ "КПІ" програмно-апаратний комплекс "WoundVeiwel". З його допомогою площу виразки вимірювали у квадратних сантиметрах до 2-го знаку після коми. Застосування урокінази показане при СДС з тривалим виразкоутворенням, за критичної ішемії тканин НК, неможливості або неефективності хірургічної ревазуляризації, рівня фібриногену понад 2,5 г/л. Протипоказання: проліферативна ретинопатія, наявність в анамнезі (в останні 6 міс) відомостей про геморагічний інсульт, інфаркт міокарда, шлунково-кишкову кровотечу, проведення артеріографії протягом останніх 10 діб, порушення зсідання крові, геморагічні та тромбоцитопенічні стани будь-якої етіології.

Урокіназу вводили в дозі від 250—500 тис. до 1 млн. МО (міжнародних одиниць) в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 30 хв внутрішньовенно

крапельно 1 раз на добу. Дозу визначали щоденно, відповідно до рівня фібриногену: понад 2,5 г/л — 1 млн МО урокінази; 1,6 — 2,5 г/л — 250—500 тис. МО урокінази; менше 1,6 г/л — урокіназу не вводили [10].

Метою лікування є поліпшення реологічних властивостей крові і кровопостачання тканин НК, що сприяло загоєнню виразок і підвищенню ефективності інших видів лікування (антибактеріальна терапія, місцеве лікування тощо).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні визначали такі ключові чинники, як рівень фібриногену у сироватці крові,  $TcPO_2$ , динаміку загоєння ран.

На початку першого курсу лікування рівень фібриногену у хворих основної групи становив від 2,21 до 6,35 г/л, у середньому ( $4,05 \pm 1,26$ ) г/л, у контрольній групі — ( $4,10 \pm 1,11$ ) г/л. Через 10 діб лікування (перший курс) рівень фібриногену достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшився — до ( $2,90 \pm 0,90$ ) г/л; через 20 діб — був від 1,01 до 3,01 г/л, у середньому ( $1,94 \pm 0,53$ ) г/л, що достовірно краще ( $p < 0,01$ ), ніж початковий. У контрольній групі рівень фібриногену зменшився недостовірно ( $p > 0,05$ ) у порівнянні з початковим — до ( $3,51 \pm 0,94$ ) г/л, цей показник був достовірно гіршим, ніж в основній групі ( $p < 0,01$ ). До початку лікування  $TcPO_2$  становив в основній групі від 6 до 27 мм рт. ст., у середньому ( $17,44 \pm 6,19$ ) мм рт. ст., у контрольній групі — ( $17,81 \pm 4,69$ ) мм рт. ст., різниця недостовірна ( $p > 0,05$ ). Через 10 діб  $TcPO_2$  в основній групі підвищився до ( $21,44 \pm 7,33$ ) мм рт. ст., тобто, достовірно ( $p > 0,05$ ). Значне поліпшення кровопостачання тканин НК спостерігали у строки до 20—ї доби лікування,  $TcPO_2$  підвищився з 13 до 37 мм рт. ст., у середньому ( $27,06 \pm 6,80$ ) мм рт. ст., що було достовірно ( $p < 0,01$ ) краще, ніж до початку лікування та у контрольній групі — ( $19,79 \pm 3,85$ ) мм рт. ст.

Площа виразки до початку першого курсу становила від 1,58 до 7,56 см<sup>2</sup>, у середньому ( $3,88 \pm 1,67$ ) см<sup>2</sup>. Цей показник був більшим, ніж у контрольній групі — ( $3,16 \pm 1,06$ )

см<sup>2</sup>, проте, різниця недостовірна ( $p > 0,05$ ). Через 10 діб площа виразок зменшилась до ( $3,17 \pm 1,68$ ) см<sup>2</sup>, що було достовірним ( $p < 0,01$ ). Динаміка зберігалась і на 20—ту добу дослідження, площа виразок становила від 0,3 до 6,14 см<sup>2</sup>, у середньому ( $2,33 \pm 1,40$ ) см<sup>2</sup>. У контрольній групі у 2 хворих виконано ампутацію НК, в 1 — на рівні стегна, в 1 — голілки, площа виразок у них була 5,81 і 4,56 см<sup>2</sup>. За винятком цих хворих, площа виразок в цій групі становила у середньому 2,45 см<sup>2</sup>.

Другий курс лікування з використанням урокінази проводили через 12 — 21 тиж після першого. Перед його початком у хворих визначали всі показники. В порівнянні з показниками перед першим курсом, рівень фібриногену достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) і становив від 2,22 до 7,33 г/л, у середньому ( $3,93 \pm 1,33$ ) г/л. Через 10 діб він суттєво ( $p < 0,01$ ) зменшився — до ( $2,52 \pm 0,80$ ) г/л. Темп зменшення рівня фібриногену аналогічний такому під час першого курсу. Через 20 діб лікування рівень фібриногену становив у середньому ( $1,78 \pm 0,48$ ) г/л, що достовірно відрізнялося ( $p < 0,01$ ) від показника на початку другого курсу. Цей показник був меншим, ніж наприкінці першого курсу, проте, різниця недостовірна ( $p > 0,05$ ). Аналогічна ситуація відзначена і щодо  $TcPO_2$ . До початку другого курсу він становив від 8 до 30 мм рт. ст., у середньому ( $20,63 \pm 6,73$ ) мм рт. ст. Різниця з аналогічним показником до початку першого курсу становила 3,19 мм рт. ст., тобто, недостовірна ( $p > 0,05$ ). Як і під час першого курсу, спостерігали збільшення  $TcPO_2$  до ( $25,06 \pm 7,59$ ) мм рт. ст., проте, розбіжності недостовірні ( $p > 0,05$ ). Проте, через 20 діб лікування  $TcPO_2$  підвищився до ( $29,19 \pm 7,67$ ) мм рт. ст., що свідчило про достовірне поліпшення кровопостачання у порівнянні з таким як до початку першого, так і другого курсу терапії ( $p < 0,01$ ). Цей показник є кращим, ніж під час першого курсу, проте, різниця недостовірна ( $p > 0,05$ ).

Позитивними були показники швидкості загоєння ран. У 12 пацієнтів спостерігали стійку тенденцію до їх загоєння, у 2 — утвори-

лася так звана "застигла" виразка, в 1 — виникла нова виразка на другій НК. Площа виразок від 0,20 до 4,56 см<sup>2</sup>, у середньому (1,71 ± 1,29) см<sup>2</sup>. Це було достовірно кращим, ніж до початку першого курсу (p<0,01). Для порівняння, у контрольній групі у 2 хворих виконана ампутація НК у строки до 20 днів лікування; у строки 3 — 5 міс у 2 хворих здійснена ампутація НК на рівні стегна, у 5 — на рівні гомілки, у 2 — на рівні стопи, в 1 — ампутація пальця, у 3 — відзначені "застиглі" виразки. Повне загоєння виразок досягнуте у 3 пацієнтів. Через 10 днів лікування площа виразок становила у середньому (1,34 ± 1,32) см<sup>2</sup>. Через 20 днів у 4 пацієнтів спостерігали повне загоєння виразок, у 6 — активну епітелізацію рани. У решти хворих також відзначено позитивну динаміку. В одного хворого процес трансформувалася у хронічний (через 6 тиж виконана ампутація НК). Площа виразок від 0 (повне загоєння) до 3,88 см<sup>2</sup>, у середньому (0,82 ± 1,01) см<sup>2</sup>. Такі позитивні результати зумовлені тим, що у дослідження включені тільки пацієнти, яким не виконували ампутацію НК під час та після першого курсу лікування. Ампутація НК здійснена у 25 хворих, у яких ТсРО<sub>2</sub>

становив до 19 мм рт. ст., та у 4 при ТсРО<sub>2</sub> від 20 до 30 мм рт. ст.

В основній групі не спостерігали ні геморагічних ускладнень, ні загострення хронічних хвороб, ні індивідуальної непереносності.

Таким чином, за повторного введення урокінази зберігається її ефективність як щодо зменшення рівня фібриногену, так і поліпшення кровопостачання тканин НК, що сприяло достовірно кращому загоєнню ран. Динаміка зменшення вмісту фібриногену більш стрімка, достовірно поліпшення спостерігали з 10—ї доби лікування як під час першого, так і другого курсу. Підвищення ТсРО<sub>2</sub> було більш повільним, достовірно — через 20 днів як за першого, так і другого курсу лікування. Більш високий рівень ТсРО<sub>2</sub> зберігається і через 3 — 4 міс. Позитивна динаміка загоєння ран зберігалась і по закінченні першого курсу лікування, більшість виразок продовжували гоїтися. Наприкінці другого курсу лікування спостерігали повне загоєння або активну епітелізацію ран у 14 пацієнтів. Зменшення рівня фібриногену в контрольній групі, насамперед, пов'язане з компенсацією ЦД, місцевим лікуванням виразок, усуненням гострого гнійно—некротичного

процесу, проведенням симптоматичної терапії. Проте, це зменшення було недостовірним. Деяке підвищення ТсРО<sub>2</sub> в контрольній групі зумовлене зменшенням набряку стопи та поліпшенням реологічних властивостей крові. Динаміка загоєння ран у хворих контрольної групи зумовлена місцевим лікуванням та поліпшенням контролю вмісту глюкози у крові. У цій групі значною була частота виконання ампутації НК.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЦД за критичної ішемії при СДС призначення Урокінази Медак сприяло достовірному зменшенню рівня фібриногену, поліпшенню кровопостачання тканин НК та динаміці загоєння виразок як під час першого, так і другого курсу лікування.

2. Ефективність урокінази за другого курсу не зменшується у порівнянні з такою під час першого курсу терапії. Під час другого курсу достовірно поліпшується динаміка загоєння ран.

3. Відзначено повну безпеку препарату: під час лікування та після нього геморагічні ускладнення не спостерігали.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи. — К., 2004. — 96 с.
2. Синдром диабетической стопы: пособие для врачей / И. И. Дедов, Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, О. В. Удовиченко. — М.: Медицина для вас, 2003. — 113 с.
3. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care — American Diabetes Association // *Diabet. Care* — 1999. — Vol. 22, N 8. — P. 1354 — 1360.
4. Ефимов А.С. Синдром диабетической стопы. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом / А. С. Ефимов, С. В. Болгарская // *Ліки України*. — 2005. — № 5. — С. 45 — 52.
5. Increased limb salvage with intraoperative and postoperative ankle level urokinase infusion in acute lower extremity ischemia / P. L. Wyffels, J. R. DeBord, J. S. Marshall [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1992. — Vol. 15. — P. 771 — 779.
6. Intermittent intravenous urokinase for critical limb ischemia in diabetic foot ulceration / M. Weck, H. Rietzsch, H. Lawall [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2008 — Vol. 100, N 3. — P. 475 — 482.
7. Leschke M. Low-dose intermittent urokinase therapy in chronic symptomatic end-stage arterial disease—clinical relevance for patients with coronary artery disease or peripheral arterial occlusive disease / M. Leschke, F. C. Schoebel, B. E. Strauer // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 1997. — Vol. 17, N 1. — P. 59 — 66.
8. Компендиум 2003 — лекарственные препараты; под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2003. — 1388 с.
9. Урокиназный активатор плазминогена: механизмы участия в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, генно—терапевтические подходы к реваскуляризации / Е. В. Парфенова, О. С. Плеханова, В. В. Степанова [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2004. — Т. 90, № 5. — С. 547 — 568.
10. Weck M. Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses / M. Weck. — *Kreischa*, 2002. — 67 p.

