

УДК 611-018.5:617.586:616-056.52-089:616.379-008.64

ГОРОБЕЙКО М.Б.

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

АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ БЕМІПАРИНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПЕРИФЕРИЧНУ НЕВРОПАТІЮ З ПРИХОВАНОЮ ІШЕМІЄЮ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Резюме. Відомо, що діабетична периферична невропатія разом з мікроангіопатією підвищує ризик розвитку синдрому діабетичної стопи навіть при збереженій прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок. У роботі вивчалась ефективність антикоагулянтної терапії низькомолекулярним гепарином другого покоління — беміпарином у комплексному лікуванні хворих із діабетичною периферичною невропатією та прихованою ішемією стоп. У дослідження включено 48 хворих на цукровий діабет 2-го типу з інструментально підтвердженою діабетичною периферичною невропатією без порушень прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок. З них 34 становили основну групу, 14 — контрольну групу. Учасники основної групи перебували на стаціонарному лікуванні та отримували додатково до цукрознижувальної терапії ін'єкції беміпарину в дозі 2500 МО/добу протягом 18–24 днів. Пацієнти контрольної групи з компенсованим цукровим діабетом, які знаходилися на амбулаторному лікуванні, отримували тільки цукрознижувальну терапію. Усім хворим тричі проводилося черезшкірне визначення парціального тиску кисню на тильній поверхні стопи ($PtcO_2$): до лікування, наприкінці курсу введення беміпарину (18-й день) та наприкінці 5-го тижня лікування. За результатами дослідження, середнє значення $PtcO_2$ у контрольній групі до початку лікування становило $34,64 \pm 3,38$ мм рт.ст., через 18 днів — $34,29 \pm 4,25$ мм рт.ст., а наприкінці 5-го тижня лікування — $34,30 \pm 3,74$ мм рт.ст. В основній групі цей показник становив у середньому $31,32 \pm 4,56$ мм рт.ст., $39,88 \pm 5,89$ мм рт.ст. та $37,45 \pm 4,51$ мм рт.ст. відповідно. Відзначалася статистично вірогідна позитивна динаміка приросту $PtcO_2$ у пацієнтів основної групи на 18-й день та на 5-й тиждень відносно початкового рівня ($p < 0,01$). Відмінності у прирості $PtcO_2$ на користь основної групи порівняно з контрольною наприкінці курсу терапії беміпарином також були статистично значущими ($p < 0,01$), хоча через 5–6 тижнів різниці між групами втратила вірогідність ($p = 0,058$). Отже, за результатами дослідження застосування беміпарину вірогідно покращує трофіку тканин нижніх кінцівок у хворих на діабетичну периферичну невропатію, що, у свою чергу, сприяє загоєнню діабетичних виразок.

Вступ

Діабетична невропатія вважається найбільш поширеним хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД) обох типів. За даними зарубіжних авторів, вона виявляється у 7,5–10 % хворих уже під час первинної діагностики ЦД 2-го типу, а серед хворих із 10-річним стажем захворювання ті чи інші ознаки ураження нервової системи можна виявити у кожного другого пацієнта, найчастіше у формі сенсорно-моторної периферичної поліневропатії нижніх кінцівок. Від больової форми поліневропатії, яка змушує звертатися за медичною допомогою, страждають лише 10–20 % хворих. Більш поширеною та небезпечною є безбольова форма, яка тривало, не привертаючи уваги хворого, руйнує іннервацію тканин нижніх кінцівок, що сприяє розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС) та підвищує ризик ампутацій [1].

В Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ, на початок 2011 року зареєстровано 1 813 000 хворих на ЦД, насправді ж їх принаймні втричі більше, якщо врахувати, що не всі пацієнти вчасно звертаються по медичну допомогу. Виходячи з цих даних, масштаби проблеми діабетичної периферичної невропатії (ДПН) та СДС обчислюються сотнями тисяч хворих. Слід додати, що непрацездатність через інвалідизацію та висока смертність серед хворих на ДПН та СДС лягають важким тягарем на суспільство та економіку [2, 3].

З урахуванням центральної ролі хронічної декомпенсації вуглеводного обміну у патогенезі ДПН обов'язковим

© Горобейко М.Б., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

напрямок у лікуванні хворих є адекватна цукрознижувальна терапія із досягненням цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Але для профілактики і лікування клінічних проявів та наслідків ДПН, зокрема у вигляді СДС, також необхідне патогенетичне та симптоматичне лікування, яке визначається сучасними уявленнями про взаємозв'язок невропатії з судинними (ішемічними) чинниками у складному патогенезі пізніх ускладнень ЦД.

Невропатія разом з ангиопатією та місцевими травмами або деформацією Шарко є визначеним фактором ризику СДС. Відомо, що не лише зміни *vasa nervorum* можуть призводити до порушення функції периферичних нервів, а й порушення іннервації мікросудинного русла можуть погіршувати мікроциркуляцію, зокрема, шляхом розвитку феномена артеріоло-венулярного шунтування.

Не менш важливою у розвитку невропатії та СДС є роль судинного фактора, хоча клінічні симптоми порушення кровопостачання нижніх кінцівок у таких хворих можуть бути відсутніми. Зумовлені ЦД зміни в ендотелії судин [4], тромбоцитах [5], гіперкоагуляція та порушення фібринолізу [6, 7] призводять до мікротромбозів малих судин, у тому числі і тих, що живлять нерви. Тромбоз артеріол та венул, погіршення реологічних властивостей крові, артеріоло-венулярне шунтування призводять до розвитку ішемії тканин нижніх кінцівок навіть при нормальній прохідності магістральних судин. У таких випадках говорять про так звану невропатичну або невропатично-ішемічну форму СДС, при якій провідну роль відіграють невропатія та приховані порушення мікроциркуляції, на відміну від ішемічної форми СДС, що зумовлена здебільшого симптомною ішемією внаслідок порушення прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок [8].

Приховану ішемію можливо встановити тільки шляхом черезшкірного вимірювання парціального тиску кисню в тканинах стопи — P_{tcO_2} [9]. Встановлено, що без покращення забезпечення тканин нижніх кінцівок киснем загоєння ран та діабетичних виразок є дуже проблематичним. При рівні парціального тиску 10 мм рт.ст. на тилі стопи ймовірність загоєння становить до 19 %, а при зростанні P_{tcO_2} до 22 мм рт.ст. шанси на загоєння виразки зростають до 55 % [10].

Наразі у більшості схем лікування СДС, у тому числі при невропатичних формах, використовується антикоагулянтна терапія гепаринами, що сприяє покращенню місцевої мікроциркуляції та оксигенації тканин через інгібування продукції тромбіну, а також завдяки фібринолітичній активності. Поруч з основною, антитромботичною дією гепарин демонструє ряд позитивних ефектів *in vitro*: промоцію синтезу гепарин-сульфату в клітинних культурах ендотеліоцитів [11], стимуляцію проліферації фібробластів, отриманих з діабетичних виразок [12], запобігання пошкодженню ендотеліальної мембрани, а також поліпшення структури та збільшення кількості капілярів [13].

У попередніх дослідженнях застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) покращувало результати лікування хронічних виразок у хворих на СДС при оклюзії судин великого діаметра [14]. Також є позитивний досвід застосування НМГ при профілактичному лікуванні венозних тромбозів у хворих із СДС [15].

Беміпарин є представником другого покоління низькомолекулярних гепаринів [16]. У потрібному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні іспанських авторів терапія беміпарином (3500 МО на день у перші 10 днів, потім 2500 МО на день до трьох місяців) вірогідно збільшувала відсоток хворих, у яких розміри неускладнених виразок стопи зменшилися більше ніж на 50 % [17]. Проте критерії оцінки ефективності лікування були недостатньо обґрунтованими. Дослідження виконувалося у хворих із хронічними виразками, а ефект лікування оцінювався за зміною площі виразок. Натомість у хворих із СДС необхідно враховувати інші чинники, у тому числі наявність інфікування, вираженість невропатії, глибину uszkodження тощо. Саме тому є потреба у подальших дослідженнях ефективності беміпарину у хворих на ДПН із СДС, зокрема при тканинній ішемії, яка зумовлена мікроангиопатією та периферичною невропатією, за відсутності патології судин великого та середнього калібру.

Мета дослідження — встановити ефективність антикоагулянтної терапії НМГ другого покоління беміпарином у хворих з діабетичною периферичною невропатією без ознак оклюзії магістральних судин.

Матеріал та методи

У дослідження було включено 48 хворих на ЦД 2-го типу. До основної групи (ОГ) увійшли 34 пацієнти віком від 39 до 67 років (20 жінок і 14 чоловіків), які перебували на стаціонарному лікуванні у клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Середній вік хворих становив $56,29 \pm 6,32$ року. Крім стандартної цукрознижувальної терапії учасники ОГ отримували підшкірні ін'єкції беміпарину в дозі 2500 МО щоденно. Тривалість антикоагулянтної терапії становила від 18 до 24 днів, у середньому 20,6 дня.

Контрольна група (КГ) була набрана з 14 амбулаторних хворих: 9 жінок та 5 чоловіків, середній вік $52,33 \pm 4,94$ року. Пацієнти контрольної групи отримували тільки цукрознижувальну терапію, призначену фахівцями центру, але вони також перебували на стаціонарному лікуванні за 40 днів та більше до включення в дослідження.

У всіх хворих урахувували ступінь компенсації ЦД шляхом визначення HbA1c, рівнів глікемії та глюкозурії у день госпіталізації, а також на 18-й день перебування у стаціонарі та через 5–6 тижнів від початку лікування.

Наявність діабетичної периферичної невропатії підтверджували шляхом вимірювання вібраційної чутливості нижніх кінцівок за допомогою камертона С 128 Гц, дискримінаційну чутливість визначали за допомогою тактильного циркулярного дискримінатора, температурну чутливість — за допомогою «Тіптерма», больову чутливість — за допомогою набору «Нейропен», тактильну чутливість — за допомогою монофіламентів, а також висоту рефлексів з ахілового сухожилка — за допомогою неврологічного молоточка та рефлексометрії. Критерієм діагнозу периферичної невропатії вважали зниження двох або більше видів чутливості. Виключалися інші можливі причини невропатії: метаболічні порушення, крім ЦД, екзогенні інтоксикації, інші не-

врологічні, інфекційні, алергічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини.

Для виключення оклюзії магістральних артерій нижніх кінцівок після збору анамнезу, фізикальних та лабораторних тестів досліджували прохідність артерій гомілок методом ультразвукової доплерографії з обчисленням кісточково-плечового індексу.

Парціальний тиск кисню (PtcO₂) на тилі правої стопи вимірювали за допомогою газоаналізатора компанії «Радіометер» із візуалізуючою приставкою для обробки даних. Вимірювання проводилося у 1-й, 18-й день та наприкінці 5-го тижня лікування.

Результати та обговорення

Незважаючи на відсутність клінічних та інструментальних ознак непрохідності магістральних судин нижніх кінцівок у пацієнтів обох груп до початку лікування середній рівень PtcO₂ знаходився в межах «некритичної ішемії» [18]. У хворих КГ початковий рівень PtcO₂ становив від 27 до 48 мм рт.ст., у середньому 34,64 ± 3,38 мм рт.ст. В ОГ межі цього показника були від 24 до 39 мм рт.ст., середнє значення — 31,32 ± 4,56 мм рт.ст. Крайні показники у КГ, імовірно, пов'язані з тим, що всі пацієнти цієї групи до включення в дослідження перебували в ендокринологічному стаціонарі центру, де їм була проведена адекватна корекція лікування. Про це свідчить і середній рівень HbA1c: в КГ він становив 7,23 ± 0,89 %, а в ОГ — 8,27 ± 1,39 %.

Після 18 днів лікування хворих ОГ у стаціонарі, де їм проводилася стандартна медикаментозна корекція рівня цукру в крові та щоденно вводилася мінімально ефективна доза беміпарину — 2500 МО, спостерігалася вірогідне зростання PtcO₂ від 22 до 57 мм рт.ст., середній показник становив 39,88 ± 5,89 мм рт.ст. Натомість у КГ межі цього показника залишалися сталими: 27–46 мм рт.ст., середнє значення — 34,29 ± 4,25 мм рт.ст. Різниця між ОГ та КГ на 18-й день лікування була статистично вірогідною (p = 0,017).

Під час дослідження довелось виключити з ОГ трьох пацієнтів. В однієї хворої стан на тлі лікування не поліпшувався, а показник PtcO₂ зменшився з 24 до 22 мм рт.ст. на 14-й день лікування. Вона була зарахована в ОГ, і її результат оцінювався як за 18-й день, але потім виникла потреба у більш інтенсивному лікуванні, і хвора була виключена з дослідження. Ще двоє пацієнтів з різних причин не з'явилися на контрольний огляд та вимірювання PtcO₂. З КГ вибув один пацієнт. Таким чином, подальша оцінка результатів та статистична обробка в ОГ проводилися за даними 31 хворого, а в КГ — 13 пацієнтів.

Через 5–6 тижнів від початку лікування у хворих ОГ межі PtcO₂ становили 30–50 мм рт.ст., середнє значення — 37,45 ± 4,51 мм рт.ст. Порівняно з КГ, де рівні PtcO₂ залишалися в межах 28–49 мм рт.ст. при середньому значенні 34,31 ± 3,74 мм рт.ст., відмінності не досягли статистичної значущості (p = 0,058). Але порівняно з початковим рівнем PtcO₂ після лікування із застосуванням беміпарину оксигенація тканин стоп у хворих ОГ покращилася статистично вірогідно (p = 0,008).

Отже, за результатами дослідження відмічається вірогідне зростання рівня PtcO₂ у хворих ОГ після 18 днів

введення 2500 МО беміпарину порівняно як з початковим рівнем, так і з КГ. Вірогідна різниця з початковим рівнем зберігалася в ОГ і через 3–4 тижні після закінчення курсу лікування. Аналізуючи результати пацієнтів контрольної групи, слід відзначити, що адекватний контроль глікемії також сприяє покращенню мікроциркуляції порівняно з початковими показниками PtcO₂.

Жодних ускладнень, пов'язаних із проведенням антикоагулянтної терапії беміпарином, під час дослідження не відзначалося.

Висновки

1. Антикоагулянтна терапія НМГ другого покоління беміпарином курсом 14–18 днів асоціюється з вірогідним покращенням кровопостачання тканин нижніх кінцівок у хворих з діабетичною периферичною невропатією без ознак оклюзії магістральних судин. Лікувальний ефект зберігається принаймні протягом 5–6 наступних тижнів.

2. Результати дослідження вказують на доцільність застосування беміпарину у комплексній терапії хворих на діабетичну периферичну невропатію та невропатичну форму синдрому діабетичної стопи, за якої визначається прихована ішемія тканин нижніх кінцівок.

Список літератури

1. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. *The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes* // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1518-1522.
2. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. *The global burden of diabetic foot disease* // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1719-1724.
3. Reiber G.E., Boyko E.J., Smith D.G. *Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes* // *National Diabetes Data Group (U.S.). Diabetes in America*. — 2nd ed. — Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, USA; 1995; NIH publication no. 95-1468.
4. Pham H.T., Economides P.A., Veves A. *The role of endothelial function on the foot. Microcirculation and wound healing in patients with diabetes* // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* — 1998. — Vol. 15. — P. 85-93.
5. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. et al. *Platelet dysfunction in type 2 diabetes* // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 1476-1485.
6. Ceriello A. *Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects* // *Diabetologia*. — 1993. — Vol. 36. — P. 1119-1125.
7. Lapolla A., Piarulli F., Sartore G. et al. *Peripheral artery diseases in type 2 diabetes: the role of fibrinolysis* // *Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 89. — P. 91-96.
8. Gershater M.A., Lundahl M., Nyberg P. et al. *Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study* // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 3. — P. 398-407.
9. Таран Є.В., Бабіна Г.В., Горобейко М.Б. та ін. *Парціальний тиск кисню у шкірі стоп хворих на цукровий діабет, ускладнений периферичною нейропатією та мікроангіопатією* // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2007. — № 1(18). — С. 49-50.
10. *Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи*. — К., 2004. — 96 с.
11. Nader H.B., Buonassisi V., Colburn P., Dietrich C.P. *Heparin stimulates the synthesis and modifies the sulfation pattern*

of heparansulfate proteoglycan from endothelial cells // *J. Cell. Physiol.* — 1989. — Vol. 140. — P. 305-310.

12. Hehenberger K., Kratz G., Hansson A., Brismar K. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wound shave a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin // *J. Dermatol. Sci.* — 1998. — Vol. 162. — P. 144-151.

13. Artico M., Massa R., Cavalotti D. et al. Morphological changes in the sciatic nerve of diabetic rats treated with low molecular weight heparin OP 2123/parnaparin // *Anat. Histol. Embryol.* — 2000. — Vol. 31. — P. 193-197.

14. Kalani M., Apelqvist J., Blomböck M. et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2575-2580.

15. Rullan M., Cerda L., Frontera G., Llobera J. Diabetic foot ulcers and treatment with low molecular weight heparin // *Med. Clin. (Barc.).* — 2002. — Vol. 118. — P. 757.

16. Planes A. Review of bemiparinsodium—a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4. — P. 1551-1561.

17. Rullan M., Cerda L., Frontera G. et al. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial // *Diabet. Med.* — 2008. — Vol. 25 (9). — P. 1090-1095.

18. Горобейко М.Б., Гурявенко О.Я. Класифікація діабетичної стопи, затверджена Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF і BOO3 // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2004 — № 1(6). — С. 83-86.

Отримано 21.08.14 ■

Горобейко М.Б.

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

АНТИКОАГУЛЯНТНА ТЕРАПІЯ БЕМИПАРИНОМ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕННІ ПАЦІЕНТІВ С ДІАБЕТИЧЕСКОЮ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЮ НЕВРОПАТІЄЮ І СКРИТОЮ ІШЕМІЄЮ ТКАНЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. Известно, что диабетическая периферическая невропатия наряду с микроангиопатией повышает риск развития синдрома диабетической стопы даже при сохранной проходимости магистральных артерий нижних конечностей. В работе изучалась эффективность антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином второго поколения — бемипарином в комплексном лечении больных диабетической периферической невропатией со скрытой ишемией стоп. В исследование включили 48 больных сахарным диабетом 2-го типа с инструментально подтвержденной диабетической периферической невропатией без окклюзии магистральных артерий нижних конечностей. Из них 34 составили основную группу, 14 — контрольную. Участники основной группы находились на стационарном лечении и получали дополнительно к сахароснижающей терапии инъекции бемипарина в дозе 2500 МЕ/сут в течение 18–24 дней. Пациенты контрольной группы с компенсированным сахарным диабетом, которые находились на амбулаторном лечении, получали только сахароснижающую терапию. У всех пациентов трижды проводилось чрескожное измерение парциального давления кислорода на тыльной поверхности стоп (PtcO₂): до лечения, в конце курса введения бемипарина (18-й день) и в конце 5-й недели лечения. По результатам исследования среднее значение PtcO₂ в контрольной группе до начала лечения составило 34,64 ± 3,38 мм рт.ст., через 18 дней — 34,29 ± 4,25 мм рт.ст., а в конце 5-й недели лечения — 34,31 ± 3,74 мм рт.ст. В основной группе этот показатель составил в среднем 31,32 ± 4,56 мм рт.ст., 39,88 ± 5,89 мм рт.ст. и 37,45 ± 4,51 мм рт.ст. соответственно. Отмечалась статистически достоверная положительная динамика прироста PtcO₂ у пациентов основной группы на 18-й день и на 5-й неделе относительно исходного уровня (p < 0,01). Различия в приросте PtcO₂ в пользу основной группы по сравнению с контрольной по завершении курса терапии бемипарином также были статистически значимыми (p < 0,01), хотя через 5–6 недель межгрупповые различия утратили достоверность (p = 0,058). Таким образом, по результатам исследования, применение бемипарина достоверно улучшает трофику тканей нижних конечностей у больных диабетической периферической невропатией, что, в свою очередь, способствует заживлению диабетических язв.

Gorobeiko M.B.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ANTICOAGULATION THERAPY WITH BEMIPARIN IN COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY AND LATENT ISCHEMIA OF LOWER LIMB TISSUES

Summary. It is known that diabetic peripheral neuropathy as well as microangiopathy increases risk of diabetic foot syndrome development even with preserved patency of main arteries of the lower limbs. In this paper we examined the efficacy of anticoagulation therapy using low molecular weight heparin of second generation — bemiparin in combination treatment of patients with diabetic peripheral neuropathy with latent feet ischemia. The study included 48 patients with diabetes mellitus type 2 and instrumentally confirmed diabetic peripheral neuropathy without occlusion of main arteries of the lower limbs. Of these, 34 were main group, 14 — control one. Patients of the study group were hospitalized and received in addition to hypoglycemic therapy injections of bemiparin at a dose 2500 IU/day for 18–24 days. Patients from the control with compensated diabetes mellitus, who were on outpatient treatment, received only hypoglycemic therapy. All patients underwent three percutaneous measurement of oxygen partial pressure on the dorsum of the foot (PtcO₂): before treatment, at the end of the course of bemiparin introduction (18th day) and at the end of the 5th week of treatment. According to research results, the mean PtcO₂ value in the control group before treatment was 34.64 ± 3.38 mmHg, after 18 days — 34.29 ± 4.25 mmHg, and at the end of the 5th week of treatment — 34.31 ± 3.74 mmHg. In the study group, this figure was an average of 31.32 ± 4.56 mmHg, 39.88 ± 5.89 mmHg and 37.45 ± 4.51 mmHg, respectively. There was a statistically significant positive growth dynamics of PtcO₂ in patients of the study group on the 18th day and on the 5th week in comparison with baseline (p < 0.01). Differences in PtcO₂ growth in favor of the study group compared with the control one at the end of bemiparin therapy were also statistically significant (p < 0.01), although in 5–6 weeks intergroup differences lost significance (p = 0.058). Thus, according to research results, the use of bemiparin significantly improves tissue trophism of the lower limbs in patients with diabetic peripheral neuropathy, which, in turn, promotes the healing of diabetic foot ulcers.