

**М.Б. Горобейко**

## **МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЇ ЗА СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

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

### **ВСТУП**

Розвиток синдрому діабетичної стопи (СДС) напряму пов'язано з формуванням як нейропатії, так і ангіопатії, надто судин середнього та малого діаметра. Саме ішемізація тканин нижньої кінцівки призводить до незворотних змін, що стають причинами ампутацій [1]. За наявності ішемічної або нейроішемічної форми СДС за міжнародним стандартами необхідно у першу чергу поліпшити кровопостачання нижньої кінцівки [2, 3]. За критичної ішемії оптимальним є застосування хірургічної реваскуляризації, або накладання периферичних шунтів, або, за можливості, застосування методик інтервенційної рентгенології. Проте через малий діаметр судин застосування означених методик часто є неможливим [4, 5]. Тоді на перше місце виступає медикаментозна реваскуляризація.

Одним з ефективних засобів поліпшення кровопостачання є урокіназа. У результаті тривалого (20 років) дослідження доведено ефективність препарату у відновленні прохідності судин нижніх кінцівок, надто у занедбаних випадках периферичної ангіопатії [6, 7, 9]. Ці показання чітко сформульовано у Компендіумі [10]. Тому логічними є результати дослідження проф. М. Века [11], у праці якого поміж іншим наведено пояснення того факту, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) лікування урокіназою дає ліпші результати, ніж в інших (через гальмування фібринолізу високим рівнем інсуліну). А урокіназа впливає на цей процес через інгібітор фібринолізу. Вищезазначені дослідження дозволили включити урокіназу до «Протоколів діагностики та лікування синдрому діабетичної стопи» [12], де чітко описано критерії призначення та дози препарату (доза залежить від рівня фібриногену), процедуру контролю якості лікування та запобігання ускладненням.

Мета дослідження – оцінити ефективність терапії урокіназою у низьких дозах хворих із нейроішемічною та ішемічною формами СДС без клінічних проявів критичної ішемії.

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ**

До дослідження включено 36 хворих на ЦД, з яких 34 мали ЦД 2-го типу (29 отримували інсулін) та двоє – ЦД 1-го типу, із СДС (ішемічна або змішана форми). Двадцять чотири пацієнти лікувалися в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ,ТЕОіТ), 12 – у Центральному військовому шпиталі.

Всі пацієнти мали гнійно-некротичний процес нижніх кінцівок на тлі ангіопатії. Згідно з класифікацією TASK в усіх хворих діагностовано некротичну ішемію нижніх кінцівок (парціальний тиск кисню у тканинах був вищим за 20 мм рт. ст., але нижчим від 30 мм рт. ст.). Дослідна група (ДГ) складалася з 25 пацієнтів, які отримували урокіназу. Групою контролю (КГ) була ретроспективна група з 11 хворих на ЦД із СДС із некротичною ішемією, які лікувалися в УНПЦЕХ,ТЕОіТ з цього приводу, проте без призначення урокінази.

Черезшкірне дослідження парціального тиску кисню в тканинах нижніх кінцівок ( $TcPO_2$ ) ми розглядали як базове.  $TcPO_2$  виступає як інтегральний показник стану судинної системи – характеризує прохідність як магістральних, так і дрібних судин. Дослідження виконували перед початком лікування та кожні 5-8 днів на трьохканальній модифікації апарату ТСМ-400 виробництва «Радіометер» (Данія).

Розроблено такий алгоритм дослідження. На попередньому етапі збирається анамнез і проводяться інструментальні дослідження. В анамнезі поміж іншим необхідно чітко вказувати наявність гострого порушення мозкового кровообігу (дата, тип, наслідки), гострої коронарної недостатності (дата, тип, наслідки), артеріопункції, схеми антикоагулянтної терапії, визначити, чи були кровотечі (дата, тип, наслідки), чи проводилася хірургічна або медикаментозна реваскуляризація.

Загальноклінічні лабораторні дослідження обов'язково включали: розгорнутий загальний

аналіз крові (0-10-20-й день дослідження); визначення часу зсідання крові та рівня фібриногену у крові (0-10 щодня, потім 1 раз на 3 дні); загальний аналіз сечі (0-10-20-й день дослідження); біохімічне дослідження крові (0-20-й день дослідження); визначення рівнів кальцію та калію (0-10-20-й день дослідження); визначення групи крові та резус-чинника; коагулограму (0-10-20-й день дослідження).

Дослідження нижніх кінцівок проводили з визначенням ступеня пошкодження у динаміці: розмір виразки (см<sup>2</sup>); глибина пошкодження; наявність і вираженість нейропатії.

Інструментальні дослідження: доплерографія судин нижніх кінцівок із визначенням судинних індексів (0-5-10-20-й день); рентгеноваскулярне дослідження (бажано артеріографія) за показаннями; черезшкірне визначення парціального тиску кисню в тканинах нижніх кінцівок у динаміці; визначення тиску на судинах нижніх кінцівок у динаміці. Огляд офтальмолога для визначення стану очного дна (наявність проліферативної ретинопатії або крововиливів – протипоказання).

Площу виразкового дефекту визначали кожні 4-5 днів за допомогою розробленої в УНПЦЕХ, ТЕОІТ комп'ютерної методики оцінки виразкового дефекту з масштабованого цифрового знімка. Така методика дає можливість об'єктивно визначити площу виразкового дефекту, виключаючи суб'єктивні чинники в оцінці, а також має значно вищу точність (виразка має нерівні контури, які важко врахувати з використанням методик трафарету або перпендикулярів).

Показанням до застосування урокінази є СДС із тривалим виразковим процесом на тлі критичної ішемії кінцівок, коли хірургічна ревазуляризація є неможливою або неефективною, рівень фібриногену перевищує 2,5 г/л. Протипоказання: проліферативна ретинопатія; наявність в анамнезі (останніми 6 місяцями) геморагічного інсульту та/або інфаркту, шлунково-кишкової кровотечі; проведення артеріографії протягом останніх 10 днів; порушення зсідання крові, геморагічні та тромбоцитопенічні стани будь-якої етіології.

Техніка введення: від 250-500 тис. до 1 млн. МОд урокінази у 50 мл 0,9% NaCl протягом 30 хвилин внутрішньовенно крапельно 1 раз на день. Доза визначається щоденно відповідно до вмісту фібриногену: >2,5 г/л – 1 млн. МОд урокінази; 1,6-2,5 г/л – 250-500 тис. МОд урокінази; <1,6 г/л – урокіназа не застосовується.

Метою лікування є поліпшення реологічних

показників і кровопостачання тканин нижніх кінцівок, що, у свою чергу, приводить до загоєння виразок і поліпшення ефективності інших видів лікування (антибіотикотерапія, місцеве лікування тощо).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні визначали такі ключові чинники, як рівень фібриногену у сироватці крові, парціальний тиск кисню та динаміка загоєння рани.

Перед початком лікування вміст фібриногену у сироватці крові пацієнтів ДГ становив 2,96-6,35 г/л, у середньому 4,15±1,16 г/л. Згодом рівень фібриногену зменшувався – через 10 днів лікування середній рівень був 2,96±1,31 г/л, а на 20-й день – 1,94±0,31 г/л. Статистично різниця була вірогідною як через 10, так і через 20 днів (p<0,01). Динаміку рівня фібриногену наведено на рис. 1.

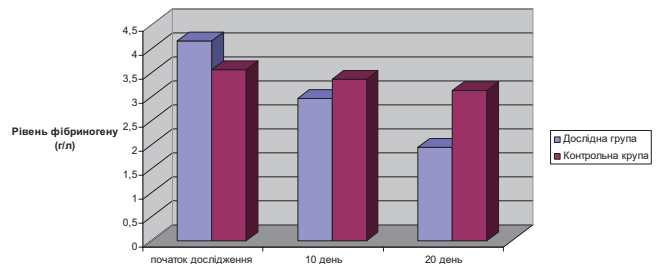


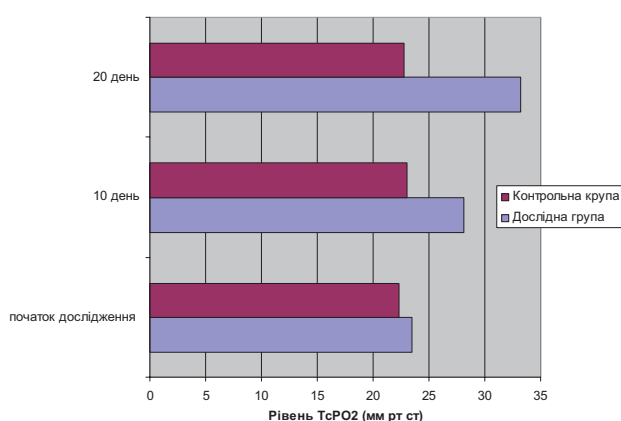
Рис. 1. Рівень фібриногену у хворих дослідної групи по днях лікування.

Слід зазначити, що в одного хворого рівень фібриногену на 10-й день дослідження перевищував такий на початку лікування. Під час ревізії виразки було знайдено гнійний карман. Після адекватної некректомії та дренажування на 20-й день лікування рівень фібриногену істотно зменшився: з 8,43 г/л до 2,12 г/л. В усіх інших випадках лінія тренду вказувала на вірогідне зниження рівня фібриногену протягом усього періоду лікування.

У КГ середній початковий рівень фібриногену становив 3,56±0,67 г/л – від 2,51 г/л до 4,89 г/л, що істотно не відрізняється від такого у ДГ (4,15±1,16 г/л, p>0,05). Після 20 днів патогенетичного та симптоматичного лікування середній рівень фібриногену у КГ знизився до 3,12±0,68 г/л. Цей показник невірогідно відрізняється від початкового (p>0,05), водночас різниця між кінцевими показниками у КГ і ДГ (1,94±0,31 г/л) є наглядною та вірогідною (p<0,01).

Необхідно нагадати, що за обтураційних захворювань магістральних судин критичною вважає-

тється ішемія з рівнем  $TcPO_2$  30 мм рт. ст. і менше. У хворих на ЦД без оклюзії великих судин нижніх кінцівок критичною, відповідно до клінічної картини та динаміки загоєння, вважається ішемія з рівнем  $TcPO_2$  20 мм рт. ст. [13]. Це пов'язано з повільним перебігом хвороби, обтурацією дрібних гілок артерій і погіршенням реологічних властивостей крові у хворих на ЦД порівняно зі швидкою обтурацією магістральних судин. Середній рівень  $TcPO_2$  у ДГ на початку лікування становив  $23,44 \pm 2,25$  мм рт. ст., у межах 21-26 мм рт. ст. Після 10 днів лікування середній рівень  $TcPO_2$  виріс до  $28,16 \pm 4,69$  мм рт. ст., що вірогідно ліпше за початковий ( $p < 0,01$ ). На 20-й день лікування ситуація стала ще оптимістичнішою: середній рівень  $TcPO_2$  склав  $33,20 \pm 5,96$  мм рт. ст., що також вірогідно відрізняється як від початкового, так і від проміжного показників ( $p < 0,01$ ). Динаміку  $TcPO_2$  наведено на рис. 2.



**Рис. 2.** Динаміка парціального тиску кисню в тканинах нижніх кінцівок у хворих під час лікування урокіназою.

У КГ середній рівень  $TcPO_2$  на початку лікування становив  $22,36 \pm 1,37$  мм рт. ст., у межах 21-26 мм рт. ст., і статистично не відрізнявся від такого у ДГ ( $p > 0,05$ ). На 20-й день лікування середнє значення  $TcPO_2$  дещо виросло, до  $22,73 \pm 1,81$  мм рт. ст., проте зростання було невірогідним ( $p > 0,05$ ). Водночас різниця між кінцевими рівнями  $TcPO_2$  у КГ і ДГ ( $33,25 \pm 5,96$  мм рт. ст.) є вірогідною ( $p < 0,01$ ).

Досить цікавими є результати порівняння площ виразкового дефекту у групах хворих. На початку лікування вони були порівнянними: у ДГ середня площа виразки становила  $2,70 \pm 1,13$  см<sup>2</sup> ( $1,03-5,86$  см<sup>2</sup>), у КГ –  $2,91 \pm 0,77$  см<sup>2</sup> ( $2,14-4,89$  см<sup>2</sup>) ( $p > 0,05$ ). На тлі проведеного лікування урокіназою через 10 днів середня площа виразки зменшилася до

$2,26 \pm 1,02$  см<sup>2</sup>, проте динаміка загоєння була статистично незначущою ( $p > 0,05$ ). Далі загоєння прискорилось, і на 20-й день лікування середня площа виразки у ДГ становила  $1,41 \pm 0,94$  см<sup>2</sup>, що вірогідно відрізняється від початкового показника ( $p < 0,01$ ). У КГ двом хворим із найбільшими за площею виразками було виконано ампутації (одному пацієнтові – двох пальців, другому – на рівні стопи), у зв'язку з чим їх було виключено з дослідження. Через це середня площа виразки на 20-й день у КГ становила  $1,92 \pm 0,69$  см<sup>2</sup>. Тому, хоч і є певна математична цінність у порівнянні середніх площ виразки у ДГ і КГ, їх оцінювати некоректно.

Найбільша виразка у ДГ була на куксі після попередньо проведеної ампутації на рівні гомілки ( $5,86$  см<sup>2</sup>). Загоєння не було протягом 4 місяців, з явищами застиглої рани, тобто без виражених гнійно-некротичних процесів, на тлі помірного рівня фібриногену ( $2,89$  г/л) і  $TcPO_2$  27 мм рт. ст. Через 10 днів після початку лікування рівень фібриногену незначно зменшився, до  $2,24$  г/л,  $TcPO_2$  піднявся до 29 мм рт. ст., швидкість загоєння була помірною: після ретельної некректомії та обробки рани площа виразкового дефекту становила  $4,27$  см<sup>2</sup>. На 20-й день спостерігали активне загоєння – рана зменшилася майже вдвічі (до  $3,14$  см<sup>2</sup>),  $TcPO_2$  зріс до 33 мм рт. ст., рівень фібриногену значно зменшився – до  $1,61$  г/л. У подальшому виразка загоїлася, рецидивів протягом останніх 2 років не було попри те, що хворий залишається активним курцем.

Стосовно подальшої долі хворих можна повідомити, що у дослідній групі 7 пацієнтів отримали повторний курс урокінази через 4-6 місяців, з інших 18 випадків 13 виразок загоїлися протягом 3-6 тижнів, виконано одну операцію на рівні стопи, одне видалення пальця стопи, одну ампутацію на рівні гомілки. У контрольній групі протягом перших 20 днів, як вже зазначалося, було проведено одну ампутацію на рівні стопи та одну ампутацію двох пальців стопи. Двом хворим проведено ампутацію на рівні гомілки (через 2 і 7 місяців після виписки зі стаціонару). У п'яти хворих спостерігалось загоєння у терміни від 3 тижнів до 2 місяців. У двох хворих – хронічна виразка без активного гнійно-некротичного процесу.

У жодного з хворих із ДГ не було виявлено ані геморагічних ускладнень, ані загострення хронічних хвороб, ані випадків індивідуальної нестерпності.

Залишається актуальною необхідність дослід-

ження ефективності повторного курсу лікування препаратом. Також, на нашу думку, важливо розробити схему тривалої терапії, яка б потенціювала та подовжувала лікувальний ефект урокінази.

### ВИСНОВКИ

1. У випадках некритичної ішемії за синдрому діабетичної стопи застосування урокінази в дозі 0,5-1 млн. МОд вірогідно зменшує рівень сироваткового фібриногену, що, у свою чергу, веде до поліпшення кровопостачання тканин нижніх кінцівок. Це позитивно впливає на процес загоєння рани, прискорюючи його, та поліпшує транспорт лікарських препаратів до некротичного осередку.
2. Дослідження показало цілковиту безпеку препарату – впродовж лікування та після нього не спостерігалось жодного геморагічного ускладнення.
3. Фібринолітична терапія урокіназою є ефективним методом лікування ішемічної та змішаної форм синдрому діабетичної стопи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Факторы риска, ведущие к ампутации у больных сахарным диабетом* [Текст] / М. Мотта, А. Василе, Н. Митрой [и др.] // *Международный эндокринологический журнал*. – 2005. – № 1 (1). – С. 46-49.
2. *Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи* – Київ. – 2004. – 96 с.
3. *Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care* – American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, № 8. – P. 1354-1360.
4. *Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage* [Text] / B. Toursarkissian, M. Agala, D. Stefanidis [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – V. 35, № 3. – P. 494-500.
5. *White J.V. Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia* [Text] / J.V. White, R.B. Rutherford, C. Ryjewski // *Semin. Vasc. Surg.* – 2007. – V. 20, № 1. – P. 62-67.
6. *Wyffels P.L., DeBord J.R., Marshall J.S. et al. Increased limb salvage with intraoperative and postoperative ankle level urokinase infusion in acute lower extremity ischemia* // *Journal of vascular surgery*. – 1992. – Vol. 15. – P. 771-779.
7. *Ouriel K., Welch E.L., Shortell C.K. et al. Comparison of streptokinase, urokinase, and recombinant tissue plasminogen activator in an in vitro model of venous thrombolysis* // *Journal of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 22. – P. 593-597.
8. *Затевахин И.И.* Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы и имеющих трофические язвы низкими дозами урокиназы: Материалы 23 (XXVII) Международной конференции г. Санкт-Петербург [Текст] / И.И. Затевахин, В.Н. Золкин, И.Н. Коротков // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18, № 3 (Приложение). – С. 135-136.
9. *Компендиум 2003* – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2003. – 1388 с.
10. *Weck M., Laage C., Schab T., Molle A. Low-dose-Urokinase-Therapie bei akuten angioneuropathischen diabetischen Fussyndrom (DFS)* // *Diabetes und stoffwechsel*. – 2001. – Vol. 10. – P. 3-11.
11. *Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses* / M. Weck. – Kreischa, 2002. – 67 p.

### РЕЗЮМЕ

#### Медикаментозное лечение ишемии при синдроме диабетической стопы М.Б. Горобейко

Изучена эффективность применения урокиназы для лечения пациентов с уровнем  $TcPO_2$  в пределах 20-30 мм рт. ст. при синдроме диабетической стопы. Группа исследования (ГИ, 25 больных) получала 1,0-0,05 млн. МЕд/сутки урокиназы в течение 20-26 дней. Группа контроля (ГК, 11 больных) набрана ретроспективно. Оценивались динамика (в начале лечения, через 10 и 20 дней) уровня фибриногена,  $TcPO_2$  и заживления язв. В ГИ динамика уровня фибриногена была следующая: в начале лечения –  $4,15 \pm 1,16$  г/л, через 10 и 20 дней –  $2,96 \pm 1,31$  г/л и  $1,94 \pm 0,31$  г/л соответственно ( $p < 0,01$ ). Также достоверна разница между ГК и ГИ во время и после лечения (уровни фибриногена в ГК  $3,56 \pm 0,67$  г/л в начале и  $3,12 \pm 0,68$  г/л в конце лечения не отличались). Также достоверно повысилась  $TcPO_2$  в ГИ (с  $23,44 \pm 2,25$  до  $33,20 \pm 5,96$  мм рт. ст.). По сравнению с динамикой в ГК ( $22,36 \pm 1,37$  мм рт. ст. в начале и  $22,73 \pm 1,81$  мм рт. ст. в конце лечения) динамика в ГИ была достоверно лучшей. Средняя площадь язвенного дефекта в начале лечения в ГИ составляла  $2,70 \pm 1,13$  см<sup>2</sup>, через 10 дней уменьшилась, но недостоверно, до  $2,26 \pm 1,02$  см<sup>2</sup>, а через 20 дней – до  $1,41 \pm 0,94$  см<sup>2</sup>, что достоверно ниже показателей в начале и через 10 дней. Таким образом, показано, что урокиназа эффективно способствует заживлению язвенных дефектов у больных с СДС, снижая уровень фибриногена и улучшая кровоснабжение нижних конечностей.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, лечение, фибринолитики.

**SUMMARY****Medication treatment of ischemia in cases of diabetic foot syndrome****M. Gorobeiko**

Conducted to study the effectiveness urokinase for the treatment of patients with a TcPO<sub>2</sub> within 20-30 mm Hg in cases of diabetic foot syndrome. Research Group – RG – (25 patients) received 1,0-0,05 million IU/day of urokinase for 20-26 days. Control Group – CG – (11 patients) – recruited retrospectively. Estimated dynamics of fibrinogen, TcPO<sub>2</sub> and dynamics of ulcer healing (assessed by the beginning of treatment, at 10 and 20 days). In RG dynamics of fibrinogen was as follows – 4,15±1,16 g/l at the beginning of treatment, at 10 and 20 days – 2,96±1,31 g/l and 1,94±0,31 g/l, respectively. Decreasing is significant. It is also significant the difference between RG and CG during and after treatment (fibrinogen levels in CG from beginning

3,56±0,67 g/l and 3,12±0,68 g/l in the end. The difference in the CG is statistically nonsignificant. Just significantly improved level TcPO<sub>2</sub> in RG (from 23,44±2,25 to 33,20±5,96 mm Hg). Compared to the dynamics in the CG (22,36±1,37 mm Hg in beginning and 22,73±1,81 mm Hg at the end of treatment) in the RG dynamics was significantly better. The average area of the ulcer at the beginning of treatment in the RG was 2,70±1,13 sq cm in 10 days – has decreased, but not significantly to 2,26±1,02 sq cm, and 20 days later – 1,41±0,94 sq cm – the difference is significant with exponents 0 and 10 days. Thus, demonstrated the efficacy of urokinase on the healing of ulcers in patients with DFS through a reduction in fibrinogen levels and improve blood circulation in the lower limbs.

**Key words:** diabetic foot syndrome, fibrinolytic drugs, treatment.

*Дата надходження до редакції 23.12.2013 р.*