УДК 616.379 – 008.64: 617.586 – 08: 615.03

© М.Б. Горобейко, 2014.

ЗАСТОСУВАННЯ УРОКІНАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНИХ ФОРМ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

М.Б. Горобейко

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

THE USE OF UROKINASE FOR TREATMENT OF NON-CRITICAL ISCHEMIA IN CASES OF DIABETIC FOOT SYNDROME

M.B. Gorobeyko

SUMMARY

The efficiency of urokinase for treatment of non-critical ischemia in diabetic foot has been researced. Twenty-five patients of the research group (RG) were taking 1.0-0.05 million IU of urokinase per day for 20-26 days. Ten patients were included into the control group (CG) retrospectively. We estimated the dynamics of fibrinogen, TcPO2 and dynamics of ulcer healing at the beginning of treatment and over 10 and 20 days. In RG, the values of fibrinogen were as follows: 4.15 ± 1.16 g / l at the beginning of treatment, 2.96 ± 1.31 g / l over 10 days, 1.94 ± 0.31 g / l over 20 days. The decrease was significant (p ? 0.01). (p ? 0.01) The difference between RG and CG during the treatment and after it was significant too: the fibrinogen level in CG was 3.56 ± 0.67 g / l at the beginning of treatment and 3.12 ± 0.68 g / l at the end of it. The difference within CG was statistically insignificant (p ? 0.05). (p ? 0,01) The level of TcPO2 in RG improved significantly (from 23.44 ± 2.25 to 33.20 ± 5.96 mm Hg). Compared to the dynamics in CG (22.36 ± 1.37 mm Hg at the beginning of treatment and 22.73 ± 1.81 mm Hg at the end of it), the dynamics in RG was significantly better (p ? 0.01). The average area of the ulcer at the beginning of treatment in RG was 2.70 ± 1.13 sq cm, it decreased in 10 days after the treatment beginning, though not significantly (p ? 0.05) to 2,26 ± 1,02 sq cm, and in 20 days – to 1.41 ± 0.94 sq cm; the difference was significant for the values on day zero and day ten. Thus, we have demonstrated the efficacy of urokinase for healing ulcers in patients with DFS through reduction of the fibrinogen levels and improvement of the blood circulation in the lower limbs.

ПРИМЕНЕНИЕ УРОКИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕКРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

М.Б. Горобейко

РЕЗЮМЕ

Изучалась эффективность применения Урокиназы для лечения некритической ишемии при синдроме диабетической стопы. Группа исследования – ГИ – (25 больных) получала 1,0-0,05 млн Мод / сутки Урокиназы в течение 20-26 дней. Группа контроля – ГК – (10 больных) набрана ретроспективно. Оценивалась динамика фибриногена, TcPO2 и динамика заживления язв (оценка проводилась в начале лечения, через 10 и 20 дней). В ГИ наблюдалась следующая динамика фибриногена: 4,15 ± 1,16 г/л в начале лечения, через 10 и 20 дней – 2,96 ± 1,31 г/л и 1,94 ± 0,31 г/л соответственно. Уменьшение статистически достоверно (p ?0,01). Также достоверная (p ? 0,01) разница между ГК и ГИ наблюдается во время и после лечения (уровни фибриногена в ГК в начале – 3,56 ± 0,67 г / л и 3,12 ± 0,68 г / л – в конце). Разница внутри ГИ недостоверна (p ? 0,05). Достоверно (p ? 0,01) улучшается уровень TcPO2 в ДГ (с 23,44 ± 2,25 до 33,20 ± 5,96 мм рт ст.). По сравнению с динамикой в КГ (22,36 ± 1,37 мм рт ст. в начале и 22,73 ± 1,81 мм рт ст. в конце лечения) динамика в ГИ была достоверно лучше (p ? 0,01). Средняя площадь язвенного дефекта в начале лечения в ГИ составляла 2,70 ± 1,13 кв см, через 10 дней – уменьшилась, но недостоверно (p ? 0,05) до 2,26 ± 1,02 кв см, а через 20 дней – до 1,41 ± 0,94 кв см – разница достоверна с показателями 0 и 10 дней. Таким образом, показана эффективность Урокиназы для заживления язвенных дефектов у больных с СДС через уменьшение уровня фибриногена и улучшение кровоснабжения в нижние конечности.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, фібринолітична терапія, лікування.

За наявності ішемічної чи нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи (СДС) за міжнародним стандартами необхідно в першу чергу покращити кровопостачання до нижньої кінцівки [1, 2]. Одним із ефективних засобів покращення кровопостачання є Урокіназа. У результаті тривалого (20 років) вивчення ефективності препарату Урокіназа доведено його ефективність у відновленні прохідності судин нижніх кінцівок, особливо у занедбаних випадках периферичної ангіопатії. Ці показання чітко вказано у Компендіумі [11]. Тому логічними є результати дослідження проф. М. Века [12]. У роботі, поміж іншим, наведено пояснення того факту, що у хворих на цукровий діабет лікування

Урокіназою дає ліпші результати, ніж у 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 діабетичної стопи [13], де чітко описано критерії та дози призначення препарату (доза залежить від рівня фібриногену) та процедуру контролю якості лікування та запобігання ускладнень. Наразі невивченою залишається тактика лікування хворих, які за класифікацією попадають в групу критичної ішемії (TcPO2?30 мм рт. ст.), проте не мають клінічних симптомів критичної ішемії, а рівень їх TcPo2 в межах від 20 до 30 мм рт ст.

Задача дослідження – оцінити ефективність терапії Урокіназою в низьких дозах при нейроішемічній та ішемічній формах СДС у хворих, де TcPO2 був в межах 20-30 мм рт ст.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження було включено 36 хворих на цукровий діабет (34— 2-го типу з них 29 – отримували інсулін, 2 — 1-го) із синдромом діабетичної стопи (ішемічна або змішана форми). 24 хворих було проліковано в УНПЦ ендокринної хірургії, 12– в умовах центрального військового шпиталю.

Всі пацієнти мали гнійно-некротичний процес нижніх кінцівок на тлі ангіопатії. Згідно з класифікацією TASK у всіх хворих діагностовано критичну ішемію нижніх кінцівок (парціальний тиск кисню у тканинах був вищий від 20 мм рт. ст. але менший 30 мм рт ст). Дослідна група складалась із 25 пацієнтів, що отримували Урокіназу. Групою контролю була ретроспективна група 11 хворих на цукровий діабет з синдромом діабетичної стопи з некритичною ішемією, які були проліковані в УНПЦЕХ з цього приводу, проте без призначення Урокінази.

Черезшкірне дослідження парціального тиску кисню в тканинах нижніх кінцівок (TcPO2) ми розглядали як базове. TcPO2 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).

Нами розроблено наступний алгоритм дослідження. На попередньому етапі збирається чіткий анамнез та 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-фактор; коагулограму (0-10-20-й день дослідження).

Дослідження нижніх кінцівок проводили з визначенням ступеня пошкодження у динаміці: розмір виразки (см2); 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 Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин комп'ютерної методики оцінки виразкового дефекту з масштабованого цифрового знімку. Така методика дає можливість об'єктивно визначати площу виразкового дефекту, виключаючи суб'єктивні чинники в оцінці, а також має значно вищу точність (виразка має нерівні контури, які важко врахувати при застосуванні методик трафарету або перпендикулярів).

Показанням до застосування урокінази є синдром діабетичної стопи з тривалим виразкуванням за критичної ішемії кінцівок, коли хірургічна реваскуляризація неможлива або неефективна, рівень фібриногену перевищує 2,5 г/л. Протипоказання: проліферативна ретинопатія; наявність в анамнезі (останні 6 місяців) геморагічного інсульту, інфаркту (останні 6 місяців), шлунково-кишкової кровотечі; проведення артеріографії протягом останніх 10 днів; порушення зсідання крові, геморагічні та тромбоцитопенічні стани будь-якої етіології.

Техніка введення препарату: від 250-500 тис. до 1 млн. МОд урокінази в 50 мл 0,9% NaCl протягом 30 хвилин внутрішньовенно крапельно 1 раз на день. Доза визначається щоденно відповідно до показника 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 використовується.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

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

Перед початком лікування вміст фібриногену у сироватці крові пацієнтів дослідної групи (ДГ) становив 2,96-6,35 г/л, у середньому 4,15±1,16 г/л. З плином часу рівень фібриногену зменшувався – через 10 днів лікування середній рівень був 2,96±1,31 г/л, а на 20 день – 1,94±0,31 г/л. Статистично різниця достовірна як через 10, так і через 20 днів (p<0,01). Динаміка рівню фібриногена показано на рис 1.

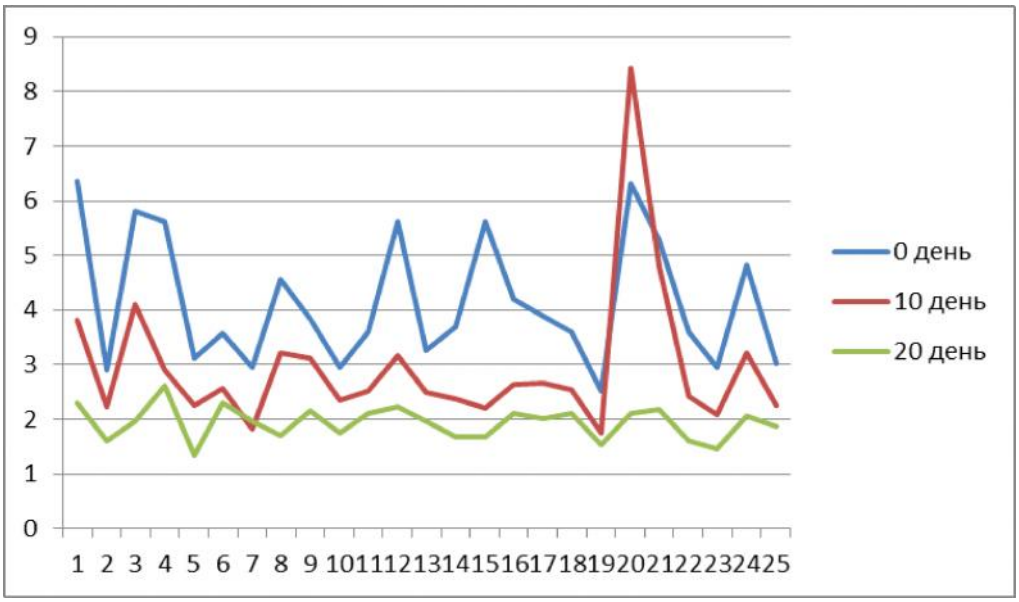

Рис 1. Рівень фібриногену у хворих по дням лікування.

На графіку видно, що в одного хворого рівень фібриногену на 10 день дослідження перевищував рівень на початку лікування. При ревізії виразки було знайдено гнійний карман. При адекватній некректомії та дренуванні, на 20 день лікування рівень фібриногену істотно зменшився 8.43 г/л до 2.12 г/л. У всіх інших випадках лінія тренду вказувала на достовірне зниження фібриногену протягом всього періоду лікування. У групі контролю початковий рівень фібриногену істотно не відрізнявся від ДГ і становив 3,56±0,67 г/л – від 2,51 до 4,89 г/л (проти 4,15±1,16 г/л в ДГ, p>0,05). Після 20 днів патогенетичного та симптоматичного лікування фібриноген був 3,12±0,68 г/л. Статистично, різниця недостовірна (p>0,05). Проте при порівнянні з результатом ДГ – 1,94±0,31 г/л різниця була і наглядною і достовірною (p<0,01).

Необхідно нагадати, що при обтурацій них захворюваннях магістральних судин, критичною вважається ішемія при рівні TcPO2 30 мм рт ст. та менше. У хворих на цукровий діабет без оклюзії великих судин нижніх кінцівок, клінічні прояви критичної ішемії спостерігаються з нижчих велечин. Це пов'язано з повільним перебігом хвороби, обтурацією дрібних гілок артерій та погіршенням реологічних властивостей крові у хворих на цукровий діабет в порівнянні з швидкою обтурацією магістральних судин. Середній рівень TcPO2 в ДГ на початку лікування становив 23,44±2,25 мм рт ст., і був в межах 21-26 мм рт ст.. Після 10 днів лікування середній рівень TcPO2 виріс до 28,16±4,69 мм рт ст., що достовірно краще початкового (p<0,01). На 20 день лікування ситуація стала ще оптимістичніше, середній TcPO2 був 33,20±5,96 мм рт ст., що теж достовірно (p<0,01) відрізнявся від початкового та проміжного показників. Динаміка TcPO2 показана на рис..2.

В ГК середнє значення TcPO2 було 22,36±1,37 мм рт ст. та було в межах від 21 до 26 мм рт ст.. На початку лікування середні значення TcPO2 статистично не відрізнялись (p>0,05). На 20 день лікування середнє значення TcPO2 дещо виросло до 22,73±1,81 мм рт ст., проте зростання було статистично-недостовірним (p>0,05). В порівнянні з ДГ (TcPO2 – 33,25±5,96), різниця була статистично – достовірна (p<0,01).

Досить цікавим є порівняння площ виразкового дефекту у хворих. В ДГ середня площа виразки становила 2,70±1,13 кв см, значення показника від 1,03 до 5,86 кв см. Величини співставимі (p>0,05) з ГК, де середнє значення булло 2,91±0,77 кв см, а площі в межах 2,14 – 4,89 кв см. На тлі проведеного лікування Урокіназою, через 10 днів середня площа виразки становила 2,26±1,02 кв см. Проте динаміка була статистично-незначимою (p>0,05). При подальшому лікуванні хворих, на 20 день спостерігалась більш швидка динаміка загоєння: середня площа становила 1,41±0,94 кв см, що статистично краще в порівнянні з початком лікування (p?0,01). В ГК, після проведених двох ампутацій (одна – двох пальців, інша – на рівні стопи), залишилось 9 хворих в групі

контролю. Через те, що з дослідження «випали» два пацієнти з найбільшими виразками, середня площа виразок на 20 день в ГК була 1,92±0,69 кв см. Тому, хоч і є певна математична цінність в порівнянні середніх площ виразок в ДГ та ГК, їх оцінювати некоректно.

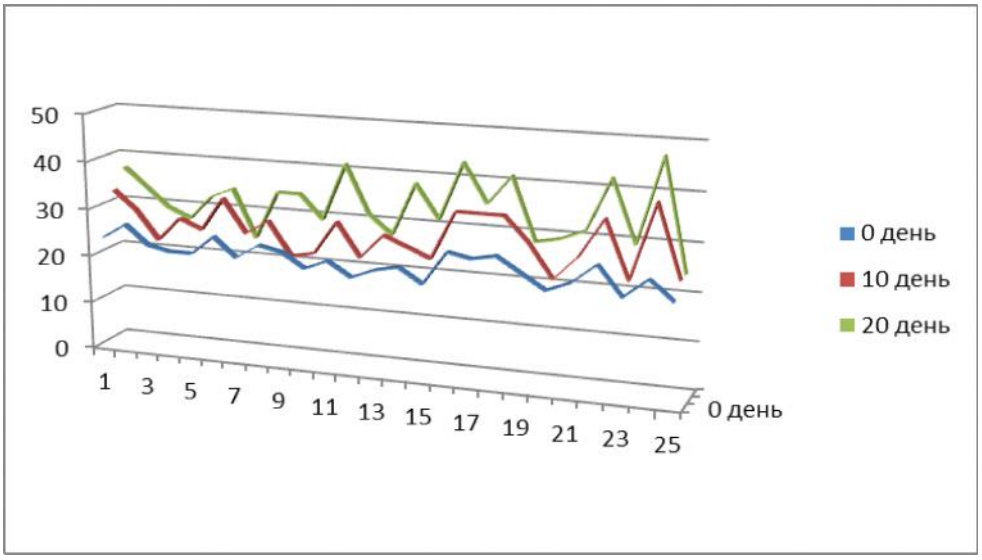

Рис. 2. Динаміка TcPO2 у хворих під час лікування Урокіназою.

Найбільша виразка в ДГ була на куксі після попередньо-проведеної ампутації на рівні гомілки. Загоєння не було протягом 4 місяців, при явищах застиглої рани, тобто без виражених гнійно-некротичних процесів, при помірному рівні фібриногену (2.89 г/л) та TcPO2 27 мм рт ст.. Через 10 днів після початку лікування фібриноген незначно зменшився до рівня 2,24 г/л, TcPO2 піднялось до 29 мм рт ст., при помірному загоєнні (після ретельної некректомії та обробки рани, площа виразкового дефекту становила 4,27 кв см. На 20 день ми спостерігали активне загоєння – рана зменшилась майже вдвічі (до 3,14 кв см), при зростанні TcPO2 до 33 мм рт ст. та значному зменшенні фібриногену – до 1,61 мм рт ст.. В подальшому виразка загоїлась, рецидивів протягом 2 останніх років не було, попри те, що хворий залишається активним курцем.

Що стосується подальшої долі хворих, то можна повідомити, що 7 пацієнтів отримали повторний курс Урокінази через 4-6 місяців, з інших 18 – 13 виразок загоїлось протягом 3-6 тижнів, виконано 1 ампутація на рівні стопи, 1 – видалення 1 пальця стопи, 1 – ампутація на рівні гомілки. В контрольній групі, протягом перших 20 днів, як вже вказували, було проведено 1 ампутацію на рівні стопи та 1 ампутацію двох пальців стопи. Двом хворим проведено ампутацію на рівні гомілки (через 2 та 7 місяців після виписки із стаціонару). У п'яти хворих спостерігалось загоєння в термін від 3 тижнів до 2 місяців. У двох хворих – хронічна виразка без активного гнійно-некротичного процесу.

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

Залишається актуальною необхідність дослідження ефективності повторного курсу лікуванням препарату. Також, на нашу думку, важливо розробити схему тривалої терапії, яка б потенціювала та подовжувала лікувальний ефект Урокінази.

ВИСНОВКИ

1. У випадках коли показники TcPO2 знаходяться на верхній межі критичної ішемії за синдрому діабетичної стопи, застосування урокінази в дозі 0,5-1 млн. МОд достовірно зменшує рівень сироваткового фібриногену, що, у свою чергу, призводить до поліпшення кровопостачання тканин нижніх кінцівок. Це позитивно впливає на процес загоєння рани, прискорюючи його, з іншого боку — покращується транспорт лікарських препаратів до некротичного осередку.
2. Дослідження показало повну безпеку препарату — впродовж лікування та після нього не спостерігалося жодного геморагічного ускладнення.
3. Фібринолітична терапія урокіназою є ефективним методом лікування ішемічної та змішаної форм синдрому діабетичної стопи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Saint Vincent Declaration: A meeting organized by WHO and IDF in Europe // Saint Vicent (Italy), 10-12 October 1989.
2. Практичні рекомендації з лікування та профілактики синдрому діабетичної стопи — підготовлено Міжнародною робочою групою з проблеми діабетичної стопи. — Київ. — 2004. — С. 16.
3. Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи — Київ. — 2004. — С.96.
4. Consensus Development Conference on Diabetic

Foot Wound Care — American Diabetes Association // Diabetes Care — 1999. — vol. 22, № 8 P. 1354-1360.

5. Ефимов А., Болгарская С. Синдром диабетической стопы. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Ліки України — 2005. — №5. — С. 45-52.

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. — v. 15. — P. 771-779.

7. Meyerovitz M.F., Goldhaber S.Z., Reagan K., et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus Urokinase in peripheral arterial and graft occlusion: a Randomized Trial // Radiology. — 1990. — v.175. — P. 75-78.

8. Goodman G.R., Tersigni S., Ke Li, Lawrence P.F. Trombolytic therapy in an isolated limb // Annals of Vascular Surgery. — 1993. — v. 7. — P. 512-520.

9. Bohme H. Die konservative therapie der chronischen peripheren arteriellen verschlusskrankheit // Chirurgische Gastroenterologie. — 1992. — vol. 8 (supl 1). — P. 76-80.

10. Ouriel K., Welch E.L., Shortell C.K., et al. Comparison of streptokinase, urokinase, and recombinant tissue plasmogen activator in an in vitro model of venous thrombolysis // Journal of Vascular Surgery. — 1995. — v. 22. — P. 593-597.

11. Компендиум 2003 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2003. - 1388 с.

12. Weck M., Laage C., Schab T., Molle A. Low-dose-Urokinase-Therapie bei akuten angioneuropathischen diabetischen Fusssyndrom (DFS) // Diabetes und stoffwechsel. — 2001. — v. 10. — P. 3-11.

13. Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses / M.Weck. — Kreischa, 2002. — 67 p.