

© М. Б. ГОРОБЕЙКО

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

Антикоагулянтна терапія беміпарином у комплексному лікуванні хворих на діабетичну периферичну невропатію з прихованою ішемією тканин нижніх кінцівок

M. B. HOROBAYKO

Ukrainian Scientific - Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MPH of Ukraine

ANTICOAGULATION WITH BEMIPARIN IN TREATMENT SCHEDULE OF PATIENTS WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY AND UNDERLYING ISCHEMIA OF LOWER LIMBS

Відомо, що діабетична периферична невропатія (ДПН) разом з мікроангіопатією підвищують ризик розвитку синдрому діабетичної стопи навіть при збереженій прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок. У роботі вивчали ефективність антикоагулянтної терапії низькомолекулярним гепарином другого покоління – беміпарином у комплексному лікуванні хворих із ДПН та прихованою ішемією стоп. В дослідження включено 48 хворих на ЦД 2 типу з інструментально підтвердженою ДПН без порушень прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок. З них 34 склали основну групу (ОГ), 14 – контрольну групу (КГ). Учасники ОГ перебували на стаціонарному лікуванні й отримували додатково до цукрознижувальної терапії ін'єкції беміпарину в дозі 2500 МО/добу протягом 18–24 днів. Пацієнти КГ з компенсованим ЦД, що перебували на амбулаторному лікуванні, отримували тільки цукрознижувальну терапію. Всім хворим тричі проводили черезшкірне визначення парціального тиску кисню на тильній поверхні стопи (PtcO₂): до лікування, наприкінці курсу введення беміпарину (18-й день) та наприкінці 5-го тижня лікування. За результатами дослідження, середні значення PtcO₂ в КГ до початку лікування становило (34,64±3,38) мм рт. ст., через 18 днів (34,29±4,25) мм рт. ст., а наприкінці 5-го тижня лікування (34,3±3,74) мм рт. ст. В ОГ цей показник склав у середньому (31,32±4,56); (39,88±5,89) та (37,45±4,51) мм рт. ст. відповідно. Відмічали статистично достовірну позитивну динаміку приросту PtcO₂ у пацієнтів ОГ на 18-й день та на 5-й тиждень відносно початкового рівня (p<0,01). Відмінності у прирості PtcO₂ на користь ОГ порівняно з КГ наприкінці курсу терапії беміпарином також були статистично значимими (p<0,01), хоча через 5–6 тижнів різниця між групами втратила достовірність (p=0,058). Отже, за результатами дослідження, застосування беміпарину достовірно покращує трофіку тканин нижніх кінцівок у хворих на ДПН, що, в свою чергу, сприяє загасненню діабетичних виразок.

It is well recognized that diabetic peripheral neuropathy (DPN) as well as microangiopathy increases risk of diabetic foot syndrome development even in cases of appropriate blood flow by trunk arterial vessels of lower extremities. We aimed to evaluate the effectiveness of anticoagulation with second generation low molecular weight heparin – bempiparin, in complex treatment of patients with DPN and the hidden microvascular pedal ischemia. The study involved 48 patients with proven DPN in absence of large arterial occlusions of legs. 34 of them were included to study group (SG) and 14 – in control group (CG). SG inpatients were treated by bempiparin injections (2500 IU/day for 18-24 days) additional to usual glycemic control. CG patients with compensated diabetes outpatiently received only hypoglycemic therapy. All patients underwent transcutaneous oxygen pressure (PtcO₂) measurement on the rear foot surface before treatment, after completion of bempiparin injections (18-th day) and 5 weeks thereafter. Average PtcO₂ values in the CG were 34.64±3.38 mm Hg before treatment; 34.29±4.25 mm Hg at the end of bempiparin course and 34.31±3.74 mm Hg at week 5. Average values in the SG were 31.32±4.56; 39.88±5.89 and 37.45±4.51 mm Hg respectively. The statistically significant PtcO₂ growth in SG patients on day 18 and week 5 was observed in respect to the start value (p<0.01). Also the statistically significant difference was determined between PtcO₂ levels in DG and CG immediately after bempiparin course (p<0.01), although after 5-6 weeks the difference was no more significant (p = 0.058). It was thus established that the use of bempiparin significantly improves the oxygen supply to the lower limbs in patients suffering from DPN, which in turn improves the healing process.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Діабетична невропатія вважається найбільш розповсюдженим хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД) обох

типів. За даними зарубіжних авторів, вона виявляється у 7,5–10 % хворих вже під час первинної діагностики ЦД 2 типу, а серед хворих із 10-річним стажем захворювання ті чи інші ознаки ураження

нервової системи можна виявити у кожного другого, найчастіше у формі сенсорно-моторної периферичної поліневропатії нижніх кінцівок. Від больової форми поліневропатії, яка змушує звертатися по медичну допомогу, 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 може бути втричі більше, якщо враховувати, що не всі хворі 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 в патогенезі ДПН, обов'язковим напрямком у лікуванні хворих є адекватна цукрознижувальна терапія із досягненням цільового рівня глікованого гемоглобіну. 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) факторами у складному патогенезі пізніх ускладнень ЦД.

Невропатія разом з ангіопатією 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, але 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, в 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 невропа-

тично-ішемічну форму СДС, при якій провідну роль відіграють невропатія та приховані порушення мікроциркуляції, на відміну від ішемічної форми СДС, яка зумовлена здебільшого симптомною ішемією внаслідок порушення прохідності магістральних артерій нижніх кінцівок [8].

Приховану ішемію можна встановити тільки шляхом вимірювання черезшкірного парціального тиску кисню в тканинах стопи – $PtcO_2$ [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 $PtcO_2$ до 22 мм рт. ст. шанси загоїти виразку зростають до 55 % [10].

Наразі у більшості схем лікування СДС, у тому числі при невропатичних формах, використовується антикоагулянтна терапія гепаринами, яка сприяє покращенню місцевої мікроциркуляції та оксигенації тканин через інгібіцію продукції тромбіну, а також завдяки фібринолітичній активності. Поруч з основною, антитромботичною дією, гепарин демонструє ряд позитивних ефектів *in vitro*: промоцію синтезу гепаринсульфату 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 на СДС [15].

Беміпарин є представником другого покоління низькомолекулярних гепаринів [16]. У потрійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні іспанських авторів терапія беміпарином (3500 МО на день у перші 10 днів, потім 2500 МО на день до 3 місяців) достовірно збільшувала відсоток хворих, у яких розміри неускладнених виразок стопи зменшилися більш ніж на 50 % [17]. Проте критерії оцінки ефективності лікування були недостатньо обґрунтованими. Дослідження виконували у хворих із хронічними виразками, а ефект лікування оцінювали за зміною площі виразок. Натомість у хворих на СДС необхідно враховувати інші фактори, в тому числі наявність інфікування, вираження невропатії, глибини ушкодження тощо. Саме тому є потреба у подальших дослідженнях ефективності беміпарину у хворих на ДПН та СДС, зокрема при тканинній ішемії,

яка зумовлена мікроангіопатією та периферичною невротією, за відсутності патології судин великого та середнього калібру.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 48 хворих на ЦД 2 типу. До основної групи (ОГ) увійшли 34 пацієнта 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. Окрім 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 днів.

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

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

Наявність діабетичної периферичної невротії підтверджували шляхом вимірювання вібраційної чутливості нижніх кінцівок за допомогою С 128 Гц камертона, дискримінаційної чутливості за допомогою тактильного циркулярного дискримінатора, температурної чутливості за допомогою “Тіптерма”, больової чутливості за допомогою набору “Нейропен”, тактильної чутливості за допомогою монофіламентів, а також висоти рефлексів з ахіллового сухожилка за допомогою неврологічного молоточка та рефлексометрії. Критерієм діагнозу периферичної невротії вважали зниження двох або більше видів чутливості. Виключалися інші можливі причини невротії: метаболічні порушення, крім цукрового діабету, екзогенні інтоксикації, інші неврологічні, інфекційні, алергічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини.

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

Парціальний тиск кисню ($PtcO_2$) на тилі правої стопи вимірювали за допомогою газоаналізатора ком-

панії “Радіометер” із візуалізуючою приставкою для обробки даних. Вимірювання проводилось в перший, 18-й день та наприкінці 5-го тижня лікування.

Результати досліджень та їх обговорення. Попри відсутність клінічних та інструментальних ознак непрохідності магістральних судин нижніх кінцівок у пацієнтів обох груп до початку лікування середній рівень $PtcO_2$ перебував у межах “некритичної ішемії” [18]. У хворих КГ початковий рівень $PtcO_2$ становив від 27 до 48 мм рт. ст., у середньому $(34,64 \pm 3,38)$ мм рт. ст. В ОГ межі цього показника були від 24 до 39 мм рт. ст., середнє значення – $(31,32 \pm 4,56)$ мм рт. ст. Кращі 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 глікованого гемоглобіну: в КГ він становив $(7,23 \pm 0,89)$ %, а в ОГ – $(8,27 \pm 1,39)$.

Після 18 днів лікування хворих ОГ у стаціонарі, де їм проводили стандартну медикаментозну корекцію рівня цукру в крові та щоденно вводили мінімально ефективну дозу беміпарину – 2500 МО, спостерігали достовірне зростання $PtcO_2$ від 22 до 57 мм рт.ст., середній показник становив $(39,88 \pm 5,89)$ мм рт. ст. Натомість у КГ межі цього показника залишалися практично сталими: 27–46 мм рт. ст., середнє значення – $(34,29 \pm 4,25)$ мм рт. ст. Різниця між ОГ та КГ на 18-й день лікування була статистично достовірною ($p=0,017$).

У ході дослідження довелося виключити з ОГ трьох пацієнтів. У однієї хворої стан на тлі лікування не поліпшувався, а показник $PtcO_2$ 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 $PtcO_2$. 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 $PtcO_2$ становили 30–50 мм рт.ст., середнє значення – $(37,45 \pm 4,51)$ мм рт. ст. Порівняно з КГ, де рівні $PtcO_2$ залишалися в межах 28–49 мм рт. ст. при середньому значенні $(34,31 \pm 3,74)$ мм рт. ст., відмінності не досягли статистичної значимості ($p=0,058$). Але порівняно з початковим рівнем $PtcO_2$ після лікування із застосуванням беміпарину оксигенація тканин стоп у хворих ОГ покращилася статистично достовірно ($p=0,008$).

Таким чином, за результатами дослідження відмічається достовірне зростання рівня $PtcO_2$ у хворих ОГ після 18 днів введення 2500 МО беміпарину порівняно як з початковим рівнем, так і з КГ. Достовірна 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 $PtcO_2$.

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

Висновки. 1. Антикоагулянтна терапія НМГ другого покоління беміпарином курсом 14–18 днів асоціюється з достовірним покращенням кровопостачання тканин нижніх кінцівок у хворих з діабетичною периферичною невропатією без ознак оклюзії магістральних судин. Лікувальний ефект зберігається як мінімум 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. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes / M. Davies, S. Brophy, R. Williams, A. Taylor // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1518–1522.
2. The global burden of diabetic foot disease / A. J. Boulton, L. Vileikyte, G. Ragnarson-Tennvall, J. Apelqvist // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1719–1724.
3. G. E. Reiber, E. J. Boyko, D. G. Smith Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: National Diabetes Data Group (U.S.). *Diabetes in America*. 2d 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. The role of endothelial function on the foot Microcirculation and wound healing in patients with diabetes / H. T. Pham, P. A. Economides, A. Veves // *Clin. Pediatr. Med. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – P. 85–93.
5. Platelet dysfunction in type 2 diabetes / A. I. Vinik, T. Erbas, T. S. Park [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1476–1485.
6. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects / A. Ceriello // *Diabetologia*. – 1993. – Vol. 36. – P. 1119–1125.
7. Peripheral artery diseases in type 2 diabetes: The role of fibrinolysis / A. Lapolla, F. Piarulli, G. Sartore [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 89. – P. 91–96.
8. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study / M. A. Gershater, M. Londahl, P. Nyberg [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, № 3. – P. 398–407.
9. Парціальний тиск кисню у шкірі стоп хворих на цукровий діабет, ускладнений периферичною нейропатією та мікроангіопатією / С. В. Таран, Г. В. Бабіна, М. Б. Горобейко [та ін.] // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2007. – № 1(18). – С. 49–50.
10. Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи – К., 2004. – С. 96.
11. Heparin stimulates the synthesis and modifies the sulfation pattern of heparan sulfate proteoglycan from endothelial cells / H. B. Nader, V. Buonassisi, P. Colburn, C. P. Dietrich // *J. Cell. Physiol.* – 1989. – Vol. 140. – P. 305–310.
12. Fibroblasts derived from human chronic diabetic wounds have a decreased proliferation rate, which is recovered by the addition of heparin / K. Hehenberger, G. Kratz, A. Hansson, K. Brismar // *J. Dermatol. Sci.* 1998. – Vol. 162. – P. 144–151.
13. Morphological changes in the sciatic nerve of diabetic rats treated with low molecular weight heparin OP 2123/parnaparin / M. Artico, R. Massa, D. Cavalotti [et al.] // *Anat. Histol. Embryol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 193–197.
14. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease / M. Kalani, J. Apelqvist, M. Blomback [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 2575–2580.
15. Diabetic foot ulcers and treatment with low molecular weight heparin / M. Rullan, L. Cerda, G. Frontera, J. Llobera // *Med. Clin. (Barc)*. – 2002. – Vol. 118. – P. 757.
16. Planes A. Review of bempiparinsodium—a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism / A. Planes // *Expert Opin Pharmacother.* – 2003. – Vol. 4. – P. 1551–1561.
17. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bempiparin: A randomised, triple-blind, placebo controlled, clinical trial / M. Rullan, L. Cerda, G. Frontera [et al.] // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25 (9). – P. 1090–1095.
18. Горобейко М. Б. Класифікація діабетичної стопи, затверджена міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF та ВООЗ / М. Б. Горобейко, О. Я. Гирявенко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2004. – № 1(6). – С. 83–86.

Отримано 12.02.14