

Горобейко М.Б.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, Київ

КОМБІНОВАНА ФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ ЗА КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Мета – порівняти ефективність застосування урокінази та комбінації урокінази з низькомолекулярним гепарином (Цибор 2500 мг) для лікування критичної ішемії за синдрому діабетичної стопи. **Матеріал та методи.** До першої групи дослідження (ДГ 1) залучено 39 хворих, які, крім стандартного лікування, отримували 1,00–0,05 млн МО/добу урокінази протягом 20–26 днів, до другої групи (ДГ 2) – 19 хворих, які отримували лікування, аналогічне такому у ДГ 1, але на тлі прийому Цибору. Групу контролю (КГ, 11 хворих) набрано ретроспективно. Оцінювали динаміку вмісту фібриногену, парціального тиску кисню в тканинах нижніх кінцівок (ТсР_О₂) і загоювання виразок (оцінку проводили на початку лікування, через 10 та 20 днів). **Результати.** Динаміка рівня фібриногену у дослідних групах була статистично кращою, ніж у КГ ($p < 0,01$): він зменшився через 20 днів в ДГ 1 та ДГ 2 з $(4,55 \pm 1,64)$ та $(4,82 \pm 1,10)$ г/л на початку лікування до $(2,43 \pm 1,03)$ та $(2,57 \pm 0,82)$ г/л відповідно, а в КГ – з $(4,70 \pm 1,18)$ до $(3,93 \pm 1,01)$ г/л. Не виявлено суттєвої різниці в динаміці рівня фібриногену між ДГ 1 та ДГ 2 через 10 та 20 днів – $(2,96 \pm 1,31)$ та $(1,94 \pm 0,31)$ г/л відповідно. Так само достовірно ($p < 0,01$) поліпшився ТсР_О₂ у ДГ 1 та ДГ 2 (з $(10,36 \pm 3,02)$ та $(9,21 \pm 3,05)$ мм рт. ст. на початку лікування до $(19,26 \pm 6,54)$ і $(23,65 \pm 3,12)$ мм рт. ст. у кінці лікування) порівняно з КГ ($(13,50 \pm 2,66)$ та $(14,80 \pm 2,71)$ мм рт. ст.). Однак на тлі застосування Цибору ТсР_О₂ був статистично кращим через 10 та 20 днів. У стаціонарних умовах, після стабілізації стану пацієнтів в 1ДГ виконано 13 (33,33%) ампутацій, з них 3 – на рівні стегна, 3 – на рівні гомілки, 7 – на рівні стопи. У ДГ 2 виконано ампутації 6 (31,58%) хворим, з них 1 – на рівні нижньої третини стегна, 1 – на рівні гомілки, 4 – на рівні стопи. У КГ 7 (64%) хворим проведено ампутації, з них 2 – на рівні стегна, 2 – на рівні гомілки, 3 – на рівні стопи. **Висновки.** Доведено ефективність поєднання урокінази з низькомолекулярними гепаринами щодо загоєння виразкових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи внаслідок зменшення рівня фібриногену та поліпшення кровопостачання в нижні кінцівки.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, критична ішемія, Цибор, урокіназа.

Передумовою ефективного загоєння виразок за ішемічної чи нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи (СДС) є поліпшення кровопостачання у нижній кінцівці [1–3]. Особливо це важливо у разі критичної ішемії, яка асоціюється з ризиком втрати кінцівки і є загрозою для життя пацієнта. Відновлення кровопостачання досягають або хірургічним шляхом (відкрите оперативне втручання з накладанням периферійних анастомозів, використання рентген-ендоваскулярної методики – стентування та /або балонування), або медикаментозною реваскуляризацією. Якщо хірургічне втручання виконати технічно неможливо, то необхідно застосувати медичні препарати, які поліпшують кровопостачання тканин нижніх

кінцівок. У міжнародних протоколах Діагностики та лікування діабетичної стопи [4] урокіназу розглядають як один з базових препаратів для лікування. За даними М. Века [5], у хворих на цукровий діабет лікування урокіназою дає кращі результати, ніж у інших категорій пацієнтів, через гальмування фібринолізу високим рівнем інсуліну. Урокіназа впливає на цей процес через інгібітор фібринолізу. На цій підставі урокіназу включено до протоколів, де чітко описано критерії та дози призначення препарату (доза залежить від рівня фібриногену), процедуру контролю якості лікування та заходи для запобігання ускладненням. Препарат спочатку призначали разом з гепарином або з низькомолекулярним гепарином (НМГ) [4, 6],

проте у пізніших дослідженнях ефективності препарату згадки про одночасне застосування НМГ відсутні [7–9], хоч це зазначено в протоколі.

Мета роботи – порівняти ефективність комбінованого застосування урокінази з НМГ (беміпарин) порівняно як з монотерапією урокіназою, так і з групою контролю.

Завдання дослідження – оцінити ефективність терапії урокіназою в низьких дозах при нейро-ішемічній та ішемічній формах СДС у хворих без критичної ішемії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 68 хворих на цукровий діабет, з них 59 – з 2 типом (46 отримували інсулін), решта – з 1 типом, із СДС (ішемічна або змішана форма). У всіх пацієнтів мав місце 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 ($TcPO_2$) становив від 6 до 20 мм рт. ст.).

Пацієнтів було розподілено на групи. У першу дослідну групу (ДГ 1) увійшли 25 пацієнтів, які отримували урокіназу, у другу дослідну групу (ДГ 2) – 19 хворих, які крім терапії, аналогічній такій у ДГ 1, отримували 2500 МО НМГ (беміпарин (Цибор)), у групу контролю (КГ) – 10 хворих на цукровий діабет із СДС з критичною ішемією, проліковані з цього приводу в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії без призначення урокінази.

Крізьшкірне дослідження $TcPO_2$ ми розглядали як базове. $TcPO_2$ є інтегральним показником стану судинної системи – характеризує прохідність як магістральних, так і дрібних судин. Дослідження виконували до початку лікування та кожні 5–8 днів на 3-канальній модифікації апарата TSM-400 ("Радіометер", Данія).

Нами розроблено такий алгоритм дослідження. Спочатку збирають анамнез та проводять інструментальні дослідження. В

анамнезі необхідно зазначити наявність гострого порушення мозкового кровообігу (дата, тип, наслідки), гострої коронарної недостатності (дата, тип, наслідки), артеріопункції, схеми антикоагулянтної терапії, наявність кровотечі (дата, тип, наслідки), проведення хірургічної або медикаментозної реваскуляризації.

Загальноклінічні лабораторні дослідження обов'язково включали: розгорнутий загальний аналіз крові (до лікування, на 10-й і 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 (до лікування, на 10-й і 20-й день дослідження), біохімічне дослідження крові (до лікування і на 20-й день дослідження); визначення рівня кальцію і калію (до лікування, на 10-й і 20-й день дослідження), групи крові та резус-фактора, коагулограму (до лікування, на 10-й і 20-й день дослідження).

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

Цибор (беміпарин) призначали хворим ДГ 2 щоденно підшкірно в мінімально ефективній дозі 2500 МО незалежно від маси тіла пацієнта та режиму його рухливості. Тривалість призначення – від 18 до 26 днів (протягом усього перебування в стаціонарі).

Мета лікування – поліпшення реологічних показників і кровопостачання тканин нижніх кінцівок, що сприяє загоєнню виразок та поліпшенню ефективності інших видів лікування (антибіотикотерапія, місцеве лікування тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ми проаналізували динаміку раньового процесу і рівня фібриногену в сироватці крові та $TcPO_2$.

До початку лікування вміст фібриногену у сироватці крові пацієнтів ДГ 1 становив 2,81–9,35 г/л, у середньому (4,55±1,64) г/л, через 10 днів лікування – (3,62±1,34) г/л, а на 20-й день – (2,43±1,03) г/л (рис. 1). Статистично різниця була достовірною як через 10, так і через 20 днів ($p < 0,01$).

У ДГ 1 було 8 випадків, коли зменшення вмісту фібриногену на 4–7-й день лікування не відбулося або було незначним. У 3 хворих спостерігали зростання цього показника. При ретельній ревізії рани у цих хворих виявлено глибокі вогнища гнійного процесу. Після їх якісного дренивання вміст фібриногену різко знизився. Оскільки фібриноген є білком гострої фази запалення, то відсутність ефекту лікування могла бути пов'язана з невиявленими вогнищами запалення.

У ДГ 2 на початку лікування рівень фібриногену становив від 2,71 до 6,71 г/л, у середньому – (4,82±1,10) г/л. Середнє значення статистично не відрізнялося від такого у ДГ 1 та КГ ((4,70±1,18) г/л, $p < 0,05$). Через 10 днів

рівень фібриногену зменшився у середньому до (3,49±0,93) г/л, що достовірно краще ($p < 0,01$) порівняно з початком лікування, проте таку динаміку можна порівняти з результатами у ДГ 1 ($p < 0,05$). Показники в обох дослідних групах статистично не відрізнялися від показника в КГ – (4,24±1,16) г/л ($p < 0,05$). На 20-й день різниця у зменшенні рівня фібриногену в ДГ 2, ДГ 1 та КГ була статистично достовірною – (2,57±0,82), (2,43±1,03) і (3,93±1,01) г/л відповідно ($p < 0,01$). Різниця між ДГ 1 та ДГ 2 не була достовірною ($p > 0,05$). Зменшення вмісту фібриногену у хворих з КГ могло бути пов'язане як з регулюванням рівня цукру в крові, так і зі зменшенням та ліквідацією гострої фази запального процесу. Проте зменшення рівня фібриногену з (4,70±1,18) до (3,93±1,01) г/л не було статистично достовірним ($p > 0,05$).

Усі пацієнти ДГ 1 і ДГ 2 на початку лікування мали критичну ішемію в нижніх кінцівках (у 31 хворого $TcPO_2$ становив 6–9 мм рт. ст., у 27 – 10–19 мм рт. ст.): відсутність пульсації судин на стопі, зміна кольору шкіри, зменшення температури кінцівки, у деяких випадках – виражений больовий синдром. Проте з огляду на діабетичну нейропатію ці ознаки не були специфічними для ангіопатії. Середній рівень

Рівень фібриногену (г/л)

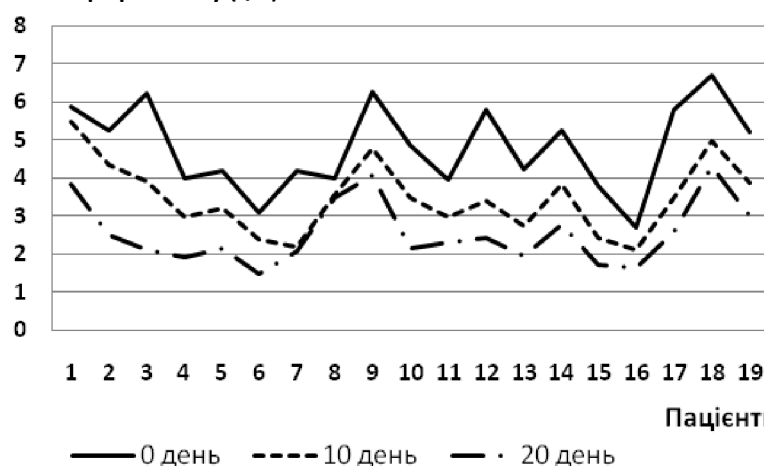


Рис 1. Динаміка рівня фібриногену.

$TcPO_2$ до початку лікування становив в ДГ 1 – (10,36±3,02) мм рт. ст., у ДГ 2 – (9,21±3,05) мм рт. ст., у КГ – (13,50±2,66) мм рт. ст. Відповідно до логарифмічної схеми ймовірності загоєння рани [3], вона становила 21%. На початку лікування у хворих з контрольної групи рівень $TcPO_2$ був достовірно кращим ($p < 0,01$), ніж у дослідних групах. Проте через 10 днів показники у ДГ 1 та ДГ 2 не відрізнялись статистично ($p > 0,05$) від показника у КГ і становили відповідно (13,38±3,37), (15,32±3,41) та (14,60±2,35) мм рт. ст. В обох дослідних групах зростання $TcPO_2$ на

тілі стопи було статистично значущим ($p < 0,01$) порівняно з початком лікування. На 10-й день лікування між дослідними групами виявлено статистично достовірну різницю ($p < 0,05$), тобто включення Цибору в схему лікування статистично поліпшує результати лікування. На 20-й день дослідження рівень $TcPO_2$ статистично достовірно зростав у ДГ 1 та ДГ 2 (до $19,26 \pm 6,26$) та $(23,65 \pm 3,12)$ мм рт. ст. відповідно, $p < 0,01$) порівняно з показниками на початку лікування та на 10-й день. Імовірність загоєння збільшилася відповідно до 62 та 69%. У КГ спостерігали незначне зростання $TcPO_2$ (до $14,82 \pm 2,71$) мм рт. ст.), але воно не було статистично значущим порівняно з показниками на початку лікування та на 10-й день ($p > 0,05$). На 20-й день лікування зберігалась достовірна різниця у рівні $TcPO_2$ між дослідними групами (рис. 2).

Усім хворим до лікування загрожувала ампутація. В усіх хворих були виразкові дефекти площею від 1,56 до 12,22 cm^2 (рани площею 9,65 та 12,22 cm^2 були наслідками кукс, які не загоїлися після проведеної ампутації (за 79 та 58 днів на рівні стопи і гомілки відповідно). Середня площа виразки в ДГ 1 становила $(4,32 \pm 2,26)$ cm^2 , у ДГ 2 – $(3,96 \pm 3,07)$ cm^2 , у КГ – $(3,46 \pm 1,26)$ cm^2 (різниця недостовірна ($p > 0,05$)). На 10-й день лікування у ДГ 1 середня площа виразок становила $(3,92 \pm 2,25)$ cm^2 , у ДГ 2 – $(3,71 \pm 2,71)$ cm^2 , у КГ – $(3,61 \pm 1,63)$ cm^2 . Як в обох дослідних групах, так і в КГ у багатьох хворих площа виразок збільшилася після хірургічної обробки рани, коли були відкриті "кишені", остаточно видалено всі некротичні тканини. Тому й різниця між показниками до лікування та на 10-й день в усіх групах була недостовірною ($p > 0,05$). У період з 11-го до 20-го дня картина стану хворих була чіткою.

З огляду на ризик генералізації процесу та розповсюджений гнійно-

некротичний процес у ДГ 1 було виконано 13 (33,33%) ампутацій, з них 3 – на рівні стегна (2 – з приводу кукс, які не загоїлися після попередніх ампутацій), 3 – на рівні гомілки, 7 на рівні стопи (5 видалень пальців стопи та 2 малі ампутації на стопі зі збереженням біомеханіки). Всі ампутації проведено на рівні, де $TcPO_2$ був вище за 20 мм рт. ст. Рани загоїлися первинним натягом. У ДГ 2 виконано ампутації 6 (31,58%) хворим, з них 1 -на рівні нижньої третини стегна, 1 – на рівні гомілки, 4 – на рівні стопи (з них 2 ампутації пальців). У КГ проведено ампутації 7 (64%) пацієнтам, з них 2 – на рівні стегна, 2 – на рівні гомілки (через 2 міс одному хворому виконано повторну ампутацію на рівні стегна), 3 – на рівні стопи. В 3 хворих спостерігали так звану застиглу виразку, коли відсутній активний гнійно-некротичний процес, проте виразка не загоюється. Проведення аналізу швидкості загоєння на 20-й день неможливе через малу кількість пацієнтів, які залишилися в ДГ 2 та КГ.

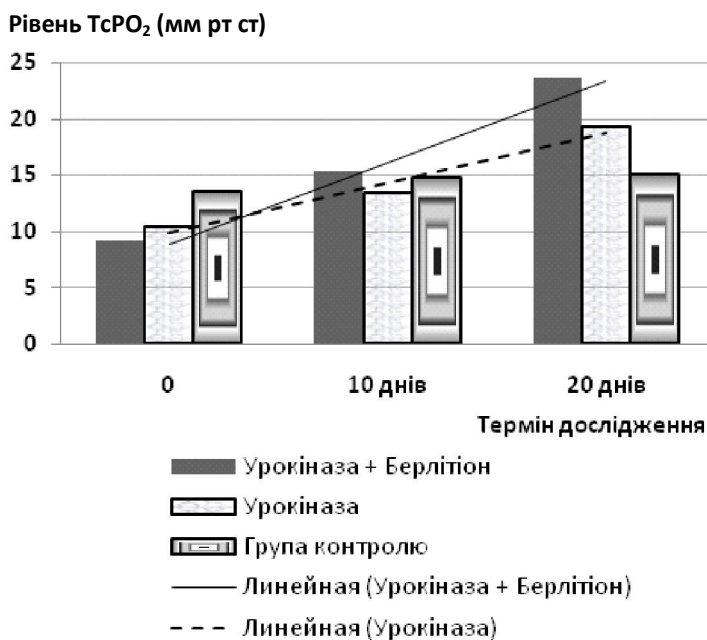


Рис 2. Динаміка рівня $TcPO_2$

Повне загоєння ран відбулось у 13 пацієнтів ДГ 1 та у 7 – ДГ 2. У решти осіб спостерігали позитивну динаміку загоєння рани (зменшення площі виразки та її глибини в останній тиждень введення урокінази та впродовж 12–18 днів після його припинення).

У жодного з хворих не виявлено геморагічних ускладнень, загострення хронічних хвороб, випадків індивідуальної непереносності препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Комбіноване лікування критичної ішемії хворих за СДС комбінацією беміпарину та урокінази достовірно збільшує насичення киснем тканин нижніх кінцівок порівняно з монотерапією урокінази. Статистично достовірна різниця спостерігається, починаючи з 10-го дня до кінця лікування.
2. Використання як комбінації урокінази з беміпарином, так і монотерапії урокіназою на тлі лікування цукрового діабету за протоколами МОЗ України достовірно зменшує рівень фібриногену у хворих порівняно з групою контролю. Немає достовірної різниці у динаміці фібриногену між дослідними групами.
3. Дослідження показало безпечність препаратів – упродовж лікування та після нього не спостерігали жодного випадку геморагічного ускладнення.

Горобейко М.Б.

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

КОМБИНИРОВАННАЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Цель – сравнить эффективность применения урокиназы и комбинации урокиназы с низкомолекулярным гепарином (Цибор 2500 мг) для лечения критической ишемии при синдроме диабетической стопы.

Материал и методы. В первую группу исследования (ОГ 1) вошли 39 больных, которые, кроме стандартного лечения, получали 1,00–0,05 млн МЕ/сутки урокиназы в течение 20–26 дней, во вторую группу (ОГ 2) – 19 больных, которые получали лечение, аналогичное таковому в ОГ 1, но на фоне приема Цибора. Группа контроля (КГ, 11 больных) набрана ретроспективно. Оценивали динамику содержания фибриногена, парциального давления кислорода в тканях нижних конечностей ($TcPO_2$) и заживления язв (оценку проводили в начале лечения, через 10 и 20 дней). **Результаты.** Динамика уровня фибриногена в

4. Фібринолітична терапія комбінацією беміпарину з урокіназою є ефективним методом лікування ішемічної та змішаної форми СДС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи (2004) К., с. 96.*
2. *Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care American Diabetes Association (1999) Diabetes Care; 22, 8: 1354.*
3. *White J.V., Rutherford R.B., Ryjewski C. (2007) Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia Semin. Vasc. Surg.; 20, 1: 62-67*
4. *Weck M. (2002) Diagnostik und Therapie des diabetischen Fusses. Kreischa, 67 S.*
5. *Weck M., Laage C., Schab T., Molle A. (2001) Low-dose-Urokinase-Therapie bei akuten angioneuropathischen diabetischen Fussyndrom (DFS). Diabetes und stoffwechsel; 10: 3-11.*
6. *Rullan M., Cerd? L., Frontera G. et al. (2008) Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemiparin: a randomized, triple-blind, placebo-controlled, clinical trial. Diabet. Med.; 25, 9: 1090-1095.*
7. *Затевахин И.И., Золкин В.Н., Коротков И.Н. (2012) Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы и имеющих трофические язвы низкими дозами урокиназы: Матер. 23 (XXVII) Междунар. конф. (Санкт-Петербург). Ангиология и сосудистая хирургия, т. 18, № 3 (прил.), с. 135-136.*
8. *Кательницкий И.И., Грандофилов А.М. (2012) Обоснование адекватного объема диагностических методов и хирургических пособий у больных с синдромом диабетической стопы. Ангиология и сосудистая хирургия, т. 18, № 2, с. 150-154.*
9. *Павелкин А.Г., Беляев А.Н. (2012) Оценка эффективности тромболитической терапии при осложненных формах диабетической стопы Мед. альманах, т. 23, № 4, с. 88-92.*

опытных группах была статистически лучше, чем в КГ ($p < 0,01$): он уменьшился через 20 дней в ОГ 1 и ОГ 2 с ($4,55 \pm 1,64$) и ($4,82 \pm 1,10$) г/л в начале лечения до ($2,43 \pm 1,03$) и ($2,57 \pm 0,82$) г/л соответственно, а в КГ – с ($4,70 \pm 1,18$) до ($3,93 \pm 1,01$) г/л. Не выявлено существенной разницы в динамике уровня фибриногена между ОГ 1 и ОГ 2 через 10 и 20 дней – ($2,96 \pm 1,31$) и ($1,94 \pm 0,31$) г/л соответственно. Также достоверно ($p < 0,01$) улучшился уровень $TcPO_2$ в ОГ 1 и ОГ 2 (с ($10,36 \pm 3,02$) и ($9,21 \pm 3,05$) мм рт. ст. в начале лечения до ($19,26 \pm 6,54$) и ($23,65 \pm 3,12$) мм рт. ст. в конце лечения) по сравнению с КГ (($13,50 \pm 2,66$) и ($14,80 \pm 2,71$) мм рт. ст.). Однако на фоне применения Цибора уровень $TcPO_2$ был статистически лучше через 10 и 20 дней. В стационарных условиях, после стабилизации состояния пациентов в ОГ 1 выполнено 13 (33,33%) ампутаций, из них 3 – на уровне бедра, 3 – на уровне голени, 7 – на уровне стопы. В ОГ 2 выполнены ампутации 6 (31,58%) больным, из них 1 – на уровне нижней трети бедра, 1 – на уровне голени, 4 – на уровне стопы. В КГ 7 (64%) больным проведены ампутации, из них 2 – на уровне бедра, 2 – на уровне голени, 3 – на уровне стопы.

Выводы. Доказана эффективность сочетания урокиназы с низкомолекулярными гепаринами относительно заживления язвенных дефектов у больных с синдромом диабетической стопы в результате уменьшения уровня фибриногена и улучшения кровоснабжения в нижних конечностях.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, критическая ишемия, Цибор, урокиназа.

Gorobeyko M.B.

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery transplantation of endocrine organs and tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv

COMBINED FIBRINOLYTIC THERAPY FOR CRITICAL LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Purpose – to compare the efficacy of urokinase and urokinase combined with low molecular weight heparin (Cibor 2500 mg) for the treatment of critical limb ischemia in diabetic foot.

Material and methods. The first group of studies (IG 1) – 39 patients, received 1,0–0,05 million IU/day for 20–26 days urokinase along with treatment protocol. The second group (IG 2) – 19 patients received treatment similar to one IG but while taking Cibor. Control Group (CG, 11 patients) recruited retrospectively. It was compared the dynamics of level of fibrinogen, $TcPO_2$ and dynamics of ulcer healing (assessed by the beginning of treatment, at 10 and 20 days). **Results.** In both experimental groups dynamic of fibrinogen was statistically better than in the CG ($p < 0,01$) – its level reduced in an IG 1 and 2 from (4.55 ± 1.64) g/l and (4.82 ± 1.10) g/l to (2.43 ± 1.03) g/l and (2.57 ± 0.82) g/l after 20 days respectively. In CG level of fibrinogen decreased from (4.70 ± 1.18) g/l to (3.93 ± 1.01) g/l. There was no significant difference in the dynamic of fibrinogen between 1 and 2 IG. Just significantly ($p < 0.01$) improved level of $TcPO_2$ 1 and 2 IG (from (10.36 ± 3.02) and (9.21 ± 3.05) mm Hg on the beginning to (19.26 ± 6.54) and (23.65 ± 3.12) mm Hg . at the end of treatment) compared with the dynamics in the CG ((13.50 ± 2.66) mm Hg at beginning and (14.80 ± 2.71) mm Hg at the end of treatment) . But with the additional use Cibor $TcPO_2$ was statistically better on 10th ((15.32 ± 3.41) mm Hg vs (13.38 ± 3.36) mm Hg .). and on the twentieth day. In the hospital after stabilizing among patients of IG 1 13 (33.33%) amputations were performed, including 3 – at the level of the femur, 3 – at the level of the shin, 7 – at the level of the foot. In IG 2 6 (31.58%) patients were performed amputations , including 1- at level of the lower third of the femur, 1 – at the level of the shin, 4 – foot amputation level. In CG conducted 7 (64%), including 2 – at hip level, 2 – at the level of shin and 3 foot amputation level.

Conclusions. Thus demonstrated the efficacy of a combination of urokinase with LMWH on the healing of ulcers in patients with critical ischemia of diabetic foot syndrome by reducing fibrinogen levels and improve blood circulation in the lower limbs.

Key words: diabetic foot, critical ischemia, Cibor, urokinase.