

ГОРОБЕЙКО М.Б., ЛАПІН О.С., ТАРАН Є.В.

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

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОВТОРНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ АКТОВЕГІНУ ЗА НЕКРИТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ АНГІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

**Резюме.** У роботі вивчалася ефективність використання Актосіну при периферичній ангіопатії різного ступеня у хворих на цукровий діабет. Оцінку проводили за принципами доказової медицини, з використанням стратифікаційної класифікації синдрому PEDIS. Вивчалися рівні  $TcPO_2$  у хворих із критичною ішемією, некритичною ішемією й у контрольній групі, а також динаміка загоєння виразок на нижніх кінцівках у пацієнтів до початку лікування, через 10, 45 днів, через 3 і 6 місяців після початку, а також після повторного курсу лікування. Препарат призначався в/в краплинно 2000 мг 1 раз на день протягом 12 днів, потім у таблетках по 600 мг на добу до 45 днів. У дослідження були включені 39 пацієнтів, яким проведено 2 курси лікування, та група контролю — 11 пацієнтів. Лікування Актосіном показало свою ефективність у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи з некритичною ішемією нижніх кінцівок: вірогідно збільшився парціальний тиск кисню в тканинах нижніх кінцівок як при першому, так і при повторному курсі лікування: з  $35,70 \pm 4,31$  мм рт.ст. до  $39,77 \pm 8,22$  мм рт.ст. у групі контролю; з  $35,58 \pm 6,91$  мм рт.ст. до  $42,37 \pm 6,22$  мм рт.ст. після першого курсу лікування й з  $36,28 \pm 5,23$  мм рт.ст. до  $47,11 \pm 6,21$  мм рт.ст. після повторного курсу, що, у свою чергу, привело до більш швидкого загоєння виразок порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$  між групою контролю й групами дослідження). Повторний курс Актосіну значно збільшив кількість виразок, що загоїлися (після першого курсу було стійке загоєння в 19 (48,7 %) пацієнтів, після другого курсу ще додатково загоїлися виразки у 8 пацієнтів, а активна епітелізація спостерігалася в 6 пацієнтів, тобто ефект повторного курсу стосовно загоєння становить 84,6 %). Навіть після зменшення рівня парціального тиску кисню в тканинах у групі, у якій використовувався Актосіну, зберігався його позитивний ефект стосовно загоєння рани та зменшення кількості рецидивів.

Визначене вірогідне підвищення  $TcPO_2$  у пацієнтів, які отримували Актосіну, у групі некритичної ішемії вже з 10-ї доби від початку лікування зі збереженням статистично вірогідного ефекту до 3 міс. Доведено пролонгований ефект (до 6 міс.) для загоєння ран. Установлено ефективність Актосіну в комбінованому лікуванні пацієнтів із критичною ішемією нижньої кінцівки.

### Вступ

Лікування ускладнень цукрового діабету (ЦД), особливо периферичної ангіопатії, потребує багатократно-го призначення препаратів, що впливають на реологію крові, прохідність судин тощо. Тому вивчення ефективності повторного призначення препарату спричинене саме практичними потребами.

У розвитку діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок бере участь каскад патологічних процесів: регіонарний ангіоспазм, патологічні зміни реологічних властивостей крові, збільшення її в'язкості, гіперліпідемія, гіперфібриногенемія, патологічна агрегація тромбоцитів. Усі вони сприяють прогресуванню ішемії, розладів периферичного кровообігу та розвитку гнійно-некротичних ускладнень.

Діабетична полінейропатія є найбільш раннім і найчастішим ускладненням ЦД і разом з ангіопатією нижніх кінцівок, пошкодженням цілісності шкіри та м'яких

тканин, кісток і суглобів призводить до розвитку синдрому діабетичної стопи (СДС) — формування виразкових дефектів, кістково-суглобових уражень і гнійно-некротичних процесів. Понад 50 % хворих на ЦД мають діабетичну полінейропатію, факторами ризику розвитку якої є тривалість і тип діабету, частота і тривалість гіперглікемії, наявність проблем із мікроциркуляцією, ожиріння, малорухливий спосіб життя, надмірне вживання жирів і вуглеводів, алкогольна інтоксикація, куріння, генетична схильність [4].

Принципи комплексної терапії СДС визначаються етіологією та патогенезом. Головною умовою профілактики та успішного лікування ускладнень є компенсація гіперглікемії. Поруч із цим сучасною тенденцією є включення до комплексної терапії ЦД не лише ефективних цукрознижувальних засобів, але й препаратів, що зменшують оксидативний стрес, інсулінорезистентність і гіпоксію, поліпшують реологічні

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за класифікацією PEDIS (абсолютна кількість)

Групи	E1	E2	E3	D1	D2	D3	I1	I2	I3	S1	S2
КГ	3	6	2	2	7	2	2	7	2	3	8
1ГД	7	19	13	11	24	4	6	26	7	5	34
2ГД	8	10	5	15	5	3	12	9	2	1	22

властивості крові, мають фібринолітичну активність, забезпечують організм необхідними мікроелементами, амінокислотами, гліколіпідами [6, 8, 9, 11]. До таких засобів належить Актосегін [10]. Актосегін впливає на процеси внутрішньоклітинного метаболізму. Під дією Актосегіну поліпшуються транспорт глюкози та поглинання тканинами кисню, що призводить до активзації процесів аеробного окислення та збільшення енергетичного потенціалу клітини. У клітинах підвищується обмін фосфатів, збільшується лізосомальна активність, прискорюється синтез вуглеводів і білків, зростає надходження калію, внаслідок чого активуються калій-залежні ферменти, прискорюється розпад продуктів анаеробного гліколізу. Актосегін справляє інсуліноподібну дію, але не впливає на рецептори інсуліну у клітинах. Активується ліполіз за рахунок модуляції внутрішньої активності носіїв глюкози. Крім того, Актосегін сприяє відновленню кровопостачання у зоні ішемії, що пов'язано з прискоренням васкуляризації та розвитком колатерального кровообігу, зменшенням вторинної негативної дії кисневої недостатності на стінку судин, надто на ендотелій. За умов гіпоксії тканин цей препарат сприяє відновленню капілярної сітки за рахунок новоутворених судин [7]. Після введення Актосегіну активується місцевий фібриноліз, підвищуються лужні резерви крові, внаслідок чого зменшується її щільність. Крім того, Актосегін стимулює еритропоез, транспортну функцію еритроцитів, сприяє збільшенню тривалості їх життя.

## Матеріал і методи

До дослідження загалом було залучено 50 пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу. Базове лікування в усіх складалося з нормалізації рівня глюкози у крові — 29 хворих в усіх групах отримували інсулін відповідно до призначень ендокринологів, інші — пероральні цукрознижувальні препарати. Дослідна група (39 пацієнтів) як патогенетичну терапію повторно отримувала Актосегін (через 8–13 міс. після першого призначення), група контролю (КГ), 11 пацієнтів, — базове лікування без застосування Актосегіну. Усі пацієнти були стратифіковані відповідно до класифікації PEDIS [5], а саме за рівнем парціального тиску кисню у тканинах нижніх кінцівок. Пацієнти групи контролю не мали ознак критичної ішемії: парціальний тиск кисню у тканинах нижньої кінцівки ( $TcPO_2$ ) у них був у межах 28–39 мм рт.ст., середній показник становив  $34,2 \pm 3,7$  мм рт.ст. У першій групі дослідження (1ГД) було 39 пацієнтів, у яких вивчали

ефективність Актосегіну після первинного призначення, з ознаками ішемії, проте без її критичних показників.  $TcPO_2$  у них був у межах 27–42 мм рт.ст. ( $35,21 \pm 7,10$  мм рт.ст.), середній вік —  $53,8 \pm 7,49$  року. Середня тривалість після виявлення ЦД становила у контрольній групі  $6,89 \pm 3,44$  року, у 1ГД —  $6,45 \pm 3,57$  року; рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів контрольної групи —  $9,20 \pm 2,89$  %, 1ГД —  $9,01 \pm 2,96$  %. Парціальний тиск кисню у тканинах нижніх кінцівок визначали на 8-му, 20-ту, 45-ту добу лікування та через 10 і 20 днів після повторного введення. Друга група дослідження (2ГД) — це ті ж самі хворі, яким було призначено повторний курс Актосегіну через 8–13 міс. Проте  $TcPO_2$  у них був у межах 24–48 мм рт.ст. ( $33,33 \pm 9,30$  мм рт.ст.), рівень HbA1c у пацієнтів 2-ї контрольної групи —  $8,87 \pm 3,01$  %.

Розподіл пацієнтів на підгрупи за класифікацією PEDIS наведено в табл. 1. Розмір виразки визначали за цифровою методикою за запатентованою програмою, з використанням цифрової фотокамери. У нашому варіанті E1 — розмір виразки до 2 см, E2 — до 4 см, E3 — більшого розміру.

Звертає на себе увагу той факт, що в табл. 1 у 2ГД 23 пацієнти. Це пояснюється тим, що тільки у них був виразковий дефект, у 16 хворих — виразки загоїлись на момент повторного введення Актосегіну.

Слід зазначити, що до дослідження не включали пацієнтів з ознаками генералізації інфекційного процесу. Практично в усіх хворих спостерігалися ті або інші ознаки нейропатії. Дослідні групи були порівнянними з контрольною як за віком пацієнтів, рівнем компенсації ЦД, так і за тривалістю і стадійністю процесу.

Черезшкірне визначення парціального тиску кисню у тканинах нижньої кінцівки проводили на апараті TCM 400 виробництва датської фірми «Радіометр» за стандартними методиками.

Пацієнтам як контрольної, так і дослідних груп було призначено низькомолекулярні гепарини. 9 пацієнтів із КГ, 25 пацієнтів із ГД отримували антибіотики через наявність інфекційного процесу у виразці. Топічне (місцеве) лікування проводили усім хворим, і полягало воно в етапній некректомії, дренажуванні рани та застосуванні протимікробних засобів (немісцева антибіотикотерапія).

Хворим із ГД призначали Актосегін за схемою: внутрішньовенно краплинно 2000 мг 1 раз на день протягом 12 днів із подальшим пероральним прийманням Актосегіну 200 мг (1 таблетка) тричі на день до 45 днів.

## Результати та їх обговорення

Результати лікування оцінювали шляхом визначення динаміки парціального тиску кисню у тканинах нижніх кінцівок. Поруч із цим спостерігали динаміку загоєння виразки та лікування інфекційного процесу та визначали можливу непереносимість препарату.

Важливим є той факт, що на момент повторного введення Актовегіну у 16 пацієнтів були відсутні виразки. Проте і ця цифра потребує пояснення — після першого курсу лікування Актовегіном ми спостерігали загоєння у 19 пацієнтів (48 %), ще у 7 (18 %) спостерігалась активна епітелізація. Таким чином, практичне загоєння відмічалось у 66 % випадків. Перед початком повторного курсу у 6 з 7 хворих з активною епітелізацією на кінець першого курсу лікування не виявлено виразок. З 19 хворих, у яких після першого курсу спостерігалось загоєння, у чотирьох хворих виникли виразки на старому місці, у трьох — нові виразки, у двох випадках — на контралатеральній кінцівці. У 10 хворих із цієї когорти виразок не спостерігалось.

У групі контролю початковий рівень  $TcPO_2$  становив  $35,70 \pm 4,31$  мм рт.ст. Проте після призначення патогенетичного лікування вже через 8 днів  $TcPO_2$  зріс до  $38,53 \pm 5,32$  мм рт.ст. Через 20 днів після початку лікування середнє значення парціального тиску було  $39,77 \pm 8,22$  мм рт.ст. У цей проміжок часу практично в усіх хворих було ліквідовано гнійне запалення виразки і спостерігалось її поступове загоєння. Через 45 днів  $TcPO_2$  у хворих був  $38,36 \pm 7,43$  мм рт.ст. Через 3 місяці  $TcPO_2$  знизився до  $33,67 \pm 6,67$  мм рт.ст., в одного хворого виник новий виразковий дефект. В одного хворого зафіксоване загоєння, у двох — активна епітелізація. У двох хворих, незважаючи на суб'єктивне покращення, виразки «застигли».

У першій дослідній групі (після першого курсу лікування) показники  $TcPO_2$  змінювалися найбільш однорідно: після 8 днів лікування рівень  $TcPO_2$  зріс із  $35,58 \pm 6,91$  мм рт.ст. до  $46,77 \pm 5,58$  мм рт.ст. Середні показники через 20 і 45 днів були  $42,37 \pm 6,22$  мм рт.ст. і  $41,85 \pm 7,96$  мм рт.ст. відповідно (на 45-й день лікування було обстежено 14 пацієнтів). У всіх хворих спостерігався позитивний ефект лікування — відзначено стійку динаміку загоєння виразок із нормалізацією загального стану кінцівки: зникнення набряку, нормалізація кольору та вологості, відчуття теплоти тощо. На 45-й день у 16 хворих виразки загоїлись, в інших — активно епітелізувалися. Через 3 місяці після початку лікування середній рівень  $TcPO_2$  становив  $38,75 \pm 5,43$  мм рт.ст., що було порівнянним із показником перед початком лікування, проте повне загоєння відбулося у 19 випадках, в інших 7 — активна епітелізація. Жодних нових виразок на нижніх кінцівках у хворих не було зафіксовано. Через 6 місяців середній рівень  $TcPO_2$  становив  $34,36 \pm 7,21$  мм рт.ст. В одного хворого розвинулася повторна виразка на старому місці, в одного — поверхневий дефект на контралатеральній стопі, який мав перетворитися на виразку, але цьому запобігли.

У другій дослідній групі (після другого курсу лікування) показники  $TcPO_2$  були аналогічні за динамікою, як і при першому призначенні препарату. Тобто показники з  $36,28 \pm 5,23$  мм рт.ст. зросли після 8 днів лікування до  $47,11 \pm 6,21$  мм рт.ст. Середні показники через 20 і 45 днів становили  $44,12 \pm 5,96$  мм рт.ст. і  $39,23 \pm 8,13$  мм рт.ст. відповідно. Жодних нових виразок у хворих не виникло. Через 3 місяці після початку повторного лікування середній рівень  $TcPO_2$  становив  $36,87 \pm 8,13$  мм рт.ст. у 23 хворих із виразками, загоєння на 45-й день спостерігалось у 8 (35 %), активна епітелізація — у 6 (26 %) хворих. Тобто якщо враховувати, що стійке загоєння після першого курсу лікування спостерігалось у 19 (49 %) пацієнтів, то подальше загоєння після другого курсу та активна епітелізація складає позитивний ефект у 33 пацієнтів (84,6 %). Отримані результати свідчать про необхідність підбору схеми лікування пацієнтів із СДС відповідно до його стадії. Незважаючи на незначне, на перший погляд, зростання парціального тиску кисню у тканинах нижньої кінцівки, спостерігалися суттєве суб'єктивне поліпшення стану та позитивний ефект у вигляді помірно швидкого загоєння виразки. Зазначені дані є результатом як покращення засвоєння кисню тканинами нижніх кінцівок, так і впливу Актовегіну на нейропатію. Це проявлялося відновленням кровопостачання в зоні ішемії, що пов'язано з прискоренням васкуляризації та розвитком колатерального кровообігу, зменшенням вторинної негативної дії кисневої недостатності на стінку судин, надто на ендотелій. За умов гіпоксії тканин Актовегін, можливо, сприяє відновленню капілярної сітки за рахунок стимуляції новоутворення судин. Як уже зазначалося, після введення препарату активується місцевий фібриноліз, підвищуються лужні резерви крові, внаслідок чого зменшується її щільність. З цим фактом, мабуть, пов'язаний пролонгований ефект щодо загоєння виразок. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці у парціальному тиску через 6 міс., спостерігається ефективно загоєння ран і виражене вірогідне зменшення частоти рецидивів виразкових процесів.

Жодних проявів гіперчутливості до препарату серед пацієнтів не було зафіксовано.

## Висновки

1. Лікування Актовегіном показало свою ефективність у хворих із синдромом діабетичної стопи із некритичною ішемією нижніх кінцівок: вірогідно збільшився парціальний тиск кисню у тканинах нижніх кінцівок як при першому, так і при другому курсі лікування: з  $35,7 \pm 4,31$  мм рт.ст. до  $39,77 \pm 8,22$  мм рт.ст. у групі контролю; з  $35,58 \pm 6,91$  мм рт.ст. до  $42,37 \pm 6,22$  мм рт.ст. після першого курсу лікування та з  $36,28 \pm 5,23$  мм рт.ст. до  $47,11 \pm 6,21$  мм рт.ст. після другого курсу, що, у свою чергу, призвело до швидшого загоєння виразок порівняно з групою контролю.

2. Повторний курс Актосегіну значно збільшив кількість загоєних виразок у пацієнтів (після першого курсу стійке загоєння спостерігалось у 19 (48,7 %) хворих, після другого курсу виразки загоїлись ще у 8 хворих, а активна епітелізація була у 6 хворих, тобто 27 (69,2 %) хворих були вилікувані від виразки, а у 15,4 % хворих відбувалось активне загоєння, таким чином, ефект повторного курсу стосовно загоєння становить 84,6 %.

3. Навіть після зменшення рівня парціального тиску кисню у тканинах у групі, де застосовувався Актосегін, зберігався його позитивний ефект щодо загоєння рани із меншою кількістю рецидивів.

## Список літератури

1. Saint Vincent Declaration: A meeting organized by WHO and IDF in Europe. — Italy: Saint Vicent, 1989, October, 10–12.
2. Практичні рекомендації з лікування та профілактики синдрому діабетичної стопи — підготовлено Міжнародною робочою групою з проблеми діабетичної стопи. — Київ, 2004. — 16 с.
3. Міжнародна угода з проблеми діабетичної стопи. — Київ, 2004. — 96 с.

Горобейко М.Б., Ларин А.С., Таран Е.В.

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

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТОВЕГИНА ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Резюме.** В работе изучалась эффективность использования Актосегина при периферической ангиопатии различной степени у больных сахарным диабетом. Оценку проводили по принципам доказательной медицины, с использованием стратификационной классификации синдрома PEDIS. Изучались уровни  $TcPO_2$  у больных с критической ишемией, некритической ишемией и в контрольной группе, а также динамика заживления язв на нижних конечностях у пациентов до начала лечения, через 10, 45 дней, через 3 и 6 месяцев после начала, а также после повторного курса лечения. Препарат назначался в/в капельно 2000 мг 1 раз в день на протяжении 12 дней, затем в таблетках по 600 мг в сутки до 45 дней. В исследование были включены 39 пациентов, которым проведено 2 курса лечения, и группа контроля — 11 пациентов. Лечение Актосегином показало свою эффективность у пациентов с синдромом диабетической стопы с некритической ишемией нижних конечностей: достоверно увеличилось парциальное давление кислорода в тканях нижних конечностей как при первом, так и при повторном курсе лечения: с  $35,7 \pm 4,31$  мм рт.ст. до  $39,77 \pm 8,22$  мм рт.ст. в группе контроля; с  $35,58 \pm 6,91$  мм рт.ст. до  $42,37 \pm 6,22$  мм рт.ст. после первого курса лечения и с  $36,28 \pm 5,23$  мм рт.ст. до  $47,11 \pm 6,21$  мм рт.ст. после повторного курса, что, в свою очередь, привело к более быстрому заживлению язв по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$  между группой контроля и группами исследования). Повторный курс Актосегина значительно увеличил количество заживших язв (после первого курса стойкое заживление у 19 (48,7 %) пациентов, после второго курса еще дополнительно зажили язвы у 8 пациентов, а активная эпителизация наблюдалась у 6 пациентов, т.е. эффект повторного курса по отношению к заживлению составляет 84,6 %). Даже после уменьшения уровня парциального давления кислорода в тканях в группе, в которой использовался Актосегин, сохранялся его положительный эффект по отношению к заживлению раны и уменьшению количества рецидивов.

Определено достоверное повышение  $TcPO_2$  у пациентов, получавших Актосегин, в группе некритической ишемии уже с 10 суток от начала лечения с сохранением статистически достоверного эффекта до 3 мес. Доказан пролонгированный эффект (до 6 мес.) для заживления ран. Установлена эффективность Актосегина в комбинированном лечении пациентов с критической ишемией нижней конечности.

4. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care — American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22, № 8. — P. 1354-1360.

5. Горобейко М.Б., Гирявенко О.Я. Класифікація діабетичної стопи, затверджена Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF та ВООЗ // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2004. — № 1 (6). — С. 83-87.

6. 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.

7. Котов С.В., Калинин А.Л., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000. — 39 с.

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

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

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

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

Отримано 26.03.12 □

Gorobeiko M.B., Larin O.S., Taran Ye.V.

Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### EFFECTIVENESS OF ACTOVEGIN AT PERIPHERAL ANGIOPATHY OF DIFFERENT STAGES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

**Summary.** There was assessed the effectiveness of Actovegin use at peripheral angiopathy of different stages in patients with diabetes mellitus. The assessment was carried out on principles of evidence-based medicine, using PEDIS classification. Levels of  $TcPO_2$  were studied in patients with critical, non-critical ischemia and in control group, as well as dynamics of lower-extremity ulcers repair in patients before treatment, in 10, 45 days, 3 and 6 months and after second course of treatment. Actovegin was prescribed intravenously 2000 mg once daily during 12 days, then orally 600 mg daily up to 45 days. 39 patients were enrolled in the study, they received 2 courses of treatment, and control group — 11 patients. Treatment with Actovegin have shown efficacy in patients with diabetic foot syndrome with non-critical lower-limb ischemia: oxygen partial pressure significantly increased in lower-limb tissues both at first and second course of treatment:  $35.70 \pm 4.31$  mmHg to  $39.77 \pm 8.22$  mmHg in controls;  $35.58 \pm 6.91$  mmHg to  $42.37 \pm 6.22$  mmHg after first course of treatment and from  $36.28 \pm 5.23$  mmHg to  $47.11 \pm 6.21$  mmHg after second course of treatment. This leads by-turn to more fast ulcer repair as compared to control group ( $p < 0.05$  between controls and investigation groups). Secondary course of treatment with Actovegin significantly increased the number of repaired ulcers (after first course of treatment constant regeneration was observed in 19 (48.7 %) patients, after second course of treatment ulcers repaired in 8 patients, active epithelialization was observed in 6 patients, it means that effect of refresher course of treatment in relation to regeneration is 84.6 %). Even after decrease of oxygen partial pressure in tissues in Actovegin group there was remained positive effect in relation to wound healing and reduction of relapses number.

There was defined the significant increase of  $TcPO_2$  in patients managed with Actovegin in group of non-critical ischemia from 10<sup>th</sup> day from initiation of treatment with retention of statistically significant effect within 3 months. Long-term effect (up 6 months) for wound healing had been proved. The efficacy of Actovegin in combined treatment of patients with critical lower-limb ischemia was defined.