

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Šiuolaikinis lėtinių apatinių galūnių opų gydymas

Modern Treatment of Chronic Leg Ulcers

Emilija Petruškaitė VI kursas, 11 gr.

**Biomedicinos mokslų institutas
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Asist. dr. Raimundas Vaitkevičius

Klinikos vadovė

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

2024-05-10

emilija.petruskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Lėtinės apatinių galūnių opos siejamos su reikšminga finansine, psichologine bei socialine našta tiek individui, tiek visuomenei. Prognozuojama, jog pacientų, turinčių lėtines apatinių galūnių opas, ateityje gali tik daugėti dėl senstančios visuomenės bei dėl vakarietiško gyvenimo būdo vis anksčiau pasireiškiančių ligų. Apatinių galūnių arterijų liga ir lėtinės venų ligos, pasireiškiančios lėtiniu veniniu nepakankamumu, yra pagrindinės priežastys, kurios kartu ar atskirai viena nuo kitos gali lemti lėtinių apatinių galūnių opų pasireiškimą. Šiuo metu lėtinių apatinių galūnių opų gydymo auksinis standartas yra M.O.I.S.T. akronimu trumpinama žaizdų gydymo strategija, kuri padeda atsižvelgti į pagrindinius žaizdos poreikius: drėgmę, pakankamą deguonies kiekį, infekcijų prevenciją ir gydymą, negyvybingų audinių pašalinimą bei papildomų pagalbinių priemonių taikymą. Minėtus žaizdų poreikius galima užtikrinti, pasirenkant konservatyvias priemones arba prareikusias taikyti derinyje su chirurginiais metodais. Šiame darbe aptariami tokie konservatyvūs lėtinių apatinės galūnės opų gydymo metodai kaip: antioksidaciniai hidrogeliai, skirtingi antiseptikai, neigiamo slėgio terapija, išmanieji tvarščiai, įvairios negyvybingų audinių šalinimo technikos. Taip pat, aprašomos tokios chirurginės intervencijos kaip odos transplantacija, revaskuliarizacijos procedūros, veninės rekanalizacijos ir veninio reflukso šalinimo operacijos. Aptariami minėtų metodų veikimo principai, privalumai, trūkumai bei indikacijos, siekiant praplėsti žinias apie lėtinių apatinių galūnių opų gydymą.

Raktažodžiai:

Lėtinės opos, apatinės galūnės opa, lėtinė žaizda, šiuolaikinis gydymas.

SUMMARY

Chronic lower extremity ulcers are associated with a significant financial, psychological, and social burden for both the individual and society. With an aging population and the earlier emergence of Western lifestyle-related diseases, the prevalence of patients afflicted with chronic lower limb ulcers is projected to increase. Peripheral artery disease and chronic venous diseases, including chronic venous insufficiency, are key contributors to the development of these ulcers. Currently, the gold standard for treating chronic wounds is M.O.I.S.T. strategy, which addresses crucial wound requirements such as moisture maintenance, optimal oxygenation, infection management, debridement, and adjunctive therapies. These needs can be met through conservative measures or, when necessary, a combination of conservative and surgical interventions. This paper discusses such conservative treatment methods as: antioxidant hydrogels, diverse antiseptics, negative pressure therapy, smart wound dressings, and various debridement techniques. Such surgical

interventions as: skin grafting, revascularization procedures, venous recanalization and reflux removal operations are described. The operating principles, advantages, limitations and indications of the mentioned methods are discussed in order to expand the knowledge about the treatment of chronic lower limb ulcers.

Keywords:

Chronic ulcers, chronic ulceration, leg ulcer, chronic wound, modern treatment.

ĮVADAS

Opa apibrėžiama kaip gili žaizda, pažeidžianti epidermį bei bent dalį tikrosios odos (1), galinti siekti ir poodinius audinius. Žaizda yra laikoma lėtine, jei taikant įprastą gydymą ir priežiūrą, kliniškai nestebimas žaizdos gijimo progresavimas (2). Lėtinės žaizdos reikšmingai veikia ne tik individą, bet ir visuomenę. Ši patologija siejama su didele ekonomine našta, kuri gali būti tiek tiesioginė (gydymo išlaidos), tiek netiesioginė (sumažėjęs paciento produktyvumas, t.y., nedarbingumas, ankstyva pensija). Lėtinių žaizdų gydymo sąnaudos išsivysčiusiose šalyse sudaro apie 1-3 proc. visų valstybės sveikatos priežiūrai skiriamų lėšų. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) lėtinių žaizdų gydymui kasmet išleidžiama apie 25 milijardus JAV dolerių. Prognozuojama, jog lėtinės žaizdas turinčių pacientų ateityje tik daugės dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės bei ankstesnio lėtinių ligų, tokių kaip cukrinio diabeto, apatinių galūnių arterijų ligos ar lėtinio veninio nepakankamumo, pasireiškimo. Be to, lėtinės žaizdos reikšmingai paveikia pacientų gyvenimo kokybę: jie patiria socialinę izoliaciją, ilgalaikę hospitalizaciją bei dideles gydymo išlaidas, sutrinka pacientų mobilumas, jie kenčia nuo skausmo, diskomforto, miego sutrikimų, depresijos, nerimo ir silpnumo (3,4).

Šio darbo tikslas yra apžvelgti dalį modernių lėtinių apatinių galūnių opų gydymo metodų bei išnagrinėti jų veikimo principus, privalumus, trūkumus bei pritaikymo galimybes.

Paprastai lėtinės galūnių opos yra skirstomos į arterinės, veninės ar mišrios kilmės opas (5). Pastarųjų gydymas kelia daugiausiai iššūkių, kadangi tenka identifikuoti vyraujančią problemą ir teikti jai prioritetą, neapleičiant gretutinės patologijos.

Pirmiausia, reikėtų atpažinti lėtinės galūnės opos kilmę. Arterinės kilmės opos dažniausiai yra sukeltos apatinių galūnių arterijų ligos, kurią įtarti gali padėti tokie simptomai kaip: protarpinis šlubumas fizinio krūvio metu (*lot. claudicatio intermitens*), skausmas ramybės metu, naktinis galūnės skausmas ar skausmas, laikant galūnę pakeltą (2). Pagrindinis apatinių galūnių arterijų ligos patofiziologinis mechanizmas yra aterosklerozė, kuri progresuodama sukelia kraujagyslių obstrukciją ir kraujotakos nepakankamumą. Aterosklerozę inicijuojantys veiksniai yra

endotelio disfunkcija (padidėjęs oksidacinis stresas, sumažėjusi azoto oksido (NO), TGF-Beta, pirmo tipo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus (PAI-1) ir padidėjusi endotelino-1 gamyba), uždegiminiai procesai, trombocitų aktyvacija bei jų agregacija, kraujagyslių lygiųjų raumenų proliferacija, lipidų oksidacija ir lipidais prisotintų medžiagų kaupimasis (6). Protarpinis šlubumas yra vienas žinomiausių šios ligos simptomų, atsirandantis dėl kraujotakos nepakankamumo fizinio krūvio metu bei progresuojančios miocitų pažaidos, kurią lydi raumenų remodeliacija. Ramybės metu, esant hemodinamiškai reikšmingai stenozei, sumažėja kraujagyslių pasipriešinimas tam, jog būtų užtikrinama reikiama galūnės raumenų perfuzija, nepaisant lokaliai sumažėjusio sistolinio slėgio. Tačiau fizinio krūvio metu, kuomet padidėja metabolinis poreikis, šio mechanizmo nebeužtenka pakankamai aprūpinti galūnę krauju, todėl išsivysto (dalinė) raumenų išemija, pacientams pasireiškianti skausmu. Pasikartojantys fizinio krūvio sukelti išemijos ciklai, po kurių seka reperfuzija, skatina laisvųjų radikalų susidarymą, kurie lemia nenormalų miocitų metabolizmą ir sutrikusį raumenų kontraktiškumą (7). Apatinių galūnių arterijų ligai klasifikuoti klinikinėje praktikoje dažniausiai pasitelkiamos Fontaine ir Rutherford klasifikacijos. Fontaine klasifikacija skirsto šią ligą į 4 stadijas: I besimptomė liga, IIA protarpinis šlubumas pasireiškia pacientui įveikus daugiau nei 200 metrų, IIB šis nusiskundimas pasireiškia nuėjus mažiau nei 200 metrų, III stadijoje pacientai skundžiasi skausmu ramybės metu, o IV stadijoje jau matomos apatinės galūnės opos ir (ar) gangrena. Tuo tarpu Rutherford klasifikacija yra šiek tiek detalesnė (žr. 1 lentelę) (8). Apatinių galūnių arterijų ligai būdingi pokyčiai odoje yra simetrinės, aiškių kraštų žaizdos bei opos, kurios, mechaniško pažeidimo metu, dažniausiai kraujuoja minimaliai. Šių opų tipinė lokalizacija yra distaliniai pirštakauliai, tarpupirščiai, padikauliai ar kulkšnys. Be to, tokios opos paprastai būna skausmingos, sausos, blyškios ar juodos spalvos bei negydomos gali išsivystyti į gangreną. Aplinkinė oda dažniausiai būna vėsi, plona, blyški ar melsva, turi blizgų paviršių ir neretai pasižymi išnykusiu plaukuotumu galūnės srityje. Nagai tampa trapūs, hipertrofuoja ar sulėtėja jų augimo greitis. Taip pat nečiuopiami ar silpnai čiuopiami apatinių galūnių pulsai. Dažnai stebima galūnės raumenų atrofija, kadangi dėl patiriamo skausmo vengiama fizinio krūvio (9). Apatinių galūnių arterijų ligos diagnostikai pasitelkiamas kulkšnies - žasto indeksas, bėgimo takelio testas (*angl. treadmill test*), padedantis objektyvizuoti protarpinį šlubumą, bei tokie vaizdiniai metodai kaip kojos arterijų arba transplantuotų šuntų ultragarsinis dvigubas skenavimas ir doplerografija, skaitmeninė subtrakcinė angiografija, kompiuterinės tomografijos angiografija, magnetinio rezonanso angiografija (10).

1 Lentelė. Fontaine ir Rutherford klasifikacijos (8)

Fontaine klasifikacija		Rutherford klasifikacija	
Stadija	Simptomas	Stadija	Simptomas
I	Besimptomė liga	0	Besimptomė liga
II	IIA: Protarpinis šlubumas pasireiškia pacientui įveikus daugiau nei 200 metrų IIB: Protarpinis šlubumas pasireiškia pacientui įveikus mažiau nei 200 metrų	1	Lengvo laipsnio protarpinis šlubumas
		2	Vidutinio sunkumo protarpinis šlubumas
		3	Sunkaus laipsnio protarpinis šlubumas
III	Pacientai skundžiasi skausmu ramybės metu	4	Ramybės metu jaučiamas išemijos sukeltas skausmas
IV	Matomos apatinės galūnės opos ir (ar) gangrena	5	Nedidelis audinių pažeidimas Pvz., negyjanti opa, židininė gangrena
		6	Didelis audinių pažeidimas, kuomet nebeįmanoma išsaugoti pėdos

Tuo tarpu veninės kilmės opos dažniausiai sukelia lėtinis veninis nepakankamumas, kurio rizikos veiksniai yra teigiama šeiminė anamnezė, vyresnis amžius, nutukimas, nėštumas, rūkymas, apatinių galūnių trauma, anamnezėje buvusi giliųjų venų trombozė ir (ar) plaučių arterijos tromboembolija, ilgalaikis stovėjimas ar sėdėjimas (11–13). Lėtinio veninio nepakankamumo patofiziologija gali būti suskirstoma į du pagrindinius procesus: vykstančius didesnėse paviršinėse bei giliosiose venose, ir vėlesnius, paveikiančius mikrocirkuliaciją bei aplinkinius odos audinius (13). Nesutariama, ar venų vožtuvų nepakankamumas lemia sienelės pokyčius, o galbūt atvirkščiai: pokyčiai venų sienelėje sukelia vožtuvų nesandarumą. Tačiau, pasireiškus minėtiesiems sutrikimams, galūnėje dėl veninio reflukso vystosi kraujo stazė, sukianti veninę hipertenziją bei hipervolemiją. Veninė hipertenzija lemia padidėjusį kapiliarų endotelio pralaidumą, dėl to atsiranda minkštųjų audinių edema, hemosiderino depozicija dermoje, aktyvuojami („įkalinti“ dėl stazės galūnėje) leukocitai ir taip sukeliami lėtinė uždegiminė reakcija, kuri galiausiai gali lemti apatinės galūnės išopėjimą (14). Lėtinio veninio nepakankamumo sukelti pokyčiai apatinės galūnės odoje ir poodiniuose audiniuose yra nulemti veninės hipertenzijos poveikio mikrocirkuliacijai. Smulkios venos bei venulės taip pat turi vožtuvus, kurie tampa nesandarūs. Tuomet pastarosios kartu su kapiliarais prailgėja, išsiplėčia ir tampa vingiuotos. Šių morfologinių pokyčių laipsnis yra tiesiogiai proporcingas kliniškai matomiems pakitimams odoje. Pasireiškus minėtiesiems pokyčiams, sutrinka

kapiliarų endotelio ir pokapiliarinių venulių funkcija: padidėja pataloginis jų pralaidumas, vyksta ląstelių ir uždegiminių mediatorių migracija. Tai sukelia edemą, fibrino plokštelių susidarymą, vietinę uždegiminę reakciją ir lėtinę progresuojančią uždegimo, fibrozės bei hiperpigmentacijos kaskadą. Taip pat pasireiškia tikrosios odos kalcifikacija su paradoksine hiperemine hipoksija bei odos vientisumo praradimu, kliniškai matomu kaip veninė opa. Pacientai gali jausti sunkumą galūnėse, kojų nuovargį, tinimą, deginimo jausmą, kojų skausmus, kurie sustiprėja po ilgalaikio stovėjimo ar sėdėjimo. Jie taip pat gali jausti kojų tvinkčiojimą (*angl. throbbing*), patirti naktinį mėšlungį, odos niežėjimą. Vienas galimų simptomų yra veninis šlubumas (*lot. claudicatio*) - tai stiprėjantis fizinio krūvio metu skausmas, kuris pasireiškia dėl veninio kraujo nutekėjimo obstrukcijos iliofemoralinėje ir (ar) ilioakavalinėje srityse (13). Lėtinio veninio nepakankamumo sukeltiems pakitimams apatinės galūnės odoje sugrupuoti dažniausiai pasitelkiama klasifikacija pagal klinikinius, anatominius, etiologinius ir patofiziologinius ypatumus (*angl. CEAP - Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological (classification)*). C0 reiškia, kad tipinių lėtiniam veniniam nepakankamumui būdingų patikimų nėra, tuo tarpu C1 reiškia, jog stebimi įspėjamieji pakitimai odoje: teleangiektazijos (<1mm), voratinklinės venos (1-3mm) (11,13). Tačiau šie pokyčiai yra kosmetiniai ir nebūtinai reiškia, jog pacientui išsivystys lėtinis veninis nepakankamumas (11). Progresuojant ligai, stebimos varikozinės venos, klasifikuojamos kaip C2. Taip pat, pasireiškia C3 pokyčiai, t.y., edema, kuri ligos pradžioje gali po nakties praeiti. C4 klasifikuojami antriniai lėtinio veninio nepakankamumo pažeidimai odoje ir poodyje, tokie kaip: stazinis dermatitas ir hiperpigmentacija (C4a), lemiamą veninės hipertenzijos, kuri sukelia eritrocitų ekstravazaciją bei hemosiderino kaupimą dermoje. Toliau progresuojant lėtiniam veniniam nepakankamumui pasireiškia lipodermatosklerozė (C4b), blyškioji atrofija (*angl. atrophie blanche*) (C4b), *Corona phlebectatica* (C4c) bei galiausiai opos, kurių tipiška lokalizacija yra vidinė kulkšnis. Užsitraukusios veninės opos klasifikuojamos kaip C5, o tebeatsivėrusios opos CEAP klasifikacijoje žymimos C6. Anatinė klasė CEAP klasifikacijoje nurodo veninio pažeidimo vietą, o E ir P raidėmis klasifikacijoje nurodomos etiologinės ir patofiziologinės lėtinį venų nepakankamumą sukėlusios priežastys (žr. 2 lentelę). Veninėms opoms nebūdingas skausmingumas, tačiau infekuotos jos visgi gali būti skausmingos. Surinkus išsamią anamnezę ir atlikus apžiūrą, diagnozės patvirtinimui įprastai pasitelkiamas kojų venų ultragarsinis dvigubas skenavimas ir doplerografija (13).

2 lentelė. CEAP klasifikacija (13)

Požymio stadija	Požymio apibūdinimas
Klinikinė (C) stadija	
C0	Nestebima venų ligoms būdingų pakitimų
C1	Teleangiektazijos ir (ar) voratinklinės venos
C2	Varikozinės venos
C2r	Recidyvavusios varikozinės venos (<i>angl. Recurrent varicose veins</i>)
C3	Edema
C4a	Stazinis dermatitas ir (ar) hiperpigmentacija
C4b	Lipodermatosklerozė ir (ar) blyškioji atrofija
C4c	<i>Corona phlebectatica</i>
C5	Užgijusi veninė opa
C6	Aktyvi veninė opa
C6r	Recidyvinis (<i>angl. Recurrent</i>) veninės opos atsivėrimas
Prie klinikinės stadijos taip pat nurodoma A (<i>angl. asymptomatic</i>) raidė, jei lėtinė venų liga yra besimptomė, ir S (<i>angl. symptomatic</i>) raidė, jei lėtinė venų liga yra simptominė	
Etiologinė (E) stadija	
Ep	Pirminės venų funkcijos sutrikimo priežastys
Es	Antrinės venų funkcijos sutrikimo priežastys
Esi	Antrinės - intraveninės venų funkcijos sutrikimo priežastys
Esc	Antrinės - ekstraveninės venų funkcijos sutrikimo priežastys
Ec	Igimtos venų funkcijos sutrikimo priežastys
En	Nežinoma priežastis
Anatominė (A) stadija	
As	Pažeistos paviršinės venos
Ad	Pažeistos giliosios venos
Ap	Pažeistos perveriančios venos (<i>lot. Venae perforantes</i>)
An	Nežinoma veninio segmento pažeidimo vieta
Patofiziologinė (P) stadija	
Pr	Refliuksas
Po	Obstrukcija
Pr, o	Refliuksas ir obstrukcija
Pa	Nežinoma patofiziologinė priežastis

Kliniškai vertinant arterinės ir mišrios kilmės lėtinės apatinės galūnės opas, svarbu nustatyti ligos laipsnį, prognozę bei atitinkamai pasirinkti gydymo taktiką. Kraujagyslių chirurgijos draugija (*angl. Society of Vascular Surgery*) 2013 metais aprašė WIFI klasifikaciją (15), kuri gali padėti įvertinti apatinės galūnės amputacijos riziką bei numatomą revaskuliarizacijos naudą pacientui. WIFI klasifikacija apima tris svarbiausius parametrus apatinės galūnės amputacijos rizikai nustatyti: matoma žaizda (*angl. Wound*), galūnės išemija (*angl. Ischemia*) bei pėdos infekcija (*angl. Foot Infection*). Kiekvienoje kategorijoje pacientai yra įvertinami nuo 0 iki 3, kur 0 reiškia, jog požymio nėra, 1 - silpnai išreikštas simptomas, 2 - vidutiniškai pasireiškęs požymis, 3 - stipriai pasireiškęs simptomas konkrečioje kategorijoje (žr. 3 lentelę). Atsižvelgiant į minėtų požymių laipsnius ir jų tarpusavio kombinacijas, nustatoma galūnės amputacijos rizika 12 mėnesių laikotarpiu (žr. 4 lentelę) ir revaskuliarizacijos poreikis bei nauda pacientui (žr. 5 lentelę). Kitaip tariant, WIFI klasifikacija padeda pasirinkti gydymo taktiką: gali būti pasirinktas konservatyvus gydymas, rizikos veiksnių modifikavimas bei tolesnio apatinės galūnės aterosklerozės progresavimo prevencija, tačiau galbūt vienintelė išeitis yra amputacija, o gal visgi dar realu išsaugoti galūnę revaskuliarizacijos pagalba.

3 lentelė. WIFI klasifikacija (15)

Požymis	Laipsnis	Apibūdinimas			
Žaizda	0	Nėra matomos opos ar gangrenos			
	1	Maža arba paviršinė kojos ar pėdos opa be gangrenos (Galimas gydymas: piršto amputacija arba odos transplantacija)			
	2	Gili opa (jos dugne stebimas kaulas, sąnarys ar sausgyslė) su/ be gangrenos (Galimas gydymas: kelių pirštų amputacija, transmetatarsalinė amputacija, odos transplantacija)			
	3	Gili, plati opa, apimanti priekinę ir (ar) vidurinę pėdos dalį +- kulkšnies pažeidimas +- plati gangrena.			
Išemija		KŽI	SS kulkšnies srityje	TcPO2	
	0	≥ 0.80	> 100 mmHg	≥ 60 mmHg	
	1	0.6 - 0.79	70 - 100 mmHg	40 - 59 mmHg	
	2	0.4 - 0.59	50 - 70 mmHg	30 - 39 mmHg	
	3	≤ 0.39	≤ 50 mmHg	< 30 mmHg	
Pėdos infekcija	0	Neinfekuota			
	1	Lengva vietinė infekcija (apimanti tik odą ir (ar) poodį), eritema < 2 cm			
	2	Vidutinio sunkumo vietinė infekcija su eritema ≥ 2 cm arba apimanti gilesnes struktūras			
	3	Sunki vietinė infekcija su sisteminės uždegiminės reakcijos sindromu			

KŽI – Kulkšnies - žasto indeksas; SS - sistolinis spaudimas; TcPO2 - transkutaninis deguonies slėgis

4 lentelė. Amputacijos rizika 12 mėnesių laikotarpiu pagal WIFI klasifikaciją (15)

	Išemija 0				Išemija 1				Išemija 2				Išemija 3			
W 0	LM	LM	M	V	LM	M	V	D	M	M	V	D	M	V	V	D
W 1	LM	LM	M	V	LM	M	V	D	M	V	D	D	V	V	D	D
W 2	M	M	V	D	V	V	D	D	V	D	D	D	D	D	D	D
W 3	V	V	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

W - žaizda; FI- pėdos infekcija; LM - labai maža rizika; M - maža rizika; V - vidutinė rizika; D - didelė rizika

5 lentelė. Revaskuliarizacijos poreikio/ naudos įvertinimas pagal WIFI klasifikaciją (su sąlyga, jog infekcija yra kontroliuojama) (15)

	Išemija 0				Išemija 1				Išemija 2				Išemija 3			
W 0	LM	LM	LM	LM	LM	M	M	V	M	M	V	V	M	D	D	D
W 1	LM	LM	LM	LM	M	V	V	V	V	D	D	D	D	V	D	D
W 2	LM	LM	LM	LM	V	V	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
W 3	LM	LM	LM	LM	V	V	V	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI	FI
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

W - žaizda; FI - pėdos infekcija; LM - labas mažas revaskuliarizacijos poreikis ir nauda ; M - mažas revaskuliarizacijos poreikis ir nauda; V- vidutinis revaskuliarizacijos poreikis ir nauda; D - didelis revaskuliarizacijos poreikis ir nauda

PATOFIZIOLOGIJA

Fiziologinis žaizdų gijimas yra sudėtingas procesas, kurį sudaro kelios viena su kita persidengiančios fazės: koaguliacijos-uždegiminė, proliferacijos-granuliacijos bei audinio remodeliacijos fazės (1,16). Sužeidimo metu paveiktos kraujagyslės susitraukia, inicijuojama hemostazė, t.y., aktyvuojama krešėjimo kaskada, kurios galutinis produktas yra fibrino krešulys (16). Trombocitai, įstrigę fibrino suformuotame tinkle, išskiria įvairius augimo faktorius, tokius kaip: kraujagyslių endotelio augimo faktorių (*angl. VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor*), trombocitų kilmės augimo faktorių (*angl. PDGF - Platelet Derived Growth Factor*), kurie inicijuoja žaizdos gijimą. Tuo pat metu vyksta uždegiminė reakcija, kurios tikslas pašalinti pažeistus audinius ir mikroorganizmus. Uždegimo metu padidėjęs kraujagyslių pralaidumas lemia didesnę kraujo plazmos patekimą į intersticinius audinius. Šis procesas padeda išsivalyti žaizdai, išplaukant pažeistas ląsteles, svetimkūnius bei bakterijas. Neutrofiliniai granulocitai, migruodami į žaizdą, užtikrina apsaugą nuo mikroorganizmų, fagocituodami ir formuodami aktyvias deguonies formas (*angl. reactive oxygen species*). Taip pat išskiriami įvairūs fermentai (pvz., leukocitų elastazė, matrikso metaloproteinazės 8 ir 9, proteinazė 3), užtikrinantys žaizdos endogeninį valymą, bei prouždegiminiai citokinai (pvz., TNF alfa, IL-1alfa). Po 2-3 dienų monocitai iš kraujo migruoja į žaizdą ir diferencijuojasi į makrofagus, kurie skatina angiogenezę bei fibroblastų proliferaciją (1). Tuomet prasideda proliferacijos fazė, pasižyminti keratinocitų, fibroblastų, makrofagų bei endotelio ląstelių

aktyvumu, lemiančiu žaizdos užsivėrimą, tarpląstelinės medžiagos depoziciją bei angiogenezę (16). Jau praėjus 12 valandų po pažeidimo aktyvuojami keratinocitai, kurie pradeda reepitelizaciją, gamina bazinės membranos komponentus (lamininą, fibronektiną) bei formuoja naujas tarpląstelines jungtis tarp pažeistų ir sveikų audinių (1,16). Fibroblastai yra pagrindinės ląstelės, atsakingos už laikino, fibrinu praturtinto tarpląstelinio audinio pakeitimą tvirtesniu granuliaciniu audiniu, kuris užpildo pažeidimo sukeltą audinių defektą. Fibroblastai tai atlieka išskirdami fermentą (audinių metalo proteinazę), skaidantį laikiną tarpląstelinį audinį, kuris tuomet gali būti pakeistas kraujagyslėmis gausiu granuliaciniu audiniu. Šis audinys taip pat yra gausus fibronektino, nebrandaus kolageno bei proteoglikanų ir išsiskiria tuo, jog skatina naujų kraujagyslių formavimąsi ir brandaus tarpląstelinio audinio depoziciją. Neoangiogenezė greitai besidauginančiame, gyjančiame audinyje yra skatinama audinių hipoksijos bei kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (*angl. VEGF*). Makrofagai taip pat svariai prisideda prie angiogenezės: jie fagocituoja perteklines kraujagysles bei slopina angiogenezę, jog būtų išvengta pernelyg gausios vaskuliarizacijos (16). Taip pat svarbu paminėti, jog granuliacijos fazės metu susiformavęs epitelis yra trapus ir ypatingai jautrus šlyties jėgai, todėl į tai reikėtų atsižvelgti žaizdos perrišimo metu (1). Galiausiai vyksta pažeisto audinio remodeliacija ir randinio audinio formavimas. Granuliaciniame audinyje esantis 3 tipo kolagenas yra pakeičiamas 1 tipo brandžiu kolagenu, taip padidinant audinio atsparumą aplinkos veiksniams. Tačiau susiformavęs randinis audinys niekada neprilygsta nepažeistos odos struktūrai, kadangi: randiniame audinyje susiformavusios kolageno fibrilės sudaro gausius lygiagrečius pluoštus, o nepažeistos odos pluoštai yra išsidėstę tarsi tinklo ar supinto krepšelio pavidalu. Dėl šios priežasties randinis audinys yra trapesnis ir atitinka maždaug iki 80 proc. nepažeistos odos tvirtumo (16).

BENDRIEJI OPŲ GYJIMO VEIKSNIAI

Lėtinių opų gydymas turėtų būti multidisciplininis, įtraukiant į komandą ne tik kraujagyslių chirurgus ir (ar) angiologus, bet ir dietologus, radiologus, psichologus, slaugos personalą, kineziterapeutus bei žaizdų specialistus. Priklausomai nuo klinikinės situacijos gali būti įtraukiami mikrobiologai, infektologai, geriatrai, plastikos chirurgai ir reabilitacijos specialistai (17). Arterinės kilmės opų gydymui ypač svarbus makrokraujotakos atkūrimas, kardiovaskulinių rizikos veiksnių koregavimas: rūkymo metimas, antsvorio mažinimas, fizinio aktyvumo didinimas, subalansuota mityba, bei farmakologinė terapija antihipertenziniais, antitrombotiniais ir lipidų apykaitą veikiančiais vaistais (10). Tuo tarpu veninės kilmės opų gydymo pagrindas yra kompresinė terapija, užtikrinant didesnę nei 60 mmHg dinaminį slėgį (18). Tačiau nemažiau svarbus yra reguliarus fizinis aktyvumas, kuris ne tik padeda mažinti antsvorį ir spaudimą į venų vožtuvus, bet taip pat stiprina blauzdos raumenis, kurie suspaudžia venų sienelės, ir veninis kraujas efektyviau stumiamas širdies link. Stiprinant kojų raumenis, mažinama veninė hipertenzija ir galūnių edema (13,19).

Veiksniai, svarbūs bet kurios kilmės galūnių opų gydymui, yra: psichosocialinė pagalba ir streso valdymas, svorio korekcija, alkoholio ir tabako produktų vartojimo nutraukimas arba mažinimas, adekvatus skausmo gydymas, mityba, gretutinių ligų ir žaizdos infekcijų prevencija bei gydymas (20). Lėtines galūnių opas turintys pacientai dažnai susiduria su nerimu, depresija, bejėgiškumo jausmu, vienatve, beviltiškumu, socialine izoliacija. Neigiamos emocijos prisideda prie prouždegiminio poveikio ir lėtesnio žaizdų gijimo, todėl psichologinė pagalba šiems pacientams yra ypač svarbi (21). Kadangi ryšys tarp netinkamos mitybos ir lėtinių žaizdų jau yra įrodytas, reikėtų jį tai atsižvelgti, sudarant gydymo ir mitybos planą. Lėtinių galūnių opų pacientams dažnai trūksta baltymų ir mikroelementų, tokių kaip vitaminai A ir E, karotenai, cinkas ir geležis, todėl į mitybos planą turėtų būti įtraukiami šių medžiagų turintys produktai (22). Tačiau mitybos terapijos pagrindiniai tikslai yra kur kas platesni: maistinių medžiagų (įskaitant ir vandenį) suvartojimo optimizavimas, mitybos būklės ir gyvenimo kokybės palaikymas ar pagerinimas bei specifinės ligos klinikinės eigos gerinimas, kuris prisideda prie greitesnio žaizdų gijimo. Apskirtai vyresnio amžiaus, sumažėjusio mobilumo žmonėms, kurie dažniausiai kenčia nuo lėtinių opų, orientacinės kalorijų ir baltymų suvartojimo vertės yra atitinkamai 27-30 kcal/kg ir 1,0-1,2 g/kg, bet kachetiškiems, sumažėjusio KMI pacientams šios rekomendacijos atitinkamai yra 30-35 kcal/kg ir 1,25-1,5 g/kg baltymų. Tačiau pagrindinė priežastis, kodėl visiems lėtinių opų pacientams yra svarbu užtikrinti subalansuotą mitybą yra ta, jog lėtinės žaizdos yra susijusios su padidėjusiomis energijos sąnaudomis bei maistinių medžiagų, daugiausiai baltymų, praradimu per opos paviršius. Žinoma, sudarant mitybos planą, reikėtų atsižvelgti ir į paciento gretutines ligas. Yra keletas maistinių medžiagų, kurios glaudžiai siejamos su spartesniu žaizdų gijimu: argininas, cinkas bei įvairūs antioksidantai. Argininas yra aminorūgštis, kuri skatina baltymų anabolizmą bei ląstelių augimą ir, kaip azoto oksido donoras, gerina žaizdos kraujotaką. Cinkas aktyviai dalyvauja baltymų apykaitoje bei DNR sintezėje, yra svarbus kolageno susidarymo kofaktorius, be to, kraujo krešėjimo metu sąveikauja su trombocitais bei skatina ląstelių proliferaciją. Laisvųjų deguonies radikalų sumažinimas, pasitelkiant antioksidantus, yra taip pat svarbus žaizdų gijimui. Vitaminas C, kuris yra ne tik antioksidantas, bet ir kolageno susidarymo kofaktorius, stiprina leukocitų aktyvaciją bei prisideda prie geležies, dalyvaujančios kolageno sintezėje, įsisavinimo. Dar vienas antioksidantas - vitaminas A stimuliuoja epitelio ir fibroblastų ląstelių augimą bei paspartina gijimo procesus (pvz., granuliaciją, angiogenezę, kolageno sintezę ir tarpląstelinės matricos susidarymą). Folatas (vitaminas B9) yra fermentų, dalyvaujančių DNR ir RNR sintezėje, kurios svarbios greitam ląstelių dalijimuisi, kofaktorius. Be to, jis taip pat skatina hemopoezę. Mažakraujystė neretai prisideda prie lėtesnio žaizdų gijimo, todėl, atsižvelgiant į jos kilmę, reikėtų koreguoti anemiją sukėlusią priežastį papildant mitybą, vartojant maisto papildus, pvz., geležies, folio rūgšties ir (ar) vitamino B12, ar kitomis priemonėmis (23).

KONSERVATYVUS GYDYMAS

Šiuo metu M.O.I.S.T. akronimu trumpinama žaizdų gydymo strategija (*angl. M - moisture balance*, drėgmės balansas, *O – oxygen*, deguonis; *I - infection control*, infekcijos kontrolė, *S - supporting strategies*, gijimą skatinančios taktikos; *T - tissue management*, audinių priežiūra) yra laikoma auksiniu standartu lėtinių apatinių galūnių opų gydyme. M raidė akronime skatina atsižvelgti į žaizdos eksudato kontrolę ir balansą: žaizda neturėtų būti nei per drėgna, nei per sausa. Labai sausų žaizdų atveju dažnai pasitelkiami hidrogeliai, tuo tarpu, stebint eksudato perteklių, gali būti naudojamos neigiamo slėgio sistemos. O reikšmė akronime primena deguonies svarbą lėtinių žaizdų gydyme, siekiant pagerinti audinių perfuziją bei užtikrinti vietinę oksigenaciją. Norint išvengti žaizdos hipoksijos, dažnai pasitelkiamos tokios priemonės kaip revaskuliarizacija ar žaizdos dekompresija. Jeigu šios priemonės nepadedą pasiekti norimo efekto, galima pasitelkti įvairius tvarsčius, antioksidacinius hidrogelius, hemoglobino purškalus ar hiperbarines procedūras. I minėtame akronime reiškia infekcijos kontrolę ir priemones, padedančias ją užtikrinti. Infekcijos profilaktikai ar gydymui gali būti pasitelkiama sisteminė antibiotikų terapija, vietiniai antimikrobiniai preparatai (pvz., su poliheksanidu, oktenidinu ar sidabru), higienos žaizdos srityje užtikrinimas, reguliarūs perrišimai bei antiseptikų naudojimas. S apibrėžia papildomas žaizdos gijimą skatinančias taktikas. Jei taikant adekvatų gydymą žaizda vis tiek negyja, galima pasitelkti specialias terapines priemones, kurios padėtų aktyviai įsitraukti į sutrikdytą žaizdos gijimo procesą, pvz., tokių faktorių kaip matrikso metaloproteinazių, pH ar augimo faktorių moduliavimą. T raidė akronime apibrėžia visas priemones, kurios pasitelkiamos vietinių audinių priežiūrai. Pagrindinis šio žingsnio tikslas yra pašalinti negyvą audinį nuo žaizdos paviršiaus tam, jog galėtų prasidėti granuliacija bei epitelizacija. Tam gali būti naudojamos įvairių rūšių negyvybingų audinių šalinimo priemonės (1,24). Toliau nagrinėjamos konservatyvios opos pagrindinius poreikius atitinkančios priemonės pagal M.O.I.S.T. žaizdų gydymo strategiją: drėgmės balansą ir optimalų deguonies kiekį užtikrinantys antioksidaciniai hidrogeliai, infekcijos kontrolę užtikrinantys skirtingi antiseptikai, tokios gijimą skatinančios taktikos kaip neigiamo slėgio terapija ir išmanieji tvarsčiai bei audinių priežiūrai taikomas žaizdų valymas.

Antioksidaciniai hidrogeliai

Reaktyvūs deguonies radikalai prisideda prie normalaus žaizdų gijimo, nes jie stimuliuoja ląstelių migraciją ir angiogenezę. Laisvieji deguonies radikalai, tokie kaip vandenilio peroksidas (H_2O_2), superoksido anijono radikalas ($O_2\cdot$) ir hidroksilo radikalas ($OH\cdot$), susidaro kaip šalutiniai produktai įvairių metabolinių reakcijų metu. Tačiau, esant uždegiminėms žaizdoms, ilgalaikis jų išsiskyrimas viršija ląstelių antioksidacinį pajėgumą, metabolitai pradeda kauptis ir taip užkerta kelią žaizdos gijimui (perėjimui iš uždegiminės į proliferacinę fazę), todėl išsivysto lėtinis uždegimas. Taip pat laisvieji radikalai destabilizuoja ląsteles ir audinius, oksiduodami lipidus,

baltymus, nukleino rūgštis, sukeldami mitochondrijų disfunkciją bei membranų pažeidimus. Fiziologiškai gyvūninėje ląstelėje glutationas yra pagrindinis antioksidantas, kuris geba efektyviai sulaikyti bei pašalinti laisvuosius radikalus bei taip apsaugoti baltymus (tarp jų ir fermentus) nuo oksidacijos ir (ar) inaktyvinimo. Dar vienas žinomas apsauginis mechanizmas nuo oksidacinio streso žmogaus organizme yra superoksido dismutazė, kuri skaido susidariusį superoksidą į anijono radikalus. Tačiau, susidarius laisvųjų radikalų pertekliui, sutrinka oksidacijos ir antioksidacijos pusiausvyra, todėl natūralių apsauginių mechanizmų nepakanka. Taigi, norint išvengti sutrikusio imuninio atsako bei siekiant pašalinti laisvųjų deguonies radikalų perteklių, lėtinių žaizdų gydymui buvo sukurti antioksidaciniai hidrogeliai, kuriuos pasitelkus siekiama sumažinti oksidacinį stresą žaizdoje (25,26). Hidrogeliai išpopuliarėjo per pastaruosius dešimtmečius dėl jų natūralios porėtos struktūros, gebėjimo palaikyti drėgmę bei absorbuoti žaizdos perteklinį eksudatą ir galimybės juos pasitelkti netaisyklingos formos, gilių žaizdų gydymui. Hidrogeliai taip pat yra saugūs preparatai, turintys antibakterinį, priešuždegiminį poveikį (27). Antioksidantų pavyzdžiai hidrogeliuose yra: tanino rūgštis, melaninas, polidopaminas, glutationas, chitozanas, hialiuono rūgštis, natrio alginatas, kurkuminas, propiono rūgštis, želatina, galo rūgštis ir jų dariniai (27,28). Jų antioksidacinis veikimas pasireiškia taip: jie neutralizuoja laisvuosius radikalus, aktyvuoja antioksidacines sistemas ląstelėse, skatindami mitochondrijas produkuoti antioksidacinius fermentus (pvz., superoksido dismutazę, glutationo peroksidazę, glutationo reduktazę). Taip pat, mažinant antioksidacinį stresą, stebimas antrinis priešuždegiminis efektas (28). Tyrimuose su pelėmis stebėta, jog antioksidaciniai hidrogeliai paspartino fibroblastų proliferaciją bei migraciją, žaizdų gijimą ir audinių regeneraciją. Histologiškai buvo stebėtas padidėjęs kraujagyslių bei plaukų folikulų tankis, gausesnė kolageno depozicija, spartesnė epitelizacija (29). Imunohistochemiškai po šių hidrogelių naudojimo matoma priešuždegiminio citokino interliukino-10 (IL-10) kiekio didėjimas ir prouždegiminio inteleukino-6 (IL-6) kiekio mažėjimas (30). Taip pat manoma, jog antioksidacinių hidrogelių savybė skatinti neovaskuliarizaciją, gali sumažinti randų formavimosi riziką (31). Tačiau, nepaisant daug žadančių ir vilčių teikiančių tyrimų, antioksidaciniams hidrogeliams šiuo metu trūksta ilgalaikių saugumo įrodymų bei išsamaus klinikinio vertinimo. Vienas daugiausiai abejonių keliančių klausimų yra antioksidacinių hidrogelių sukeliamas potencialiai per didelis laisvųjų deguonies radikalų kiekio slopinimas (t.y., žemiau normalios fiziologinės koncentracijos). Tai yra potencialiai pavojinga, nes gali paskatinti nevaldomą ląstelių dauginimąsi ir audinių augimą. Todėl antioksidacinių hidrogelių klinikinis pritaikymas ir toliau yra kelia daug iššūkių (28).

Skirtingi antiseptikai

Šiuo metu senieji antiseptikai tokie kaip boro rūgštis, etakridino laktatas, kalio permanganatas, vandenilio peroksidas, jodoformas ir dažikliai nerekomenduojami žaizdoms gydyti

dėl daugybės trūkumų (pvz., citotoksiškumo, bakterijų rezistentiškumo ir kt.). Šiais laikais žaizdų gydymui dažniausiai rekomenduojami šios 5 priemonės: oktenidinas, poliheksanidas, joduodas povidonas, natrio chloridas ir sidabro preparatai, dažniausias jų - nanosidabras. Kad antiseptikas būtų laikomas idealiu žaizdų gydymui, jis turėtų atitikti keletą kriterijų. Pirma, jis privalo turėti platų antimikrobinį poveikį (prieš grybus, virusus, bakterijas), kuris taip pat apima ir antibiotikams atsparius mikroorganizmus, tokius kaip meticilinui rezistentiškas *Staphylococcus aureus* (MRSA) ir vakomicinui rezistentiškus enterokokus (VRE), bei veikti prieš bakterijų bioplevėles (32). Antiseptikams neturėtų vystytis atsparumas, jie turėtų būti gerai toleruojami (17). Antiseptiko poveikis turėtų būti stiprus bei greitas. Kadangi antiseptikai dažniausiai naudojami ilgą laiką, jie neturėtų būti citotoksiški gyvūninėms ląstelėms. Antiseptikai turėtų būti saugūs, nesukelti alerginių reakcijų ar skausmo, neturėti toksinių, kancerogeninių ar mutageninių savybių ir neslopinti žaizdų gijimo (32). Toliau bus apžvelgiami skirtingi antiseptikai, jų privalumai bei trūkumai ir poveikis.

Oktenidino dichloridas yra katijoninis, nelakus, neveikiamas šviesos junginys, kuris gali būti laikomas kambario temperatūroje. Šis antiseptikas jungiasi prie neigiamai įkrautų paviršių, tokių kaip eukariotų membranos, mikroorganizmų apvalkalai, fosfolipidai ir polisacharidai. Todėl oktenidino dichloridas veikia prieš bakterijas (tarp jų ir *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), virusus su apvalkalu bei grybelius (taip pat ir prieš *Candida albicans*). Oktenidino dichloridas naudojamas 0,05–0,1 % koncentracijoje, suveikia per 1 minutę. Be to, iki šiol nebuvo stebėta besivystančio šiam antiseptikui atsparumo ar jo sukeltų odos reakcijų. Jis yra naudojamas gelio ar skysčio pavidalu vietinės infekcijos profilaktikai ir gydymui. Oktenidino hidrokloridas dėl savo puikaus antimikrobinio poveikio gali būti naudojamas ūminėms, trauminėms, infekuotoms, didelėms, lėtinėms žaizdoms bei nudegimams gydyti, gleivinėms dezinfekuoti. Be to, kadangi oktenidino dichlorinas neprasiskverbia pro gleivines, odą, placentą ar žaizdas, šio antiseptiko saugumas bei veiksmingumas yra patvirtintas ir tokioms jautrioms pacientų grupėms kaip neišnešiotiems ir išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams, nėščiosioms bei žindančioms moterims. Tačiau oktenidino dichloridas yra skirtas tik išoriniam naudojimui, todėl jo negalima naudoti pilvaplėvės ertmės ar CNS struktūrų skalavimui (32). Vertėtų prisiminti, jog šio antiseptiko naudojimo kontraindikacija yra fistulės žaizdoje (1).

Jodo preparatai yra vieni seniausiai naudojamų antiseptikų. Šie preparatai veikia prieš įvairius mikroorganizmus: tiek gramteigiamas, tiek gramneigiamas bakterijas ir jų sporas, grybelius, apvalkalą turinčius virusus ir pirmuonis. Jų privalumas yra greitas veikimas (nuo 1 iki 5 minučių), nėra stebima kryžminių reakcijų su antibiotikais ar kitais antiseptikais, be to, nepaisant ilgo naudojimo, jiems nesivysto atsparumas (33). Šiuo metu jodo preparatai dažniausiai naudojami skysčių ar tepalų pavidalu, kurie skirti nedidelių paviršinių odos ir gleivinių žaizdelių gydymui. Tai

yra tinkamiausia priemonė šautinėms, durtinėms, kąstinėms, plėštinėms, pooperacinėms žaizdoms ar su diabetu susijusiems pėdų pažeidimams, tačiau, esant lėtinėms žaizdoms, jie nerekomenduojami dėl citotoksiškumo keratinocitams ir fibroblastams. Dar vienas šių preparatų trūkumas yra tas, jog jie neveikia prieš mikrobu bioplėvelės, be to, jie nerekomenduojami naudoti kartu su sidabro junginių turinčiais tvarsčiais. Taip pat, jodo preparatų negalima naudoti tokioms pacientų grupėms kaip naujagimiai, vaikai, nėščios ar žindančios moterys. Be to, gydymas radioaktyviu jodu ar hipotiroidizmas yra absoliučios šių preparatų naudojimo kontraindikacijos (1,32). Taigi, dėl minėtų priežasčių jodo preparatai yra nerekomenduojami lėtinėms žaizdoms gydyti.

Poliheksanidas yra stipri katijoninė bazė veikianti prieš gramneigiamas bei gramteigiamas bakterijas (tarp jų ir prieš *MRSA* - meticilinui rezistentišką *Staphylococcus aureus* bei *VRE* - vankomicinui rezistentiškus enterokokus) ir *Candida albicans*. Jo poveikis nėra greitas (tam prireikia 15-30 minučių). Poliheksanidas jungiasi prie neigiamą krūvį turinčių fosforo junginių (pvz., esančių bakterijų sienelėje), sukeldamas membranos disfunkciją. Galiausiai membranos pažeidimas tampa negrįžtamu ir taip sukeliama mikroorganizmų žūtis. Šis antiseptikas naudojamas skysčio ar gelio pavidalu, kombinacijoje su Ringerio tirpalu, betainu ar poloksameru. Taip pat prieinami ir poliheksanido tvarsčiai, kurie pasižymi tuo, jog visiškai pašalina *Staphylococcus epidermidis* padermes per 24 valandas. Šis antiseptikas žaizdas gydo efektyviau nei sidabro ar jodo preparatai, nes neslopina reepitelizacijos. Poliheksanidas inhibuoja proteolitinius fermentus, todėl jį rekomenduojama pasitelkti, gydant antro laipsnio nudegimus bei epitelio pažeidimus. Nėra duomenų apie bakterijų atsparumą poliheksanidui (greičiausiai taip yra dėl nespecifinio veikimo) bei nėra rasta jokių poliheksanido kryžminių reakcijų su antibiotikais. Tačiau tam tikroms pacientų grupėms (pvz., sergantiems dermatitu, vyresnio amžiaus pacientams ar darbe susiduriantiems su šia medžiaga žmonėms) gali išsivystyti alergija poliheksanidui (maža tikimybė). Didesnį nerimą kelia atlikti tyrimai su gyvūnais, kurie parodė, jog vartojant 28 mg/kg ir daugiau poliheksanido, didėja kraujagyslinių navikų, daugiausiai kepenų hemangiosarkomų, dažnis. Todėl šis antiseptikas laikomas potencialiai kancerogeniniu (32,33). Be to, antiseptiko poliheksanido kontraindikacija yra laikomos žaizdos, kurių dugne matoma kremzlė (1).

Natrio hipochloritas (NaOCl), yra plačiai naudojamas kaip dezinfekantas įvairiose pramonės šakose, tačiau kaip odos bei gleivinių, žaizdų antiseptikas jis nėra toks populiarus. Tai yra nestabilus junginys, kurio veikimas priklauso nuo temperatūros bei pH. Jo veikimas pasireiškia vandenyje, kuomet natrio hipochloritas hidrolizuojasi iki hipochloro rūgšties. Hipochloro rūgšties turintys tirpalai ar geliai gali būti naudojami trauminėms, ūmioms bei lėtinėms žaizdoms gydyti, tačiau tik mažomis koncentracijomis (nuo 0,004% iki 0,03%), nes didesnė nei 0,05 % koncentracija neigiamai veikia fibroblastus ir taip slopina gijimą. Nors natrio hipochloritas veikia vietiskai ir neturi

sisteminio poveikio, tačiau jo naudojimas gali sukelti dermatitą, vietinę audinių nekrozę (pvz., esant didelei NaOCl koncentracijai) ar alergines reakcijas, kurios pasireiškia tinimu, skausmu bei kvėpavimo funkcijos sutrikimu. Reikėtų vengti natrio hipochlorito patekimo į akis, nes jis gali sukelti ragenos pažeidimus (32).

Sidabro preparatai, naudojami žaizdų priežiūrai, pasižymi antibakteriniu poveikiu (tiek prieš gramteigiamas, tiek gramneigiamas bakterijas), tačiau yra lėto veikimo (suveikia per maždaug 30 minučių po kontakto su žaizdos paviršiumi) (32,33). Be to, šie preparatai pasižymi ir priešūždegiminėmis savybėmis, nespecifiškai slopiną fermentą matriksometalo proteinazę, skaidantį kolageną, bei skatina senstančių ląstelių apoptozę (18). Tačiau žaizdos infekcija pseudomonomis yra absoliuti sidabro preparatų naudojimo kontraindikacija, kadangi prieš jas sidabras neveikia (1). Sidabro preparatai mažina ląstelės membranos pralaidumą bei tiesiogiai veikia membranos baltymus, t.y., inaktyvuoja fermentus, taip sukeldami bakterijų žūtį. Šiuo metu dažniausiai naudojamos sidabro nanodalelės, nes manoma, jog sidabro nanodalelių antimikrobinis efektas yra geresnis nei kitų sidabro junginių. Jų veikimas priklauso nuo jų dydžio ir formos: trikampo formos dalelės pasižymi didesniu antimikrobinio veikimu nei sferinės ar lazdelės formos nanodalelės, o didesnės molekulinės masės dalelės didesniu nei mažesnės. Šių preparatų trūkumas yra tas, jog yra stebimas bakterijų plazmidėse koduojamas atsparumas sidabru. Tai kelia ypatingą susirūpinimą, kadangi bakterijos plazmidžių pagalba gali perduoti atsparumą šiems preparatams daugeliui bakterijų rūšių. Iki šiol šių dezinfekantų kryžminių reakcijų su antibiotikais nestebėta. Šiuo metu lėtinių žaizdų gydymui ir infekcijų profilaktikai naudojami sidabro tvarsčiai bei geliai, tačiau, nepriklausomai nuo formos, netirpūs sidabro sulfidai gali nusėsti odoje ar žaizdoje. Sidabro junginių toksiškumas priklauso nuo jų dydžio: mažesnės nanodalelės lengviau prasiskverbia į ląsteles ir sukelia didesnius jų morfologijos pokyčius. Sidabro nanodalelės pažeidžia ląstelių membranas, sukelia deguonies laisvųjų radikalų kaupimąsi ir galiausiai apoptozę. Tyrimai su gyvūnais patvirtino toksiškinį sidabro nanodalelių poveikį tokiems organams kaip kepenys, inkstai, blužnis ir limfmazgiai. Nors įrodyta, jog žmogaus ląstelės yra mažiau jautrios sidabro toksiniam poveikiui, reikėtų naudoti sidabrą vietinai (pvz., gelių ar tvarsčių pavidalu), kadangi vietinis tepimas ant odos nesukelia sidabro kaupimosi vidaus organuose (32,33).

Apibendrinant, šiuo metu rinkoje yra daug antiseptikų, tačiau, gydant žaizdas, reikėtų vengti senųjų antiseptikų, tokių kaip boro rūgštis, etakridino laktatas, kalio permanganatas ar vandenilio peroksidas. Remiantis naujausiomis rekomendacijomis, gydant žaizdas, galima naudoti tokius antiseptikus kaip joduodas povidonas, natrio hipochloritas, oktenidinas, poliheksanidas, ar nanosidabras, tačiau lėtinėms žaizdoms gydymui tinkamiausi yra tik paskutiniai 3 iš jų (t.y., oktenidinas, poliheksanidas, nanosidabras).

Neigiamo slėgio/vakuuminė terapija

Neigiamo slėgio terapijos pirminis poveikis yra makro- bei mikrodeformacijų korekcija, žaizdos sekreto pašalinimas bei opos aplinkos kontrolė. Žaizdą uždengus orui nepralaidžiu, hermetišku tvarsčiu, vakuuminio prietaiso kempinės poros sutraukia žaizdos kraštus, priklausomai nuo jų supančių audinių mobilumo (pvz., esant atvirai pilvo žaizdai, jos kraštai susitrauks daug labiau nei esant galvos odos žaizdai. Tokiu būdu aplinkiniai audiniai apsaugomi nuo deformacijos). Mikrodeformacijos korekcija vyksta mikroskopiniu lygiu, kadangi neigiamo slėgio veikiamos ląstelės išsitempia ir tai palengvina jų dalijimąsi bei dauginimąsi. Taip pat neigiamo slėgio terapija pasižymi ne tik gebėjimu pašalinti didelius kiekius žaizdos eksudato, tačiau tuo pat metu geba užtikrinti izoliuotą, šiltą ir optimaliai drėgną žaizdos aplinką (34). Kitaip tariant, neigiamo slėgio terapija sumažina audinių edemą ir tuo pat metu pagerina kraujotaką (35). Dėl paminėtų neigiamo slėgio terapijos efektų, stebimi ir keli antriniai poveikiai žaizdoje: greitesnis granuliacinio audinio formavimasis, spartesnė ląstelių proliferacija, skatinama angiogenezė, vyksta uždegimo moduliacija bei sumažėja bakterijų skaičius (34). Šiuo metu, norint pasiekti dar efektyvesnę neigiamo slėgio terapijos veikimą, prieš uždėdant vakuuminį prietaisą, žaizdos yra padengiamos fiziologiniu ar vietiniu antiseptiniu tirpalu. Pastarųjų pagalbinių priemonių įvedimas padeda slopinti bakterijų bioplėvelių susidarymą, dar labiau spartėja angiogenezė bei fibroblastų proliferacija, stebimas dar greitesnis granuliacinio audinio formavimasis. To rezultatas - gerokai greitesnis žaizdos užsivėrimas ir trumpesnė pacientų hospitalizacija (35,36). Neigiamo slėgio terapijos indikacijos yra itin plačios, ji gali būti naudojama: lėtinėms, poūmėms, ūminėms, trauminėms, neužsitraukiančioms (*angl. dehisced wounds*) bei fasciotomijos žaizdoms. Taip pat diabetinėms, dėl spaudimo ar lėtinio veninio nepakankamumo susidariusioms opoms, odos lopams ir transplantatams, daliai nudegimų. Norint išvengti audinių pažeidimo, neigiamo slėgio terapijos tvarsčio negalima dėti tiesiogiai ant kraujagyslių, anastomozijų, organų ar nervų. Tokiais atvejais minėtas struktūras reikėtų padengti nesirezorbuojančia medžiaga, ant kurios vėliau gali būti uždėdama vakuuminio prietaiso kempinė. Taip pat neigiamo slėgio terapija yra kontraindikuotina, esant navikui žaizdoje, negydomam osteomielitui, fistulėms. Be to, vakuuminė terapija nerekomenduojama iškart po didelės apimties negyvybingų audinių valymo, kuomet pacientas vartoja antikoagulantus, dėl didelės kraujavimo rizikos (34). Dažniausios neigiamo slėgio terapijos komplikacijos yra: vakuuminės sistemos veikimo sutrikimai (pvz., dėl nesandarumo, drenažinės sistemos užsikimšimo, sutrikus elektros energijos tiekimui), žaizdos infekcija, skausmas, kraujavimas, alergija, odos pažeidimas ir (ar) nekrozė, ribotas paciento mobilumas ir nebendradarbiavimas (37). Taikant šią terapiją pasitaiko ir atveju, kai žaizdos negyja būtent dėl jose paliktų kempinės gabaliukų, todėl pastarųjų skaičius privalo būti dokumentuotas ne tik operavusio chirurgo, bet ir žaizdą perrišančio asmens (34).

Išmanieji tvarščiai

Išmanieji žaizdų tvarščiai (*angl. smart wound dressings*) - tai yra tokie tvarščiai, kurie gali sąveikauti su žaizdomis, užfiksuoti žaizdos būklę ir aplinkos pokyčius bei į juos sureaguoti. Senieji tvarščiai apsaugodavo žaizdas nuo aplinkos poveikio, tačiau šiuolaikiniai tvarščiai yra skirti palengvinti opo gijimo procesą, sustiprindami vieną ar kelis natūralius žaizdų gijimo etapus. Išskiriama keletas šių tvarčių rūšių: biomechaniniai, į dirgiklius reaguojantys, savaime gydantys (*angl. self-healing*), savaime pasišalinantys ir monitoravimo žaizdų tvarščiai. Vienas iš biomechaninių modernių tvarčių pavyzdžių yra temperatūros sužadinamas hidrogelis (38). Hidrogeliai dažnai naudojami žaizdų gydymui, nes palaiko drėgmę žaizdoje, sugeria audinių eksudato perteklių, užtikrina deguonies ir įvairių bioaktyvių faktorių pralaidumą. Tačiau naujųjų hidrogelių sudėtyje galima rasti termoreaktyvų polimerą poli(N-izopropilakrilamidą) (*PNIPAM*). Šis polimeras buvo pasirinktas naudoti žaizdų gydyme būtent dėl jo savybės savaime susitraukti 37 °C laipsnių ir aukštesnėje temperatūroje (39). Kuomet oda nepažeista, jos temperatūra siekia apie 37 °C laipsnius, tačiau atsivėrus žaizdai ar išsivysčius jos infekcijai, temperatūra vietiškai pakyla dėl vietiškai vykstančio uždegiminio proceso. Šiuo principu vadovaujantis buvo sukurtas termoreaktyvus hidrogelis (38). Modernus hidrogelis yra sudarytas iš 2 sluoksnių: temperatūrai jautraus sluoksnio, į kurio sudėtį įeina ir poli(N-izopropilakrilamidas), ir adhezinio paviršiaus iš kvaternizuoto chitozano, kuris leidžia hidrogeliui tvirtai sukibti su oda tam, jog susitraukiant poli(N-izopropilakrilamidui) kartu su juo palengva užsivėrinėtų ir žaizda (38,39). Kvaternizuotas chitozanas pasižymi ir antibakterinėmis bei hemostatinėmis savybėmis, kurios taip pat su efektyvina žaizdų gijimą (39). Taip pat į hidrogelio sudėtį įeina ir sidabro dalelės, užtikrinančios antibakterines tvarščio savybes. Be to, į temperatūrą reaguojančių gelių sudėtį gali būti inkapsuluotas ir priešuždegimiškai veikiantis vaistas - diklofenakas. Esant 25 °C, diklofenakas išsiskiria palaispniui, tačiau kūno temperatūrai pakilus iki 37 °C laipsnių, išsiskiria didesnis vaisto kiekis dėl hidrogelio reagavimo į temperatūrą. Šių preparatų trūkumas yra tas, jog jie turi glaudžiai kontaktuoti su odos paviršiumi, kad gebėtų sureaguoti į temperatūros pokyčius, kuri įvairiose kūno vietose skiriasi (38). Taigi, išmanieji hidrogeliai skatina spartesnę žaizdų užsivėrimą, skatindami vietinį uždegiminį atsaką žaizdoje, granuliacinio audinio formavimąsi, kolageno gamybą, vaskuliarizaciją bei plaukų folikulų formavimąsi (39).

Žaizdų gijimas yra dinamiškas procesas, lydymas įvairių cheminių ir fizikinių pokyčių. Kinta tokie veiksniai kaip temperatūra, žaizdos pH, deguonies lygis, gliukozės kiekis ir daugelis kitų, kurie taip pat gali turėti įtakos lėtinių apatinės galūnės opų gijimui. Todėl buvo sukurti į dirgiklius reaguojantys tvarščiai, kurie padeda užtikrinti stabilias žaizdos gijimo sąlygas (38). Sveikos odos pH yra rūgštinis, maždaug tarp 4 ir 6, tačiau, pažeidus odos vientisumą, pH kinta. Ūmių žaizdų pH yra apie 7,4, o lėtinių žaizdų tarp 7 ir 9, nes jose yra kraujo, audinių skysčio, amoniako ir kitų medžiagų,

kurie pašarmina normalią odos aplinką. Be to, žaizdoje atsiradus bakterinei infekcijai, jos pH sumažės dėl mikroorganizmų išskiriamų rūgščių, tokių kaip pieno ir anglies rūgštis, todėl pH laikomas patikimu rodikliu, vertinant žaizdos gijimo tendenciją. Į pH reaguojantys tvarsčiai pasižymi išskirtinėmis savybėmis: gebėjimu keisti savo morfologiją bei nuo vandenilio jonų priklausančiu skilimu. Į terpę reaguojanti tvarsčio morfologija reiškia, jog tam tikromis sąlygomis tvarstis gali keisti savo pavidalą iš kieto į skystą. Ši savybė yra naudinga perrišimų metu, kadangi neretai dėl per didelio sukibimo su žaizda pacientams tai sukelia skausmą ar antrinį žaizdos pažeidimą. Po gydymo šiais morfologiją keičiančiais tvarsčiais, naudojant rūgštis ar deferoksamino mesilato tirpalą, reikšmingas sumažinamas jų sukibimas, taip tausojant naujai susiformavusius žaizdos audinius. Taip pat, šie hidrogeliai pasižymi į pH reaguojančio skilimu. Ši savybė padeda dozuoti skirtingų hidrogelių sudėtyje esančius vaistus, pvz., tetraciklino hidrochloridą. Bakterijoms dauginantis, kinta žaizdos pH, todėl paspartėja hidrogelio skilimas, padidėja vidinių porų dydis ir išskiriamas didesnis kiekis jo sudėtyje esančio preparato. Kuomet žaizdos pH normalizuojasi - skilimo procesas nutraukiamas. Į pH pokyčius reaguojančių hidrogelių sudėtį dažniausiai įeinantys antibiotikai yra: įvairūs aminoglikozidai (dažniausiai gentamicinas), novobiocinas, vankomicinas ir minociklinas. Tačiau nors antibiotikai šiuo metu yra labiausiai paplitęs metodas gydyti žaizdų infekcijas, ilgalaikis jų vartojimas sukelia šalutinius poveikius bei atsparumą šiems vaistams. Todėl į kai kurių pH reaguojančių hidrogelių sudėtį vietoje antibiotikų įeina kiti antibakterinių ir antioksidantinių savybių turintys junginiai, tokie kaip: medus, kurkuminas, resveratrolis, sidabro junginiai, tanino rūgštis. Iš jų išsiskiria kurkuminas, kuris pasižymi antivirusiniu ir priešuždegiminiu poveikiu bei skatina fibroblastų migraciją, kolageno depoziciją, epitelio regeneraciją bei granuliacinio audinio formavimąsi. Svarbu paminėti, jog į pH reaguojantys preparatai gali būti gaminami ne tik hidrogelių, bet ir nanopluoštų, plėvelių, kempinių ar putų pavidalu (40). Naudojant reaguojančius į pH pokyčius žaizdoje tvarsčius ir vertinant žaizdos pH, rekomenduojama mąstyti kritiškai. Nors dalis tokių tvarsčių, reaguodami į pH didėjimą žaizdoje, nusidažo iš žalios į raudoną spalvą ir tarsi siunčia įspėjamuosius žaizdos infekcijos signalus, reikia turėti omenyje, kad žaizdos eksudatas ar kraujas gali nuspalvinti tvarstį raudona spalva. Todėl raudonai nusidažęs tvarstis nebūtinai reiškia žaizdos infekciją (41). Taigi, į pH reaguojantys preparatai yra multifunkciniai, gali būti personalizuoti ir parinkti individualiai pacientui bei tinkami naudoti įvairioms žaizdoms: lėtinėms, ūminėms, nudegimams, diabetinėms opoms, infekuotoms žaizdoms (40).

Dar viena modernių tvarsčių rūšis yra į šviesą reaguojantys infraraudonųjų spindulių tvarsčiai. Specialūs tvarsčiai yra apšviečiami artimojo diapazono (fizikoje suprantama kaip 700–2500 nm) infraraudonųjų spindulių šviesa, sukeldami lokalią hipertermiją (42). Jie buvo sukurti kaip fototerminės terapijos alternatyva ultravioletiniams spinduliams, nes pasižymi minimalia sąveika su biologiniais komponentais, todėl atitinkamai padidėja jų prasiskverbimo į audinius pajėgumas.

Fototerminės terapijos metu audinių temperatūros pakėlimas iki 41-43 laipsnių gali paskatinti ląstelių proliferaciją, angiogenezę ir audinių regeneraciją, tačiau, norint pasiekti maksimalų antibakterinį efektyvumą, temperatūrą reikia pakelti bent iki 50 laipsnių, sukelti bakterijų sienelės denatūraciją ir žūtį. Be to, fototerminės terapijos metu antibakterinis veikimas pasiekiamas ir susidarant laisviesiems radikalams (43). Šiuo metu kuriami multifunkciniai į aplinką reaguojantys išmanieji tvarsčiai. Vienas tokių pavyzdžių - polikaprolaktono/želatinos pluoštas, kuris pasižymi ne tik fototerminiu veikimu, bet ir dozuojamu antibakterinių medžiagų išskyrimu. Apšvietus jį trumpo diapazono infraraudonaisiais spinduliais, pluoštas pradeda tirpti. To rezultatas yra polikaprolaktono/želatinos pluošto sudėtyje esančių antibakterinių medžiagų, tokių kaip ciprofloksacino hidroklorido ir cinko jonų išsiskyrimas, kurį galima dozuoti, keičiant infraraudonųjų spindulių lazerio parametrus (42). Nepaisant infraraudonųjų spindulių tvarsčių privalumų tokių kaip greitesnis žaizdų gijimas, mažesnė randų susidarymo tikimybė, antibakterinis veikimas, jiems nesivystantis antimikrobinis atsparumas, reikia atsižvelgti ir į galimus šio metodo pavojus. Visų pirma, klaidingas lazerio parametrų, tokių kaip bangos ilgis, intensyvumas ir trukmė, pasirinkimas gali pažeisti audinius ar neturėti jokio poveikio žaizdos gijimui (44). Optimaliausias lazerio bangos ilgis yra tarp 780 nm ir 950 nm, kadangi trumpesnis spindulio ilgis neprasiskverbia pakankamai giliai į audinius, o pasirinkus bangos ilgį virš 1100 nm, audiniai yra pažeidžiami ir oda gali pradėti atsisluoksniuoti ir pasišalinti (45). Be to, reikėtų paminėti, jog pacientai, vartojantys tam tikrus vaistus, kurie gali padidinti jautrumą šviesai (pvz., doksiciklinas gali sukelti nepageidaujamas reakcijas į infraraudonųjų spindulių šviesą). Taip pat, didelio intensyvumo infraraudonieji spinduliai gali pakenkti tinklainei ir neigiamai paveikti pacientų regėjimą. Taigi, vis dar trūksta klinikinių duomenų apie infraraudonųjų spindulių terapijos ilgalaikį efektyvumą ir saugumą. Kol kas šie tvarsčiai yra klinikinių tyrimų su žmogaus audiniais ir gyvūnais stadijoje (44). Taip pat, nėra standartizuotų metodikų medicininiam personalui, kaip pasirinkti tinkamus lazerio parametrus (45). Be to, nėra pakankamai aišku, kaip šią terapiją galima individualizuoti atsižvelgiant į: skirtingus odos fototipus, gretutines paciento ligas, genetines variacijas, rasę ir t.t., (44). Apibendrinant galima teigti, jog išmanieji tvarsčiai yra perspektyvi žaizdų gydymo priemonė, kuri suteikia galimybę monitoruoti tam tikrus žaizdų parametrus bei reaguoti į aplinkos pokyčius.

Negyvybingų audinių šalinimas

Žaizdos išvalymas (*angl. Debridement*) yra vienas iš esminių lokalių lėtinių žaizdų gydymo būdų, kuris leidžia pašalinti negyvybingus audinius iš žaizdos dugno, skatina granuliacinio audinio formavimąsi, mažina infekcijos riziką ir taip paspartina žaizdos gijimą (46). Negyvybingų audinių šalinimas yra skirstomas į mechaninį, chirurginį, autolitinį, fermentinį ar biologinį. Chirurginis žaizdos išvalymas yra pigiausias, greičiausias ir labiausiai prieinamas būdas, tačiau jam

atlikti reikalingi specifiniai klinikiniai įgūdžiai, norint išvengti žaizdos guolio pažeidimo ir per didelės kaulų, sausgyslių, jungiamojo audinio bei raiščių ekspozicijos. Taip pat jam atlikti reikalinga operacinė bei jis gali būti netinkamas pacientams, kurių kraujotaka yra nepakankama užtikrinti efektyviam žaizdos gijimui. Veiksminga alternatyva tradiciniam chirurginiam negyvybingų audinių šalinimui yra ultragarsinis žaizdų valymas, kuris gali būti naudojamas, kuomet chirurginis žaizdos išvalymas yra kontraindikuotinas. Ultragarinio žaizdų valymo veikimo principas ir efektyvumas yra nulemtas dviejų veiksnių: kavitacijos efekto bei mikrosvorių susidarymo. Kavitacija yra procesas, kurio metu susidaro mikroburbuliukai skystoje terpėje. Pastarieji plečiasi ir sprogsa, taip pašalindami negyvybingus audinius ir bioplovėles, nepažeidžiant sveikų aplinkinių audinių. Šio proceso metu kartu pasišalina ir žaizdoje esančios bakterijos, kurių kiekio sumažėjimas reikšmingai prisideda prie spartesnio žaizdos gijimo. Ultragarsinis prietaisas sukelia vibraciją, kuri lemia mikrosrautų intersticiniame skystyje susidarymą. Pastarieji keičia ląstelių membranų pralaidumą bei antrinių pernešėjų aktyvumą, o tai lemia aktyvesnę baltymų sintezę, putliųjų ląstelių degranuliaciją ir padidėjusią augimo faktorių gamybą. Antrinis to efektas yra neoangiogenezės bei fibroblastų stimuliavimas žaizdoje. Įrodyta, jog gydymas ultragarsiniu žaizdų valymo metodu skatina granuliacinio audinio susidarymą žaizdos dugne, dėl ko trumpėja sunkiai gyjančių žaizdų gijimo laikas (47). Ultragarsinis žaizdų valymas yra veiksmingas gydymo būdas sunkiai gyjančioms žaizdoms. Tačiau išskiriamos pacientų grupės, kuriems šis metodas atneša daugiausiai naudos:

1. Kliniškai nestabiliems pacientams,
2. Pacientams, turintiems prastą kraujagyslinį statusą,
3. Pacientams, kuriems pasireiškusi neuroišemija,
4. Pacientams, kurių žaizdos yra arti kritiškai svarbių struktūrų, kurias būtų rizikinga pažeisti, atliekant chirurginį žaizdos valymą,
5. Pacientams, kurie negali reguliariai lankytis ligoninėje (gali būti taikoma slaugos namuose),
6. Vartojantiems antikoagulantus ir turintiems didelę kraujavimo riziką, (manoma, kad ultragarinio žaizdų valymo metodas yra saugesnis didelę kraujavimo riziką turintiems pacientams, lyginant su chirurginiu žaizdos išvalymu)
7. Pacientams, kurių žaizdos dugnas yra padengtas bioplovele.

Tačiau ultragarsinis žaizdų valymo metodo taip pat turi trūkumų bei kontraindikacijų. Viena didžiausių šio metodo silpnybių yra procedūros skausmingumas. Be to, ultragarsinis valymas neturėtų būti naudojamas, esant ūmiai žaizdos infekcijai, atveriant abscesus, šalinant navikus ar gangrenavusius audinius. Šis metodas taip pat nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra taikoma chemoterapija, kadangi pastarieji gali patirti ypatingai stiprų skausmą procedūros metu (48).

Biologinis negyvybingų audinių šalinimas skirstomas į keletą rūšių: autolitinį, fermentinį, medicininio medaus bei lervų žaizdos išvalymą. Šiuo metu neretai naudojami įvairūs autolitiniai tvarščiai (pvz., hidrogeliai, hidrokoloidai, polimerinių membranų preparatai), skirti žaizdoms, turinčioms nekrotizavusių audinių ir (ar) padengtoms fibrinu. Jų veikimo principas yra skatinti žmogaus endogeninių proteolitinių fermentų išsiskyrimą. Tokiu būdu autolitiniai tvarščiai iš esmės paskatina organizmui būdingą gebėjimą suskaidyti nekrotinį audinį bei paskatinti granuliacinio audinio formavimąsi. Šių tvarščių privalumas yra tas, jog jų naudojimas yra neskausmingas, todėl ypač tinka jautresniems pacientams, kurie netoleruoja agresyvių žaizdos valymo formų. Taip pat biologiniam žaizdos išvalymui gali būti naudojami ir fermentiniai tepalai (pvz., su kolagenaze), kurie specifiskai skaido negyvus, nekrotizavusius audinius. Jie yra rekomenduojami daug drėgmės turinčioms ir (ar) fibrozinėms žaizdoms bei ypač tiems pacientams, kurie yra netinkami chirurginiam gydymui, kadangi fermentinis žaizdos valymas yra mažiau traumuojantis. Šie tepalai gali turėti šalutinių poveikių: po ilgalaikio naudojimo galimos alerginės reakcijos bei žaizdos dugno maceracija. Be to, šių tepalų naudojimas gali būti skausmingas (49). Dar vienas biologinio žaizdos valymo metodas yra gydomasis medus, kuris dėl savo osmosinių savybių tinka įvairių tipų žaizdų gydymui. Dėl didelio osmosinio slėgio iš gilesnių žaizdos zonų ištraukiamas limfinis skystis, kuris automatiškai pašalina negyvus, pažeistus ar užkrėstus audinius, nes yra gausus proteazių šaltinis (50). Be to, medaus sudėtyje yra ne tik angliavandenių, baltymų, aminorūgščių, bet ir fermentų, pvz., gliukozės oksalatas. Taip pat verta paminėti dar porą savybių, kurios stiprina medaus antibakterinį poveikį: žemas jo pH (3-4,5) bei vandenilio peroksido išsiskyrimo skatinimas. Tačiau medaus naudojimas nerekomenduojamas pacientams, alergiškiems bičių nuodams (49,51).

Dar vienas iš biologinio žaizdos valymo būdų yra lervų terapija, naudojant *Phaenicia sericata* ar *Lucilia sericata* rūšies lervas. Šis gydymo metodas yra naudojamas, gydant lėtines, infekuotas, vaistams atsparias žaizdas, ypač jei negalimas chirurginis gydymas. Lervų maišelis dedamas teisiai ant žaizdos ir tuomet padengiamas natrio chloridu sudrėkintu tvarščiu, kuris yra ne tik pralaidus orui, bet ir leidžia pasiskirstyti drėgmei. Tuomet jos išskiria fermentus, kurie selektyviai skaido nekrotinius audinius, biofilmus (49) bei skatina granuliacinio audinio formavimąsi (46). Tai veikia antimikrobiškai, kartu tausoja gretimus sveikus audinius. Taikant šią terapiją, lėtinės žaizdos gyja greičiau, efektyviau, sumažinamas tiek sisteminių, tiek vietinių antibiotikų vartojimas bei mažėja galūnių amputacijos rizika (49). Tačiau ši terapija yra kontraindikuotina, jei žaizdos dugne yra matomos kraujagyslės ar yra didelė kraujavimo rizika. Kai kurie pacientai teigia, jog ši terapija yra skausminga, tačiau šis skausmas nėra stiprus ir gali būti suvaldomas analgetikų pagalba (46,49). Dalis pacientų susiduria su psichologiniais sunkumais, taikant biologinio žaizdos valymo terapiją. Jie jaučia nerimą, jog lervos ištrūks iš tinklelio, bijo skausmo, jaučia pasibjaurėjimą jomis. Dauguma pacientų po pokalbio su gydytoju ar psichoterapeutu išdrįsta išbandyti terapiją ir vėliau ją net

rekomenduotų kitiems. Dažniausiai pacientai pasiryžta išbandyti lervas, nes nori padaryti viską, jog išgytų jų opas, tačiau reikėtų atsižvelgti į paciento išreiškiamą valią, jei jis visgi atsisako šios terapijos (46).

CHIRURGINIS GYDYMAS

Neretai padengti didelio ploto audinių defektus pasitelkiama odos persodinimo operacija. Tam, jog būtų įmanoma ją atlikti, reikia tinkamai paruošti apatinės galūnės opos audinį, pvz., skutamosios chirurgijos metodu. Skutamoji chirurgija (*angl. Shaving Therapy*) yra vietiškai taikoma chirurginė technika, kurios metu randinis audinys yra lokaliai pašalinamas jį „nuskutant“ specialiu chirurginiu instrumentu - dermatomu. Apatinės galūnės opos dugnas yra „skutamas“ sluoksnis po sluoksnio, kol pasiekiamas sveikai atrodantis, pakankamas tolesniam gijimui užtikrinti, kapiliarinę kraujotaką turintis audinys. Skutamosios chirurgijos pagrindinis tikslas yra paruošti audinių plotą odos transplantacijai. Paruošimas reikalingas, kadangi, esant lėtinei apatinės galūnės opai, vietiškai persistuojanti uždegiminė reakcija sukelia audinių, tarp jų ir fascijos, randėjimą (52). Kuomet audinys yra paruoštas, galima atlikti odos transplantaciją, kuri yra svarbi ne tik arterinių bei veninių lėtinių apatinės galūnės opų, bet ir diabetinių bei trauminių žaizdų, nudegimų, onkologinės rezekcijos defektų gydymo dalis. Pagal kilmę odos transplantatai yra skirstomi į autotransplantatus, alotransplantatus (iš gyvo ar mirusio donoro) bei ksenotransplantatus (dažniausiai tam naudojama kiaulių ar galvijų oda), tačiau šiuo metu pirmo pasirinkimo transplantatas yra autotransplantatas (53). Įrodyta, jog odos transplantacija paspartina veninių opų gijimą: po odos transplantacijos vidutinė gijimo trukmė yra apie 2-3 savaites, tuo tarpu gydant žaizdą konservatyviai - 6 mėnesiai (54). Spartesnio gijimo antrinis poveikis yra sumažėjęs skausmas, pagerėjusi paciento su sveikata susijusi gyvenimo kokybė bei pasitenkinimas gydymu (53). Dažniausi iššūkiai, lemiantys persodintos odos neprigijimą, yra seromos ar hematomos po transplantatu susidarymas, kurios vėliau gali ir infekuotis. Kovoiant su šiais iššūkiiais, odos persodinimo chirurgijoje pradėta naudoti neigiamo slėgio terapija. Jos vaidmuo čia yra stabilizuoti odos transplantatą ir gerinti jo sukibimą su žaizda. Be to, neigiamo slėgio terapija užtikrina perteklinio žaizdos skysčio pašalinimą, todėl yra efektyvi seromos ir hematomos susidarymo prevencijos priemonė. Taip pat ir kitos vakuuminės terapijos savybės, tokios kaip: vietinės kraujotakos gerinimas, granuliacinio audinio formavimosi stimuliavimas, optimalaus drėgmės lygio palaikymas bei infekcijos rizikos mažinimas, reikšmingai prisideda prie transplantato prigijimo sėkmės. Rekomenduojamas vakuuminės terapijos neigiamas slėgis odos transplantacijos chirurgijoje yra -80mmHg (55). Taigi, siekiant optimizuoti odos transplantaciją, rekomenduojama pasitelkti skutamosios chirurgijos bei neigiamo slėgio terapijos kombinacijas.

Neretai klinikinėje praktikoje susiduriama su situacijomis, kuomet žaizdos gijimui bei galūnės išsaugojimui konservatyvių gydymo priemonių nebeužtenka. Įvertinus revaskuliarizacijos

poreikį bei naudą pagal WIFI klasifikaciją ir nustatčius, jog potenciali gydymo nauda yra didesnė nei rizika bei išsamiai aptarus tai su pacientu (-e) ir jo (jos) artimaisiais, tokiais atvejais pasitelkiami chirurginiai metodai, reikalingi atkurti apatinės galūnės arterinę kraujotaką. Nusprendus, jog konkrečiam ligoniui bus atliekama atvira chirurginė arterijų rekonstrukcinė operacija, pasirenkama jos chirurginė taktika. Tam gali būti pasirenkama šuntavimo operacija su autologinės venos transplantatu arba arterijos sintetiniu pakaitalu - protezu. Taip pat gali būti naudojamas autologinis, jaučio perikardo ar sintetinis [pvz., poliesterinis (dakroninis) ar politetrafluoretileninis (PTFE)] kraujagyslės lopas, papildomai atliekant endarterektomiją ar be jos. Endarterektomija dažniausiai pasitelkiama trumpiems arterijų užakimams ar susiaurėjimams. Kraujagysliniai lopai taip pat dažniausiai naudojami trumpiems aterosklerozės pažeistiems arterijų segmentams, kuomet siekiama padidinti kraujagyslės spindį. Ilgo segmento kraujagyslių užakimams tinkamiausia priemonė yra šuntavimo procedūra, kuriai dažniausiai pasirenkama autologinė vena (pvz., didžioji poodžio vena *lot. Vena saphena magna*) arba politetrafluoretileninis transplantatas, tačiau autologinės venos transplantatas yra ilgaamžiškesnis sprendimas. Didžiausi atviros chirurgijos privalumai yra tai, jog ją taikant sukaupia ilgametė klinikinė patirtis. Be to, atviri chirurginiai metodai gali būti pritaikomi, nepriklausant nuo anatominės kraujagyslės morfologijos bei paciento inkstų funkcijos (56). Tačiau atviros chirurgijos operacijos taip pat turi ir rizikų: didesnė žaizdos ar kraujagyslių protezo infekcijos rizika, didesnė gretimų struktūrų pažeidimo bei mirties rizika, jai taikyti dažniausiai reikalinga bendroji anestezija (56,57). Taip pat kaip vienas iš revaskuliarizacijos metodų gali būti pasirenkamas endovaskulinis ar hibridinis gydymas, kombinuojant atviros ir endovaskulinės chirurgijos metodus. Tai gali būti vienintelė galimybė išsaugoti galūnę sunkios klinikinės būklės pacientams, kuriems būtų rizikinga taikyti bendrąją anesteziją. Šio gydymo metu gali būti pasirenkamos skirtingos gydymo taktikos, pvz., perkutaninė transluminalinė balioninė angioplastika su arba be arterijos stentavimu (58). Endovaskulinė chirurgija pasižymi šiais privalumais: ją galima atlikti taikant vietinę nejautrą, trumpesnis hospitalizacijos laikas, mažesnė komplikacijų rizika (hematoma, infekcija, kraujavimas, sepsis) lyginant su atvira chirurgija (57). Tačiau endovaskulinė chirurgija turi ir trūkumų: tai yra brangus metodas, galimas kontrastinių medžiagų sukeltas inkstų pažeidimas, ji nėra tinkama tam tikrą kraujagyslinę anatomiją turintiems pacientams (58). Galiausiai, tiek endovaskulinė, tiek atvira chirurgija turi panašius pasisekimo rodiklius, vertinant 30 dienų, 1 ir 3 metų išgyvenamumą, techninį pasisekimą bei galūnės išsaugojimą 3 metų laikotarpiu (57). Todėl sprendimas dėl chirurginės technikos turėtų būti priimamas, atsižvelgiant į individualius paciento rizikos veiksnius, anatomiją, išreikštą valią bei chirurgo patirtį ir gydymo galimybes.

Veninėms opoms užgydyti taip pat gali būti reikalingi chirurginiai metodai. Paviršinių venų refluksas yra ne tik labai dažnas, bet ir gali reikšmingai prisidėti prie odos pažeidimo bei galūnių opų formavimosi. Paviršinių venų reflukso šalinimo operacijos yra indikuojamos

pacientams, kuriems pasireiškia venų ligoms būdingi pokyčiai apatinės galūnės odoje (pagal CEAP klasifikaciją nuo C4 iki C6 stadijos). Tačiau kenčiantiems nuo veninių ligų simptomų pacientams (C2s), kuriems stebimos varikozinės venos, taip pat gali būti naudingos veninio reflukso šalinimo operacijos. Krištiškiau reikėtų vertinti pacientus, kuriems pasireiškusi tik apatinių galūnių edema, kadangi kojų patinimą gali sukelti ne tik veninis nepakankamumas (pvz., stazinis širdies nepakankamumas, kepenų cirozė). Tokiu atveju veninio reflukso šalinimas chirurginiu būdu neatneš norimų rezultatų. Pacientams, kuriems stebimos teleangiektazijos ir (ar) voratinklinės venos (C1) apatinės galūnės odoje, chirurginės reflukso šalinimo intervencijos gali būti atliekamos dėl kosmetinių priežasčių. Sprendžiant dėl chirurginio gydymo, reikėtų atsižvelgti ne tik į kojų venų dvigubo skenavimo ultragarsu ir doplerografijos duomenis, bet ir į paciento pageidavimus, numatomą chirurginės intervencijos poveikį gyvenimo kokybei bei lėtinio veninio nepakankamumo progresavimo riziką. Paviršinių venų refluksas gali būti šalinamas tiek minimaliai invazyviais, tiek atvirais chirurginiais metodais. Endoveninės abliacijos procedūros yra skirstomos į termines ir netermines. Visos endoveninės abliacijos procedūros yra atliekamos ultragarso kontrolėje. Gali būti atliekama lazerinė ar radiodažnuminė terminė venų abliacija, tuo tarpu neterminė abliacija gali būti atliekama pasitelkus cianoakrilato klijus, skleroterapijos putas ar skystį venoms. Neterminė abliacija yra mažiau skausminga ir po šios procedūros susidaro mažiau ekchimozių lyginant su termine abliacija. Naudojant cianoakrilato klijus, geriausi rezultatai pasiekiami šalinant venas, kurių spindis neviršija 20 mm, o skleroterapija yra efektyviausia, kuomet venų spindis neviršija 6 mm. Skleroterapija, naudojant tam skirtas putas, šiuo metu yra dažniausiai taikomas neterminės abliacijos metodas, nes tai yra paprastai atliekama procedūra. Be to, skleroterapija, naudojant specialias putas, yra pigesnė nei neterminė abliacija, naudojant cianoakrilato klijus. Skleroterapija, pasitelkiant skleroterapinį skystį, yra laikoma auksiniu standartu teleangiektazijų ir voratinklinių venų gydyme. Tačiau terminė abliacija šiuo metu turi aukštesnius efektyvumo įrodymus lyginant su netermine abliacija. Terminės abliacijos metodų privalumai ypač matomi šalinant venas, kurių spindis yra didesnis nei 12mm, nes taikant neterminę abliaciją didelio spindžio venoms didėja flebito rizika. Terminės abliacijos vienas svarbiausių privalumų yra mažesnė recidyvavusių varikozinių venų rizika nei taikant neterminę abliaciją. Lyginant terminės abliacijos metodus tarpusavyje, radiodažnuminė abliacija yra mažiau skausminga ir po jos susidaro mažiau kraujosruvų nei po lazerinės abliacijos. Išsiplėtusios kojų venos gali būti šalinamos ir minimaliai invazyviu chirurginiu būdu, atliekant flebektomiją. Siekiant geresnių kosmetinių rezultatų endoveninės procedūros vis labiau populiarėja ir nuošalyje palieka tradicinius chirurginius metodus. Svarbu pabrėžti, jog visų paviršinių venų reflukso šalinimo metodų rezultatai paciento gyvenimo kokybei yra panašūs, todėl chirurginė technika turėtų būti parenkama individualiai pacientui, įvertinus jo norus, norimos šalinti venos spindį, chirurgo patirtį bei galimybes. Giliųjų venų obstrukcija taip pat gali būti gydoma chirurginiais

metodais, kuomet neinvazyviais metodais nepasiekiami norimi gydymo rezultatai. Dažniausiai veninės obstrukcijos chirurginiam gydymui pasirenkamos pacientų grupės yra simptominiai ligoniai, kenčiantys nuo potrombozinio sindromo ir (ar) lėtinės giliųjų venų obstrukcijos bei kurių būklė pagal CEAP klasifikaciją yra tarp C3 ir C6 stadijų. Potrombozinis sindromas tai yra lėtinio veninio nepakankamumo simptomų ir požymių rinkinys, kurį sukelia veninė obstrukcija ir (ar) refliuksas išsivystęs po giliųjų venų trombozės (13). Paprastai potrombozinis sindromas yra diagnozuojamas ir klasifikuojamas, naudojant Villalta klasifikaciją. Už kiekvieną šiam sindromui būdingą simptomą (t.y., skausmas, sunkumo jausmas galūnėje, besikartojantis mėšlungis, galūnės tirpimas, niežulys) ir klinikinius požymius (pvz., pretibialinė edema, skausmas paspaudus blauzdą, hiperpigmentacija, paraudimas, varikozinės venos, odos sukietėjimas) ir jų pasireiškimo laipsnį yra skiriami balai. Potrombozinis sindromas yra diagnozuojamas, jei surenkama 5 ar daugiau balų arba stebima atsivėrusi veninės kilmės opa. Pagal surinktą Villalta balų skaičių potrombozinis sindromas yra skirstomas pagal sunkumą: 5-9 balai apibrėžia lengvą ligos formą, 10-14 balų- vidutinio sunkumo, ≥ 15 sunkią ligą. Tačiau jei stebima atsivėrusi veninės kilmės opa, potrombozinis sindromas yra klasifikuojamas kaip sunkios formos, neatsižvelgiant į surinktų balų skaičių (žr. 6 lentelę) (59).

6 lentelė. Villalta potrombozinio sindromo klasifikacija (59)

Simptomas/ klinikinis požymis	Nestebimas	Lengvo laipsnio	Vidutinio laipsnio	Didelio laipsnio
Simptomai				
Skausmas	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Mėšlungis	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Sunkumo jausmas galūnėje	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Parestezija	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Niežulys	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Klinikiniai požymiai				
Pretibialinė edema	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Odos sukietėjimas	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Hyperpigmentacija	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Paraudimas	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Varikozinės venos	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Skausmas paspaudus blauzdą	0 balų	1 balas	2 balai	3 balai
Veninės kilmės opa	Nestebima			Stebima

Nors chirurginio gydymo indikacijos yra diskutuotinos ir bendro sutarimo tarp specialistų apibrėžiant absoliučias indikacijas nėra, tačiau rekomenduojamos veninės rekanalizacijos technikos yra gana

panašios. Endovaskulinėmis procedūromis galima gydyti tiek intra-, tiek ekstraluminalines veninio nutekėjimo obstrukcijos priežastis. Operacijos metu saugumui užtikrinti naudojami įvairūs vaizdiniai tyrimo metodai: venos punktavimas yra vykdomas ultragarso kontrolėje, operacijos metu naudojama kontrastinė venografija, o šiuo metu Europos kraujagyslių chirurgijos draugija netgi rekomenduoja apsvarstyti intravaskulinio ultragarso naudojimą veninėms stentavimo procedūroms. Nors duomenų yra nedaug, bendras sutarimas yra tas, kad vien perkutaninės transluminalinės angioplastikos stambių venų obstrukcijai gydyti nepakanka, todėl dažniausiai papildomai pasitelkiamas stentavimas. Chirurginė iliokavalinių kraujagyslių rekonstrukcija yra atliekama retai, nes trūksta tvirtų įrodymų, patvirtinančių jos klinikinę naudą. Chirurginiai potrombozinio sindromo gydymo metodai yra taikomi išskirtiniais atvejais, kuomet konservatyvus gydymas yra nesėkmingas, nėra jokių kitų gydymo alternatyvų, liga CEAP klasifikacijoje apibrėžiama kaip C4 - C6, stebimas sunkus potrombozinis sindromas su ar be kasdieninę veiklą stipriai ribojančiu veniniu šlubumu. Šiais retais atvejais iliokavalinių kraujagyslių rekonstrukcijai gali būti pasitelkiamas *Palma* šuntavimas (kryžminis safenoliakinių ar safenofemoralinių kojų venų šuntavimas), naudojant autologinę veną ar sintetinį [pvz., politetrafluoretileno (PTFE)] protezą. Taip pat galima papildomos arterioveninės fistulės suformavimo operacija, tačiau pastarosios rezultatai yra ypač prieštaringai vertinami. Nepaisant to, šią procedūrą galima pasiūlyti pacientams, kuriems numatoma didelė protezo spindžio užakimo, nepakankamos kraujotakos bei stazės rizika. Nėra didelio skirtumo kokia eilės tvarka pacientams koreguojama giliųjų venų obstrukcija ir paviršinių venų refluksas, tačiau pastarasis įprastai yra šalinamas pirmiau, kadangi tai yra daug dažnesnis radinys. Galiausiai, jei veninio reflukso ir veninės obstrukcijos šalinimo procedūros neatneša norimų rezultatų, galima taikyti chirurginį giliųjų venų reflukso gydymą, tačiau tai yra itin retai taikomos intervencijos (13).

Būtina pabrėžti, jog nepaisant to, kuris gydymo metodas ar jų kombinacija pasirenkama, svarbiausia yra atsižvelgti į paciento su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Lėtinės žaizdos daro didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei: socialiniam gyvenimui, fizinei bei psichologinei sveikatai. Keli šių aspektų pavyzdžiai būtų: sumažėjęs paciento mobilumas, patiriamas skausmas, išskiriamas specifinis žaizdos kvapas bei eksudatas, varginantys miego sutrikimai. Tokie pacientai dažnai patiria psichologinį stresą dėl sumažėjusio savarankiškumo bei darbingumo, išvaizdos ir kūno įvaizdžio pokyčių, ligos finansinių ir laiko sąnaudų bei viso to poveikiui socialiniam gyvenimui. Labai svarbu įvertinti paciento su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, kadangi, atsižvelgiant į labiausiai pacientą paliečiančias problemas, galima modifikuoti gydymą ar pasitelkti tam tikras pagalbines priemones (1). Taip pat, paciento subjektyviai vertinama būseną bei valios pareiškimas, leidžia efektyviau bendradarbiauti su ligoniu ir jam prisiimti daugiau atsakomybės už savo sveikatą. Dažniausi rizikos veiksniai, tokie kaip: rūkymas, netinkamas medikamentų vartojimas, nesubalansuota dieta, fizinio aktyvumo stoka ir jų savalaikis eliminavimas labiausiai priklauso nuo paciento pastangų, todėl jei jis

bus patenkintas gydymu ir sąmoningai suvoks, jog gali daryti teigiamą įtaką savo sveikatai, yra didesnė tikimybė, kad pacientas įdės pastangų ir veiks išvien, siekdamas mažinti rizikos veiksnių sukeltą žalą sveikatai (4). Norint objektyvizuoti gydymą ir turėti galimybę palyginti jo rezultatus proceso eigoje, galima pasitelkti įvairius klausimynus, tokius kaip: *Wound-QoL* (angl. *Questionnaire on quality of life with chronic wounds*), *FLQA-w* (angl. *Freiburg Life Quality Assessment for wounds*), *CWIS* (angl. *Cardiff Wound Impact Schedule*), *WWS* (angl. *Wuerzburg Wound Score*) (60). *CWIS* yra specialiai lėtinių galūnių opų turintiems pacientams sukurtas klausimynas, padedantis įvertinti lėtinės žaizdos poveikį socialiniam gyvenimui, fiziniams negalavimams bei kasdienybei (61). Į *FLQA-w* kriterijus be jau minėtų aspektų (fiziniai simptomai, kasdienybė ir socialinis gyvenimas) taip pat įtraukiami ir psichologinės gerovės, gydymo naštos bei pasitenkinimo gydymu kriterijai (62). *WWS* išsiskiria tuo, jog apima tokius aspektus kaip galūnės amputacijos baimė bei numanoma sumažėjusi gyvenimo trukmė dėl atsivėrusios žaizdos (1). *Wound-QoL* yra turbūt populiariausias, su sveikata susijusios gyvenimo kokybės indekso pagrindu parengtas klausimynas. Jį sudaro 17 klausimų, kuriuos galima suskirstyti į 3 kategorijas: fizinė sveikata, psichologinė būseną, kasdieninis gyvenimas ir 1 klausimas apie finansinę naštą (63). Gydymo eigoje rekomenduojama pasitelkti tą patį klausimyną terapinio pasisekimo vertinimui proceso eigoje. Šie klausimynai gali padėti išsigryninti pacientui svarbiausias sveikatos problemas bei iš naujo įvertinti pasirinktus gydymo metodus, į juos pasižiūrėti kritiškai bei juos modifikuoti, atsižvelgiant į paciento valią.

PASIŪLYMAI:

1. Klinikinėje praktikoje rekomenduojama užtikrinti subalansuotą ir visavertę pacientų, kenčiančių nuo lėtinių galūnių opų, mitybą.
2. Sudarant gydymo planą, rekomenduojama taikyti M.O.I.S.T. akronimu trumpinama žaizdų gydymo strategiją, kuri padeda atsižvelgti į pagrindinius lėtinių apatinių galūnių opų poreikius.
3. Rekomenduojama kombinuoti gydymo metodus, atsižvelgiant į lėtinės apatinės galūnės opos morfologiją, išsivysčiusias komplikacijas, gretutines ligas bei gautus naujus klinikinius duomenis.
4. Veninėms opoms užgydyti tikslinga pašalinti veninį refliuksą ir pagerinti veninio kraujo nuotėkį iš galūnės.
5. Prieš pradėdant gydymą ir jo eigoje, rekomenduojama naudoti pasirinktus klausimynus, kurie padėtų atsižvelgti į paciento gyvenimo būdą, įvertinti skundus bei objektyvizuoti pasitenkinimą gydymu.

IŠVADOS:

1. Oktenidino dichloridas šiuo metu rinkoje yra universaliausias antiseptikas lėtinių apatinių galūnių opų gydymui, tačiau nanosidabras ir poliheksanidas taip pat gali būti veiksmingi ir praturtinti tvarsčių sudėtį.
2. Neigiamo slėgio terapija yra multifunkcinė priemonė, gebanti palaikyti optimalų drėgmės kiekį opoje, koreguoti žaizdos deformacijas bei šalinti didelį kiekį eksudato išskiriančių žaizdų sekretą. Būtent dėl šių priežasčių vakuuminės terapijos indikacijos yra itin plačios.
3. Prieš taikant lėtinių galūnių opų gydymo priemones kasdieninėje klinikinėje praktikoje (pvz., infraraudonųjų spindulių tvarsčius, antioksidacinius hidrogelius, į pH reaguojančius tvarsčius) būtina įsitikinti, kad priemonės atitiktų klinikinius saugumo ir veiksmingumo reikalavimus.
4. Ateityje kasdienėje klinikinėje praktikoje bus pasitelkiami multifunkciniai, keičiantys savo morfologiją ir užtikrinantys žaizdos monitoravimą tvarsčiai.
5. Padengti didelio ploto audinių defektus gali būti pasitelkiama odos transplantacija.
6. Norint užtikrinti sėkmingą ir greitą arterinių opų gijimą, būtina įvertinti kraujotakos atstatymo poreikį, riziką bei naudą ir optimaliai pritaikyti šiuolaikinius chirurginius metodus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dissemond J, Kröger K, e.V ICW. Chronic Wounds - Englische Ausgabe: Diagnostics - Therapy - Health Care [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2021. Available from: https://books.google.lt/books?id=w-W_zQEACAAJ
2. Eriksson E, Liu PY, Schultz GS, Martins-Green MM, Tanaka R, Weir D, Gould LJ, Armstrong DG, Gibbons GW, Wolcott R, Olutoye OO, Kirsner RS, Gurtner GC. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen.* 2022 Mar;30(2):156-171. doi: 10.1111/wrr.12994. Epub 2022 Feb 7. Erratum in: *Wound Repair Regen.* 2022 Jul;30(4):536. PMID: 35130362; PMCID: PMC9305950.
3. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019 Jan;27(1):114-125. doi: 10.1111/wrr.12683. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30362646.
4. Klein TM, Andrees V, Kirsten N, Protz K, Augustin M, Blome C. Social participation of people with chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J.* 2021 Jun;18(3):287-311. doi: 10.1111/iwj.13533. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33314686; PMCID: PMC8244007.
5. Marola S, Ferrarese A, Solej M, Enrico S, Nano M, Martino V. Management of venous ulcers: State of the art. *Int J Surg.* 2016 Sep;33 Suppl 1:S132-4. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.06.015. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27353850.
6. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes.* 2021 Jun 15;12(6):827-838. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.827. PMID: 34168731; PMCID: PMC8192257.
7. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med.* 2019 Oct;132(10):1133-1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043. Epub 2019 May 29. PMID: 31150643.
8. Nordanstig J, Behrendt CA, Baumgartner I, Belch J, Bäck M, Fitridge R, Hinchliffe R, Lejay A, Mills JL, Rother U, Sigvant B, Spanos K, Szeberin Z, van de Water W; ESVS Guidelines Committee; Antoniou GA, Björck M, Gonçalves FB, Coscas R, Dias NV, Van Herzele I, Lepidi S, Mees BME, Resch TA, Ricco JB, Trimarchi S, Twine CP, Tulamo R, Wanhainen A; Document Reviewers; Boyle JR, Brodmann M, Dardik A, Dick F, Goëffic Y, Holden A, Kakkos SK, Kolh P, McDermott MM. Editor's Choice -- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024 Jan;67(1):9-96. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.08.067. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37949800.
9. Dean SM. Cutaneous Manifestations of Chronic Vascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Mar-Apr;60(6):567-579. doi: 10.1016/j.pcad.2018.03.004. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29534983.
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke

- Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620.
11. Santler B, Goerge T. Chronic venous insufficiency - a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 May;15(5):538-556. doi: 10.1111/ddg.13242. PMID: 28485865.
 12. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar;34(2):269-283. doi: 10.3904/kjim.2018.230. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30360023; PMCID: PMC6406103.
 13. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfé N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbanek T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024. Epub 2022 Jan 11. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022 Aug-Sep;64(2-3):284-285. PMID: 35027279.
 14. Gohel M. Pathophysiology of Varicose Veins, Chronic Venous Insufficiency and Venous Ulceration. In 2020. p. 525–39.
 15. Cerqueira LO, Duarte EG, Barros ALS, Cerqueira JR, de Araújo WJB. WiFi classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras*. 2020 May 8;19:e20190070. doi: 10.1590/1677-5449.190070. PMID: 34178056; PMCID: PMC8202158.
 16. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020 Sep;10(9):200223. doi: 10.1098/rsob.200223. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32993416; PMCID: PMC7536089.
 17. Falcone M, De Angelis B, Pea F, Scalise A, Stefani S, Tasinato R, Zanetti O, Dalla Paola L. Challenges in the management of chronic wound infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep;26:140-147. doi: 10.1016/j.jgar.2021.05.010. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144200.
 18. Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *J Clin Med*. 2020 Dec 24;10(1):29. doi: 10.3390/jcm10010029. PMID: 33374372; PMCID: PMC7795034.
 19. McIntosh E, Horspool M, Levesley M, Logan P, Klonizakis M. The co-design of an exercise-based, lifestyle intervention for people with venous leg ulcers; a self-care, expert-supported strategy for a chronic condition. *Int Wound J*. 2023 Sep;20(7):2528-2539. doi: 10.1111/iwj.14117. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36883381; PMCID: PMC10410337.
 20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219-29. doi: 10.1177/0022034509359125. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20139336; PMCID: PMC2903966.

21. Cifuentes Rodríguez J, Guerrero S. Psychosocial factors of patients with venous leg ulcers and their association with healing. *ESTIMA Braz J Enteros Ther.* 2020 Jun 8;18.
22. Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K. Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. *Int Wound J.* 2020 Oct;17(5):1246-1254. doi: 10.1111/iwj.13378. Epub 2020 May 6. PMID: 32378317; PMCID: PMC7949234.
23. Cereda E, Veronese N, Caccialanza R. Nutritional therapy in chronic wound management for older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024 Jan 1;27(1):3-8. doi: 10.1097/MCO.0000000000000990. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37921900. 2024 Jan;
24. Dissemmond J, Chadwick P, Weir D, Alves P, Isoherranen K, Lázaro Martínez JL, Swanson T, Gledhill A, Malone M. M.O.I.S.T. Concept for the Local Therapy of Chronic Wounds: An International Update. *Int J Low Extrem Wounds.* 2024 Apr 4:15347346241245159. doi: 10.1177/15347346241245159. Epub ahead of print. PMID: 38571403.
25. Xu Z, Han S, Gu Z, Wu J. Advances and Impact of Antioxidant Hydrogel in Chronic Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* 2020 Mar;9(5):e1901502. doi: 10.1002/adhm.201901502. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31977162.
26. He Z, Xu Q, Newland B, Foley R, Lara-Saez I, Curtin J, et al. Reactive oxygen species (ROS): Utilizing injectable antioxidative hydrogels and ROS-producing therapies to manage the double-edged sword. *J Mater Chem B.* 2021 Aug 28;9.
27. Zhou C, Xu R, Han X, Tong L, Xiong L, Liang J, et al. Protocatechuic acid-mediated injectable antioxidant hydrogels facilitate wound healing. *Compos Part B Eng.* 2023 Feb 1;250:110451.
28. Hu B, Ouyang Y, Zhao T, Wang Z, Yan Q, Qian Q, Wang W, Wang S. Antioxidant Hydrogels: Antioxidant Mechanisms, Design Strategies, and Applications in the Treatment of Oxidative Stress-Related Diseases. *Adv Healthc Mater.* 2024 Jan 2:e2303817. doi: 10.1002/adhm.202303817. Epub ahead of print. PMID: 38166174.
29. Thi PL, Lee Y, Tran DL, Thi TTH, Kang JI, Park KM, Park KD. In situ forming and reactive oxygen species-scavenging gelatin hydrogels for enhancing wound healing efficacy. *Acta Biomater.* 2020 Feb;103:142-152. doi: 10.1016/j.actbio.2019.12.009. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31846801.
30. Xu Z, Liu G, Liu P, Hu Y, Chen Y, Fang Y, Sun G, Huang H, Wu J. Hyaluronic acid-based glucose-responsive antioxidant hydrogel platform for enhanced diabetic wound repair. *Acta Biomater.* 2022 Jul 15;147:147-157. doi: 10.1016/j.actbio.2022.05.047. Epub 2022 May 29. PMID: 35649507.
31. Chen F, Qin J, Wu P, Gao W, Sun G. Glucose-Responsive Antioxidant Hydrogel Accelerates Diabetic Wound Healing. *Adv Healthc Mater.* 2023 Aug;12(21):e2300074. doi: 10.1002/adhm.202300074. Epub 2023 May 1. PMID: 37021750.
32. Babalska ZŁ, Korbecka-Paczkowska M, Karpiński TM. Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Dec 2;14(12):1253. doi: 10.3390/ph14121253. PMID: 34959654; PMCID: PMC8708894.
33. Alves PJ, Barreto RT, Barrois BM, Gryson LG, Meaume S, Monstrey SJ. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm. *Int Wound J.* 2021 Jun;18(3):342-358. doi: 10.1111/iwj.13537. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33314723; PMCID: PMC8244012.

34. Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future. *Int Wound J.* 2013 Dec;10 Suppl 1(Suppl 1):15-9. doi: 10.1111/iwj.12170. PMID: 24251839; PMCID: PMC7950903.
35. Giri P, Krishnaraj B, Chandra Sistla S, Sistla S, Basu D, Shankar G, Akkilagunta S, Ruparelia J. Does negative pressure wound therapy with saline instillation improve wound healing compared to conventional negative pressure wound therapy? - A randomized controlled trial in patients with extremity ulcers. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Dec 24;61:73-80. doi: 10.1016/j.amsu.2020.12.015. PMID: 33408857; PMCID: PMC7773677.
36. Diehm YF, Fischer S, Wirth GA, Haug V, Orgill DP, Momeni A, Horch RE, Lehner B, Kneser U, Hirche C. Management of Acute and Traumatic Wounds With Negative-Pressure Wound Therapy With Instillation and Dwell Time. *Plast Reconstr Surg.* 2021 Jan 1;147(1S-1):43S-53S. doi: 10.1097/PRS.0000000000007610. PMID: 33347062.
37. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Sep-Oct;10(5):845-848. doi: 10.1016/j.jcot.2019.06.015. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31528055; PMCID: PMC6739293.
38. Ruonan Dong, Baolin Guo, Smart wound dressings for wound healing, *Nano Today*, Volume 41, 2021, 101290, ISSN 1748-0132, <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>.
39. Li M, Liang Y, He J, Zhang H, Guo B. Two-Pronged Strategy of Biomechanically Active and Biochemically Multifunctional Hydrogel Wound Dressing To Accelerate Wound Closure and Wound Healing. *Chem Mater.* 2020 Dec 8;32:9937–53.
40. Han Z, Yuan M, Liu L, Zhang K, Zhao B, He B, et al. pH-Responsive wound dressings: advances and prospects. *Nanoscale Horiz.* 2023;8(4):422–40.
41. Clemens Gamerith, Daniel Luschig, Andreas Ortner, Nikolas Pietrzik, Jan-Hinrich Guse, Michael Burnet, Marieke Haalboom, Job van der Palen, Andrea Heinzle, Eva Sigl, Georg M. Gübitz, pH-responsive materials for optical monitoring of wound status, *Sensors and Actuators B: Chemical*, Volume 301, 2019, 126966, ISSN 0925-4005, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126966>.
42. Chen L, Zhang D, Cheng K, Li W, Yu Q, Wang L. Photothermal-responsive fiber dressing with enhanced antibacterial activity and cell manipulation towards promoting wound-healing. *J Colloid Interface Sci.* 2022 Oct;623:21-33. doi: 10.1016/j.jcis.2022.05.013. Epub 2022 May 6. Erratum in: *J Colloid Interface Sci.* 2022 Dec 15;628(Pt B):829-830. PMID: 35569222.
43. Graça M, Moreira A, Correia I. Application of near-infrared light responsive biomaterials for improving the wound healing process: A review. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024 Mar 1;93:105409.
44. Ilídio J. Correia MFPG André F Moreira. Application of near-infrared light responsive biomaterials for improving the wound healing process: A review. 2024 Mar;
45. Oyebo O, Houeild NN, Abrahamse H. Photobiomodulation in diabetic wound healing: A review of red and near-infrared wavelength applications. *Cell Biochem Funct.* 2021 Jul;39(5):596-612. doi: 10.1002/cbf.3629. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33870502.
46. Moya-López J, Costela-Ruiz V, García-Recio E, Sherman RA, De Luna-Bertos E. Advantages of Maggot Debridement Therapy for Chronic Wounds: A Bibliographic Review. *Adv Skin*

- Wound Care. 2020 Oct;33(10):515-525. doi: 10.1097/01.ASW.0000695776.26946.68. PMID: 32941225.
47. Flores-Escobar S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, López-Moral M, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E. Ultrasound-Assisted Wound (UAW) Debridement in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Mar 30;11(7):1911. doi: 10.3390/jcm11071911. PMID: 35407519; PMCID: PMC8999695.
 48. Swanson T, Lázaro-Martínez JL, Braumann C, Kirchhoff JB, Gächter B, van Acker K. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting. *J Wound Care*. 2020 Feb 2;29(2):128-135. doi: 10.12968/jowc.2020.29.2.128. PMID: 32058848.
 49. Anghel EL, DeFazio MV, Barker JC, Janis JE, Attinger CE. Current Concepts in Debridement: Science and Strategies. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Sep;138(3 Suppl):82S-93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000002651. PMID: 27556779.
 50. Scepankova H, Combarros-Fuertes P, Fresno JM, Tornadijo ME, Dias MS, Pinto CA, Saraiva JA, Estevinho LM. Role of Honey in Advanced Wound Care. *Molecules*. 2021 Aug 7;26(16):4784. doi: 10.3390/molecules26164784. PMID: 34443372; PMCID: PMC8398244.
 51. El-Ashram S, El-Samad LM, Basha AA, El Wakil A. Naturally-derived targeted therapy for wound healing: Beyond classical strategies. *Pharmacol Res*. 2021 Aug;170:105749. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105749. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34214630.
 52. Franks PJ, Barker J, Collier M, Gethin G, Haesler E, Jawien A, Laeuchli S, Mosti G, Probst S, Weller C. Management of Patients With Venous Leg Ulcers: Challenges and Current Best Practice. *J Wound Care*. 2016 Jun;25 Suppl 6:S1-S67. doi: 10.12968/jowc.2016.25.Sup6.S1. PMID: 27292202.
 53. Serra R, Rizzuto A, Rossi A, Perri P, Barbetta A, Abdalla K, Caroleo S, Longo C, Amantea B, Sammarco G, de Francis S. Skin grafting for the treatment of chronic leg ulcers - a systematic review in evidence-based medicine. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):149-157. doi: 10.1111/iwj.12575. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26940940; PMCID: PMC7949524.
 54. Ren SY, Liu YS, Zhu GJ, Liu M, Shi SH, Ren XD, Hao YG, Gao RD. Strategies and challenges in the treatment of chronic venous leg ulcers. *World J Clin Cases*. 2020 Nov 6;8(21):5070-5085. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5070. PMID: 33269244; PMCID: PMC7674718.
 55. Jiang ZY, Yu XT, Liao XC, Liu MZ, Fu ZH, Min DH, Guo GH. Negative-pressure wound therapy in skin grafts: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Burns*. 2021 Jun;47(4):747-755. doi: 10.1016/j.burns.2021.02.012. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33814213.
 56. Chaikof, Elliot L., and Richard P. Cambria, eds. 2014. *Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy : Anatomy and Technique*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
 57. Tang QH, Chen J, Hu CF, Zhang XL. Comparison Between Endovascular and Open Surgery for the Treatment of Peripheral Artery Diseases: A Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2020 Jan;62:484-495. doi: 10.1016/j.avsg.2019.06.039. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31476425.
 58. Wilson, S.E., Jimenez, J.C., Veith, F.J., Naylor, A.R., & Buckels, J.A.C. (Eds.). (2016). *Vascular Surgery: Principles and Practice, Fourth Edition (4th ed.)*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315381770>. 2017.

59. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg.* 2013 Jan;57(1):254-61. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.011. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23182156.
60. Zhu X, Olsson MM, Bajpai R, Järbrink K, Tang WE, Car J. Health-related quality of life and chronic wound characteristics among patients with chronic wounds treated in primary care: A cross-sectional study in Singapore. *Int Wound J.* 2022 Aug;19(5):1121-1132. doi: 10.1111/iwj.13708. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854234; PMCID: PMC9284657.
61. van Doorn LP, Sijberden JP, Brouwers JJWM, Goossens LD, Hamming JF. Validation of the Dutch translation of the Cardiff wound impact schedule for evaluation of the health-related quality of life of patients with chronic wounds. *Int Wound J.* 2020 Oct;17(5):1225-1230. doi: 10.1111/iwj.13388. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32350991; PMCID: PMC7540679.
62. Augustin M, Herberger K, Rustenbach SJ, Schäfer I, Zschocke I, Blome C. Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Life Quality Assessment-wound module, a disease-specific instrument. *Int Wound J.* 2010 Dec;7(6):493-501. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00732.x. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20880326; PMCID: PMC7951359.
63. von Stülpnagel CC, da Silva N, Augustin M, van Montfrans C, Fife C, Fagerdahl AM, Gamus A, Klein TM, Blome C, Sommer R. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised Wound-QoL questionnaire. *Wound Repair Regen.* 2021 May;29(3):452-459. doi: 10.1111/wrr.12901. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595907.