

Využití oxidované celulózy v terapii chronických ulcerací cévního původu – výsledky klinické studie

Slonková, V., Vašků, V.

I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně a LF MU
přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Souhrn

Využití oxidované celulózy v terapii chronických ulcerací cévního původu – výsledky klinické studie

Na I. dermatovenerologické klinice FN U sv. Anny v Brně probíhala v letech 2006–2007 klinická studie, jejímž cílem bylo ověření bezpečnosti a účinnosti oxidované celulózy (OC) při terapii chronických bérco- vých ulcerací.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů s chronickými bérco- vými ulceracemi venózní nebo smíšené etiologie, které trvaly déle než 3 měsíce a nejevily známky hojení při standardní tera- pii. Polovina pacientů byla léčena hydrogenvápenatou solí OC (skupina 1), druhá polovina pacientů byla léčena čistou OC (skupina 2). Obě skupiny byly statisticky srovnatelné (průměrný věk pacientů, doba trvá- ní ulcerací, plocha ulcerací). OC byla aplikována po dobu 2 měsíců s převazy po 1–3 dnech. Průběh hoje- ní byl hodnocen v týdenních intervalech.

Výsledky: Pro hodnocení účinnosti léčby v závislosti na použité formě OC a době léčení byla použita dvou- cestná metoda ANOVA. Již po 2 týdnech léčby došlo ke statisticky významnému zmenšení plochy vředů u obou skupin pacientů, přičemž u skupiny 1 byl navíc patrný stálý klesající trend – hodnoty plochy vředů se statisticky významně lišily od počátečního stavu i po 3 týdnech léčby. Podobně došlo po aplikaci obou forem OC i ke statisticky významnému snížení relativních hodnot bolesti, a to více u skupiny 1, u které se statisticky významně liší bolest jednak již při první kontrole po týdnu léčby, a dále i po 4 týdnech léčby.

Závěr: Obě formy oxidované celulózy urychlují hojení chronických bérco- vých ulcerací, jedná se zejmé- na o urychlení granulace a epitelizace. Již po týdnu aplikace dochází rovněž k rychlé úlevě od bolesti, což vede ke zlepšení kvality života pacientů ještě před zhojením bérco- vého vředu. Podle statistického zhodno- cení byly zjištěny lepší výsledky u skupiny pacientů léčených hydrogenvápenatou solí oxidované celulózy.

Klíčová slova: oxidovaná celulóza – bérco- vé ulcerace – hojení ran – kvalita života

Summary

Oxidated Cellulose in the Therapy of Chronic Leg Ulcers – Results of Clinical Study

Objective: Safety and effectivity of oxidated cellulose (OC) in the therapy of chronic leg ulcers were evaluated at the First Department of Dermatovenereology of the St. Anna University Hospital in Brno during years 2006–2007.

Material and methods: 30 patients with chronic leg ulcers of venous or mixed aetiology lasting for longer than 3 months and without response to standard therapy were involved in the study. Half of patients was treated with the hydrogencalcium salt of oxidized cellulose (group 1), the second half was treated with the pure oxidized cellulose (group 2). Both groups were statistically comparable (mean age, size and duration of ulcers). OC were applied once in 1–3 days for the period of 2 months. Healing was evaluated weekly.

Results: Double-way ANOVA method was used to evaluate the length of therapy and the effect of thera- py depending on the used OC type. After 2 weeks the statistically significant decrease of ulceration size was observed in both patient groups, while in the group 1 the continuous decrease was seen – the reduction of ini- tial size of ulcerations were statistically significant after 3 weeks as well. Similarly, the statistically significant decrease of relative pain value in both groups was observed mostly in the group 1. In this group the pain was significantly lower after the first and the fourth week of therapy.

Conclusion: Both types of OC accelerate chronic leg ulcers healing especially influencing granulation and epithelisation. After 1 week the pain relief is already evident thus improving the quality of life even before wound closure. Statistical evaluation showed better results in patients treated with the hydrogencalcium salt of OC.

Key words: oxidized cellulose – leg ulcers – wound healing – quality of life

ÚVOD

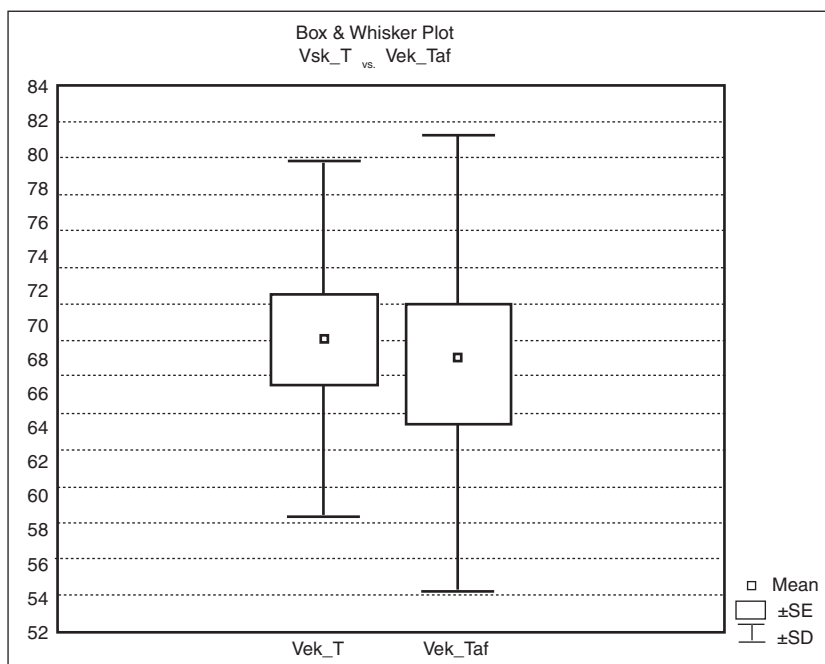
Bércové ulcerace představují závažný zdravotní problém pro společnost. Udává se, že ve vyspělých zemích je prevalence bércových vředů 0,6–3,6 na 1000 obyvatel (8). Jedná se o chronické onemocnění – 60 % ulcerací trvá déle než 6 měsíců, 33 % se hojí déle než 1 rok (2). Závažný je i fakt, že u 2/3 pacientů dojde nejméně 1krát k recidivě ulcerace (8). Bércové ulcerace výrazně negativně ovlivňují kvalitu života, a to zejména kvůli bolesti, kterou pacienti pocítují. Je proto třeba ověřit všechny léčebné postupy, které mohou přispět k urychlení hojení ulcerací.

Na I. dermatovenerologické klinice v Brně probíhala od listopadu 2006 do listopadu 2007 klinická studie, jejímž cílem bylo ověřit bezpečnost a účinnost oxidované celulózy (OC) v léčbě bércových ulcerací a porovnat účinnost obou forem oxidované celulózy, tj. čisté OC (v grafech označená jako Taf) a hydrogenvápenaté soli OC (v grafech označená jako T). Jednalo se o preparáty firmy Bioster – Traumacel biodress (hydrogenvápenatá sůl OC) a Traumacel TAF light (čistá OC).

Oxidovaná celulóza je produkt selektivní oxidace celulózy rostlinného původu (bavlny). Je plně biodegradabilní, je resorbována do 48–72 hodin v závislosti na množství exsudátu. Byla zkoumána účinnost dvou forem OC – čisté oxidované celulózy (polyglukuronová kyselina) a částečně neutralizované OC (hydrogenvápenatá sůl polyglukuronové kyseliny – parciálně neutralizovaná OC zachovávající kyselý charakter látky). Čistá OC i hydrogenvápenatá sůl OC jsou využívány v chirurgii již řadu let především pro své hemostatické účinky. Ionty kalcia přítomné v hydrogenvápenaté soli OC se při hojení ran navíc vážou na receptory bolesti, čímž je blokují (3). Výsledkem je snížení bolesti v ráně a tím zlepšení kvality života pacientů ještě před zhojením bércové ulcerace. Ionty kalcia rovněž podporují hojení tím, že zvyšují osmotický tlak v ráně, což podporuje migraci makrofágů a růstových faktorů do rány. Výsledkem je aktivace fibroblastů. Studie *in vitro*, které se zabývaly účinkem oxidované celulózy na dermální fibroblasty, pro-

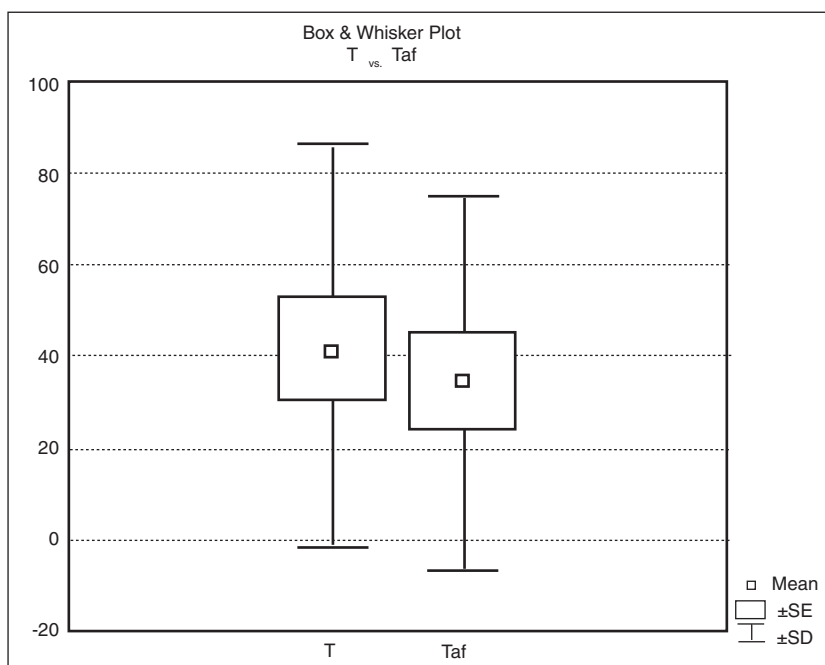
kázaly, že oxidovaná celulóza vede k přímé stimulaci proliferace fibroblastů a významně zvyšuje jejich metabolickou aktivitu (3, 4). Přesný mechanismus účinku však dosud není znám.

Lze předpokládat i příznivý vliv OC v obou formách na snížení pH v ráně, čímž dochází ke snížení aktivity proteáz. Proteázy jsou proteolytické enzymy, které jsou součás-



Obr. 1. Porovnání střední hodnoty a směrodatné odchylky věku pacientů ve skupinách léčených odlišným přípravkem.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC



Obr. 2. Porovnání střední hodnoty a směrodatné odchylky plochy vředů ve skupinách léčených odlišným přípravkem.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

tí exsudátu chronických ran. Proteázy zpomalují hojení ran tím, že poškozují granulační tkáň a podporují zánětlivou fázi hojení ran. Aktivita proteáz významně závisí na pH v ráně. Chronické rány mají průměrné pH 7,4 – při tomto pH vykazují proteázy maximální aktivitu. Tato aktivita klesá při nižším, tj. lehce kyselém pH. Snížením pH v ráně tedy dochází ke snížení aktivity proteáz a tím k urychlení hojení.

MATERIÁL A POPIS METODIKY

a) Charakteristika souboru

Do studie bylo zařazeno celkem 30 pacientů s chronickými bércovými ulceracemi venózní nebo smíšené etiologie, které trvají déle než 3 měsíce a nejeví známky hojení při standardní terapii (lokální terapie a adekvátní kompresivní terapie).

Výběr konkrétní formy OC závisel na pořadí pacienta ve studii – pacienti č. 1–5, dále 11–15 a dále 21–25 byli léčeni hydrogenvápenatou solí OC (skupina 1), pacienti č. 6–10, dále 16–20 a dále 26–30 byli léčeni čistou OC (skupina 2).

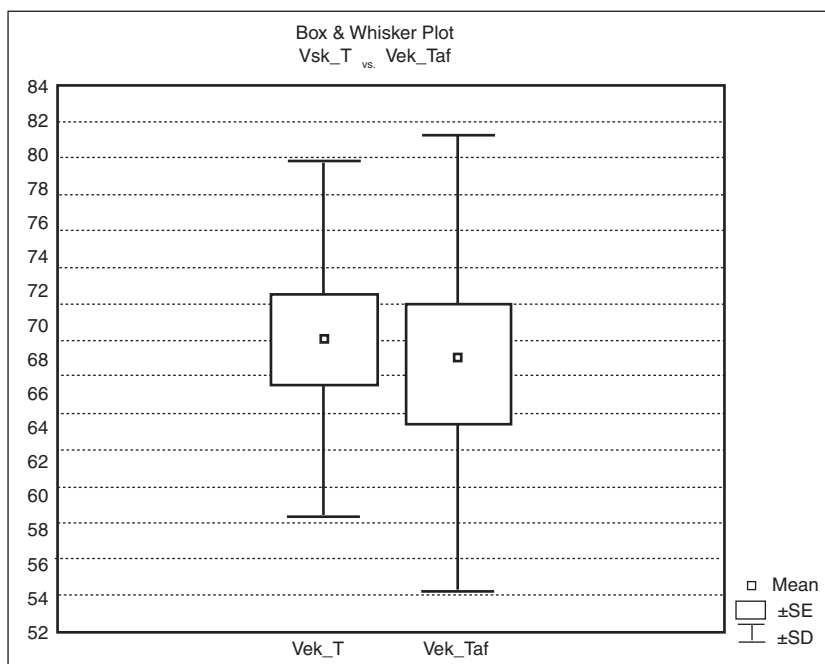
Z celkového počtu 30 pacientů bylo celkem 9 mužů a 21 žen. Průměrný věk pacientů ve skupině 1 byl 70,07 let (v rozpětí 51–84 let), ve skupině 2 byl 68,73 let (v rozpětí 48–84 let).

Průměrná doba trvání ulcerací byla u 1. skupiny 64,27 měsíců (s časovým rozpětím 5 měsíců – 38 let), u 2. skupiny byla 22,20 měsíců (s časovým rozpětím 3 měsíce – 7 let). Protože doba trvání má značný rozptyl a nemá normální rozdělení, byla pro srovnání data zlogaritmována. Potom mají již normální rozdělení a je možné použít t-test. Jednotlivé skupiny se neliší (i kdyby byly pro srovnání použity nelogaritmované hodnoty).

Ve skupině 1 se jednalo u 7 pacientů o venózní ulcerace a u 8 pacientů o ulcerace smíšené etiologie, ve skupině 2 byly u 5 pacientů zjištěny venózní ulcerace a u 10 pacientů ulcerace smíšené.

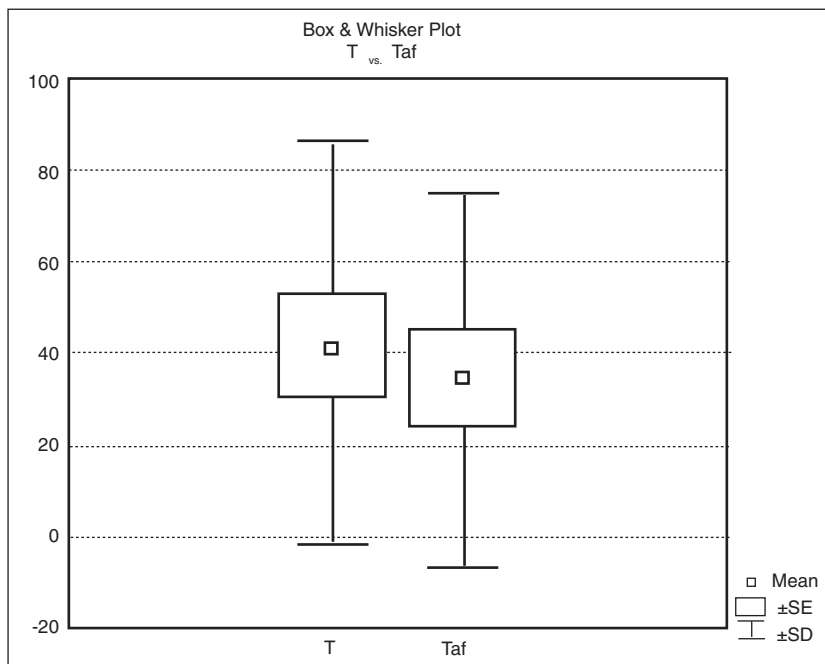
b) Vyšetření pacientů

Všichni pacienti byli podrobně vyšetřeni anamnesticky,



Obr. 3. Porovnání střední hodnoty a směrodatné odchylky doby trvání onemocnění pacientů ve skupinách léčených odlišným přípravkem.

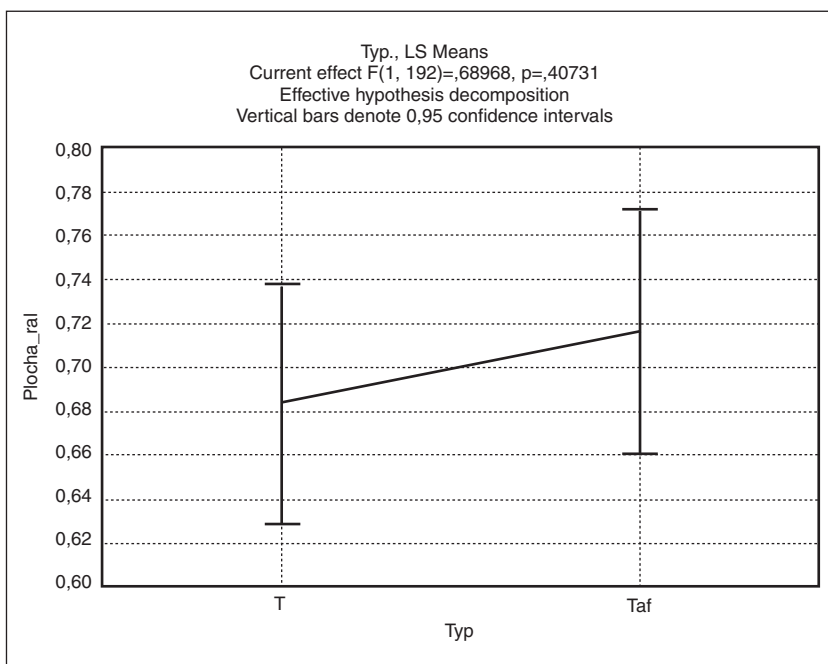
Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC



Obr. 4. Porovnání střední hodnoty a směrodatné odchylky bolesti pacientů ve skupinách léčených odlišným přípravkem.

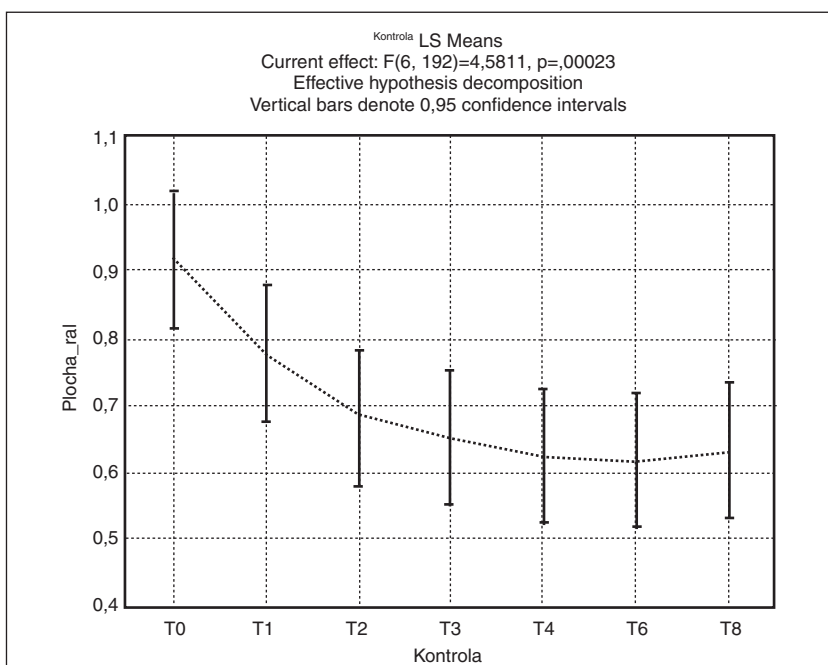
Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

ky, klinicky, dopplerovskou ultrasonografií včetně stanovení indexu tlaku kotník/paže (ABI – ankle/brachial index) a digitální fotopletysmografií. Dále byly provedeny laboratorní odběry – KO+diff a biochemické vyšetření – glykémie, urea, kreatinin, cholesterol, AST, ALT, GMT, bilirubin, CB, albumin, CRP, glykovaný Hb.



Obr. 5. Srovnání střední hodnoty plochy vředů všech pacientů léčených odlišnými přípravky.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC



Obr. 6. Srovnání střední hodnoty plochy vředů všech pacientů během jednotlivých kontrol, léčených odlišnými přípravky.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

Rovněž bylo provedeno bakteriologické vyšetření ze spodiny ulcerace.

Na základě vyšetření byl stanoven charakter ulcerace.

Vylučovací kritéria byla následující:

- čistě arteriální ulcerace
- ulcerace menší než 2 cm² či trvající méně než 3 měsíce

- špatně kompenzovaný diabetes melitus (glykovaný hemoglobin více než 8,5 %)
- výrazná anémie (hemoglobin méně než 100 g/l)
- dekompenzovaná srdeční insuficience
- výrazná hypoproteinemie (albumin méně než 35 g/l)
- ABI méně než 0,7
- maligní tumor s generalizací
- celková imunosupresivní terapie
- alergie na oxidovanou celulózu

Pacienti splňující kritéria byli na základě informovaného souhlasu zařazeni do studie.

c) Standardizace léčebného postupu

Před první aplikací porovnávaných forem OC byl zdokumentován charakter ulcerace (digitální fotografie, nákres na fólii a planimetrické zpracování), byl zaznamenán stav spodiny ulcerace i jejího okolí, stupeň exsudace. Dále byla číselně zaznamenána bolest, kterou pacient cítí, a to pomocí numerické škály bolesti (NRS). Numerická škála bolesti představuje jednu z možností, jak kvantitativně hodnotit intenzitu bolesti.

Před aplikací OC byla ulcerace obkládána Dermacynem, poté bylo ošetřeno okolí ulcerace zinkovým olejem a do ulcerace byla aplikována OC, která byla kryta mastným tylem, vrstvou gázy, fixována hydrofilním obinadlem a následně 2–3 krátkotáznými obinadly.

Celková doba aplikace oxidované celulózy byla 8 týdnů.

Převazy probíhaly po 1–3 dnech v závislosti na stupni exsudace, zpočátku většinou denně, ve 2. měsíci od zařazení do studie většinou po 2–3 dnech.

Klinické kontroly probíhaly 1. měsíc v týdenních intervalech, 2. měsíc po 2 týdnech. Při každé klinické kontrole byla hodnocena velikost ulcerace (digitální fotografie, nákres na

fólii a planimetrické zpracování), charakter spodiny ulcerace, stupeň exsudace, charakter okolí ulcerace. Pacienti číselně zaznamenali bolest, kterou cítí, a to pomocí numerické škály bolesti. Pomocí speciálního dotazníku byla hodnocena i kvalita života pacientů, a to před zahájením studie a poté při ukončení studie. Rovněž byla hodnocena spokojenost pacientů s terapií oxidovanou celulózu.

VÝSLEDKY

V první fázi bylo ověřeno, zda obě skupiny pacientů pochází z jednoho základního souboru. Obě skupiny pacientů byly porovnány pomocí t-testu pro nezávislé hodnoty. Ve všech sledovaných parametrech (tj. věk pacientů, plocha vředů, doba trvání onemocnění, bolest) bylo zjištěno, že skupiny pacientů se neliší – hodnoty p jsou vyšší než 0,05 (obr. 1–4).

Průměrná plocha vředu před zahájením studie byla u 1. skupiny 42,37 cm² a u 2. skupiny 34,55 cm².

Průměrná bolest byla před zahájením studie u 1. skupiny 6,07 a u 2. skupiny 6,87 (hodnoceno numerickou škálou bolesti).

Pro **typ onemocnění** (venózní a smíšený) byl proveden Fisher exact p test, na základě kterého bylo zjištěno, že rozdělení ve skupinách se také neliší ($p=0,35$).

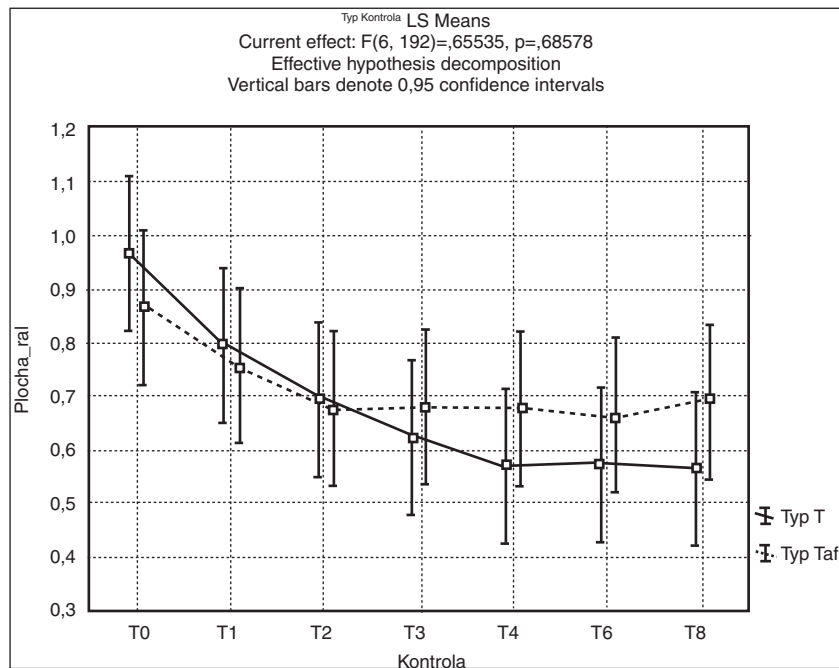
Hodnoty plochy měly u pacientů velký rozptyl a navíc neměly v průběhu léčby normální rozdělení. Z tohoto důvodu byly pro další analýzu použity hodnoty relativní (naměřené hodnoty byly vyděleny hodnotou maximální), které navíc vykazovaly normální rozdělení.

Pro **hodnocení účinnosti léčby** v závislosti na použité formě OC a době léčby byla použita **dvoucestná metoda ANOVA**.

Ukázalo se, že hodnoty relativní **plochy ulcerací** se u skupiny 1 a u skupiny 2 vzájemně v průběhu léčby statisticky neliší (obr. 5).

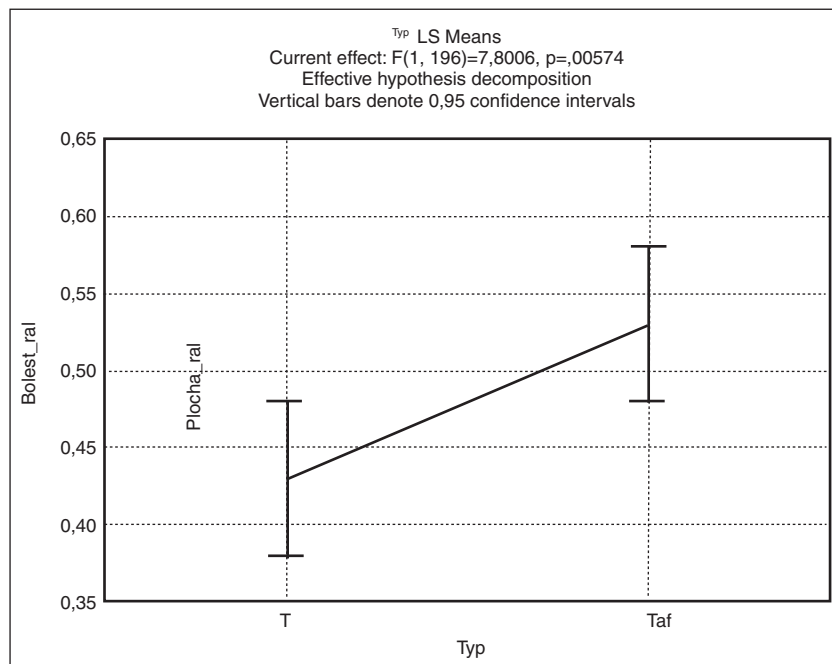
Statisticky významně však došlo ke zmenšení plochy vředů ($p=0,00027$) (obr. 6) – na základě následného post-hoc Tukey testu se již po 2 týdnech léčby hodnoty plochy ulcerací (stav T2) statisticky liší od plochy ulcerací na počátku léčby (stav T0).

V grafu na obr. 7 jsou vyneseny střední hodnoty relativní plochy obou forem OC během léčby včetně 95 % konfidencí intervalů. Z tohoto grafu je zřejmé, že lepších výsledků bylo dosaženo u skupiny 1 (tj. u pacientů léčených hydrogenvápenatou solí OC) – z grafu je zřejmý stálý klesající trend relativní plochy vředů. Naopak u pacientů léčených čistou formou OC jsou hodnoty relativní plochy vředů vyšší než u skupiny 1 a od kontroly v čase T2 (tj. po 2 týdnech léčby) se již praktic-



Obr. 7. Graf závislosti střední hodnoty relativní plochy vředů u obou typů preparátu během léčby včetně 95% konfidencí intervalů.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

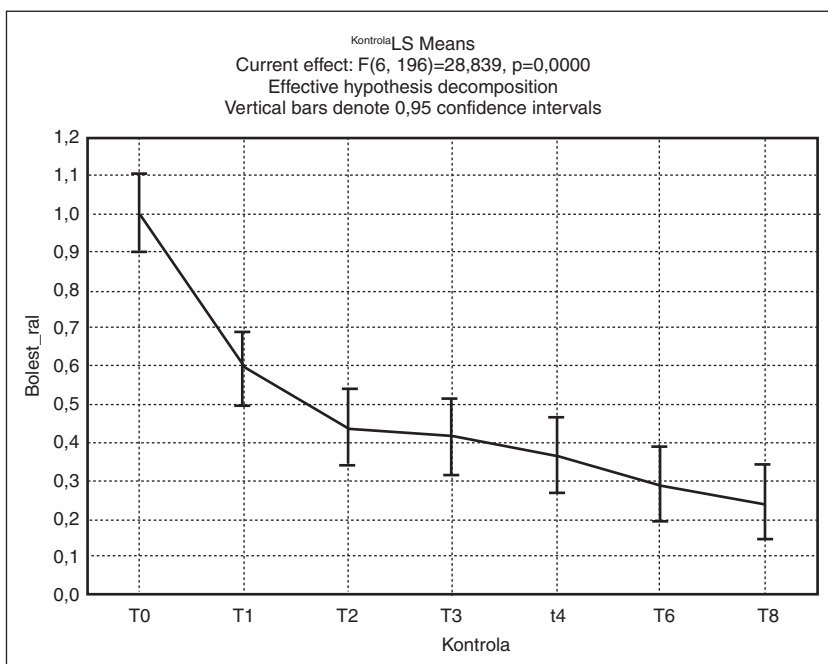


Obr. 8. Srovnání střední hodnoty bolesti všech pacientů léčených odlišnými přípravky.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

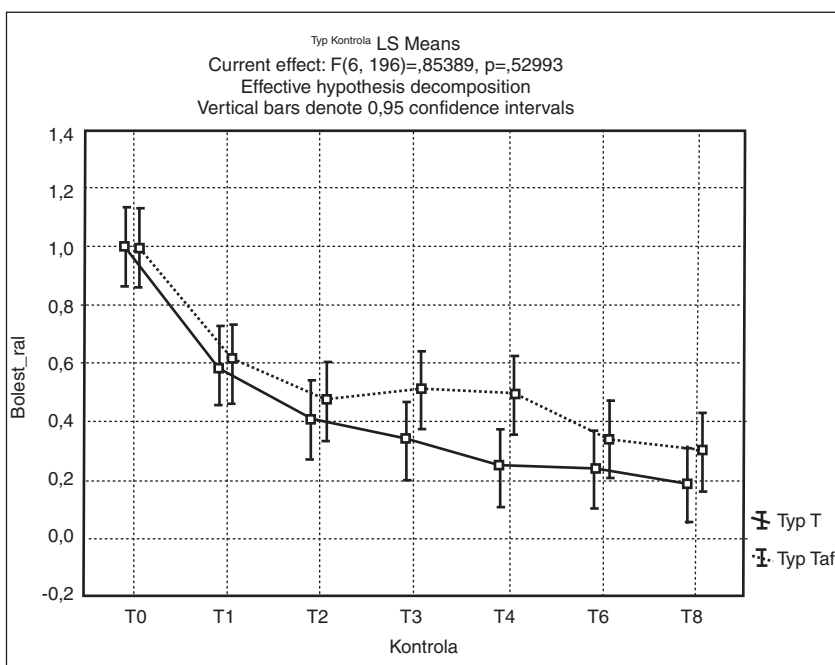
ky nemění. Tato skutečnost je potvrzena také výsledky post-hoc Tukey testu, na základě kterého bylo prokázáno, že u skupiny 1 došlo navíc ke statisticky signifikantnímu zmenšení relativní plochy vředů i po 3 týdnech léčby (T3) v porovnání s počátečním stavem, kdežto u skupiny 2 se hodnoty od času T2 v celém dalším průběhu již neliší.

Hodnoty bolesti během léčby byly hodnoceny



Obr. 9. Srovnání střední hodnoty bolesti všech pacientů během jednotlivých kontrol, léčených odlišnými přípravky.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC



Obr. 10. Graf závislosti střední hodnoty relativní bolesti u obou typů preparátu během léčení včetně 95% konfidencí intervalů.

Pozn.: T: hydrogenvápenatá sůl OC, Taf: čistá OC

obdobným způsobem. Pro hodnocení byly opět použity relativní hodnoty bolesti, čímž se omezí subjektivní hodnocení pacienta a zdůrazní se změna během léčení. Po provedení ANOVA testu se signifikantně liší jak úroveň bolesti mezi skupinou 1 a skupinou 2 ($p=0,0057$) (obr. 8), tak i úroveň bolesti při jednotlivých kontrolách ($p<0,000001$) (obr. 9). Z grafu na obr. 10, kde jsou vynes-

ny průběhy bolesti během léčení u obou skupin pacientů, je vidět, že u skupiny 2 jsou hodnoty bolesti vyšší než u skupiny 1. Tato skutečnost byla potvrzena i post-hoc Tukey testem – u skupiny 1 se statisticky významně liší bolest nejen při první kontrole po týdnu léčby (T1), ale navíc i relativní hodnoty bolesti po 4 týdnech léčby (T4) jsou statisticky významně nižší než v čase T1. V případě skupiny 2 se bolest statisticky významně sníží také při první kontrole, ale dále se již do konce sledování statisticky významně nemění.

Korelace mezi průběhem léčení a věkem nebo dobou onemocnění nebyly zjištěny.

DISKUSE

Oxidovaná celulóza použitá v této studii je získávána z dlouhovláknenné bavlny nejvyšší kvality s vysokým obsahem α -celulózy. Od ostatních forem celulózy se liší zejména způsobem zpracování. Vlákna totiž nejsou klasicky lisována, ale jsou předena kroucením základních šroubovic, čímž nevznikají plná, ale dutá vlákna s větším specifickým povrchem. Toto speciální zpracování zajišťuje vyšší účinnost této formy OC.

V průběhu studie byl pozorován velmi příznivý efekt OC i na ulcerace s povleklou spodinou, postupně došlo k jejímu vyčištění a navození granulární fáze hojení. Tyto klinické zkušenosti byly potvrzeny i laboratorně – bylo prokázáno, že OC působí na některé mikroorganismy baktericidně (*Staphylococcus aureus* včetně methicilin-rezistentních kmenů, dále *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus β -haemolyticus non A non B*), na jiné patogeny působí bakteriostaticky (gramnegativní bakterie – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*).

Antibakteriální účinek vůči širokému spektru patogenních mikroorganismů byl potvrzen jak *in vitro*, tak *in vivo*, a je pravděpodobně dán snížením pH v ráně. To vede kromě jiného k aktivaci přirozených obranných mechanismů hostitele (6).

Přesný mechanismus účinku OC není dosud zcela objasněn. Předpokládá se, že snížením pH v ráně dochází

ke **snížení aktivity proteáz**, zejména matrix metaloproteináz.

Matrix metaloproteinázy (MMP) jsou endopeptidázy závislé na zinku, produkované granulocyty, keratinocyty a fibroblasty. MMP se objevují v extracelulární matrix (ECM) ihned po tkáňovém poškození. Bylo zjištěno, že na rozdíl od akutních ran je jejich koncentrace u chronických ran mnohonásobně vyšší, protože je výrazně snižena hladina jejich tkáňových inhibitorů (10). Např. v exsudátu chronických venózních ulcerací byla zjištěna 116krát vyšší koncentrace MMP-1 (kolagenáza štěpící především fibrilární kolagen). MMP inaktivují růstové faktory a proteiny ECM (kolagen). MMP inaktivují i růstové faktory přidané exogenně (např. rekombinantní PDGF); proto v řadě klinických studií zjišťujících efekt růstových faktorů měla tato terapie jen omezený úspěch. Proto je potřeba prostředí chronických ran změnit na prostředí podobné ranám akutním, které se za normálních okolností hojí rychle.

V posledních letech se věnuje více pozornosti i tomu, jak bérčové vředy ovlivňují život pacientů, tj. jaký je dopad na jejich **kvalitu života**. Řada studií totiž prokázala, že bérčové vředy výrazně snižují kvalitu života pacientů (9). Proto je velmi důležitý fakt, že hydrogenvápenatá sůl OC vede k výraznému **snížení bolesti v ráně**. Bolest je jedním z hlavních faktorů, které snižují kvalitu života pacientů s bérčovými vředy. Podle literárních údajů je bolestivých 60–80 % ulcerací venózní etiologie, z toho ve 20 % se jedná o bolest extrémní (5). Bolest a s ní související snížení kvality života má za následek pomalejší hojení rány. Chronická bolest totiž může vést k chronickému stresu, který negativně ovlivňuje hojení (7). Bolest tedy působí na hojení rány stejně negativně jako např. infekce v ráně (1). Po aplikaci hydrogenvápenaté soli OC byl zjištěn statisticky signifikantní ústup bolesti, čímž došlo ke zlepšení kvality života pacientů ještě před zhojením ulcerace.

ZÁVĚR

Na základě provedené studie lze shrnout, že obě formy oxidované celulózy urychlují hojení chronických bérčových vředů, podle statistického zhodnocení byly zjištěny lepší výsledky u skupiny pacientů léčených hydrogenvápenatou solí oxidované celulózy. Podle klinických zkušeností se jedná zejména o urychlení granulace a epitelizace ulcerací. Již po týdnu aplikace obou forem oxidované celulózy dochází k výrazné úlevě od bolesti, což vede ke zlepšení kvality života pacientů ještě před zhojením bérčového vředu. Vzhledem k tomu, že se jedná o plně

resorbovatelný materiál, probíhá výměna krytí bez traumatizace pacienta, což je jeden ze základních požadavků, který by mělo moderní krytí splňovat. Oxidovaná celulóza se velmi snadno aplikuje na ránu, což je další nespornou výhodou tohoto krytí. V průběhu celé studie nebyly zaznamenány nežádoucí účinky související s aplikací obou forem oxidované celulózy.

LITERATURA

1. BRIGGS, M., TORRA, J.E. Pain at wound dressing changes: a guide to management. *EWMA Position Document: Pain at wound dressing changes*, 2002, p. 12-17.
2. HARRISON, M.B., GRAHAM, I.D., FRIEDBERG, E., LORIMER, K., VANDELDELDE, C.S. Assessing the population with leg and foot ulcers. *Canadian Nurse*, 2001, 97, p. 18-23.
3. HOFMAN, D., WILSON, J., POORE, S., et al. A pilot study using a new dressing material: Traumacel. *J Wound Care*, 2000, 9, p. 393-396.
4. HUGHES, M.A., YANG, Y., CHERRY, G.W. Effect of Traumacel P on the growth of human dermal fibroblasts in vitro. *J Wound Care*, 2002, 11, p. 149-154.
5. HYLAND, M.E., LEY, A., THOMSON, B. Quality of life of leg ulcer patients: questionnaire and preliminary findings. *J Wound Care*, 1994, 3, p. 294-298.
6. KOLLÁR, P., SUCHÝ, P., MUSELÍK, J., BAJEROVÁ, M., HAVELKA, P., SOPUCH, T. Hemostatické účinky oxidované celulózy. *Česká a slovenská farmacie*, 2008, 57, (1), p. 11-16.
7. MOFFATT, C.J., FRANKS, P.J., HOLLINWORTH, H. Understanding wound pain and trauma: an international perspective. *EWMA Position Document: Pain at wound dressing changes*, 2002, p. 2-7.
8. NEMETH, K.A., HARRISON, M.B., GRAHAM, I.D., BURKE, S. Understanding venous leg ulcer pain: results of a longitudinal study. *Ostomy/Wound Manage*, 2004, 50 (1), p. 34-46.
9. PERSOON, A., HEINEN, M.M., VLEUTEN, C. J.M., ROOIJ, M.J., KERKHOF, P.C.M., ACHTERBERG, T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J Clin Nurs*, 2004, 13, p. 341-354.
10. SCHULTZ, G.S., MAST, B.A. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Wounds*, 1998, 10 (Suppl. F), p. 1F-9F.

Došlo do redakce: 9. 2. 2009

MUDr. Veronika Slonková
I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny
v Brně a LF MU
Pekařská 53
656 91 Brno
E-mail: veronika.slonkova@fnusa.cz